

Univerzita Pardubice

Fakulta zdravotnických studií

Incidence trombofilních stavů v porodnictví a prevence tromboembolické  
nemoci

Bc. Michala Pistulková

Diplomová práce

2014

Univerzita Pardubice  
Fakulta zdravotnických studií  
Akademický rok: 2012/2013

## ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Michala Pistulková**  
Osobní číslo: **Z12222**  
Studijní program: **N5345 Specializace ve zdravotnictví**  
Studijní obor: **Perioperační péče v gynekologii a porodnictví**  
Název tématu: **Incidence trombofilních stavů v porodnictví a prevence tromboembolické nemoci**  
Zadávací katedra: **Katedra porodní asistence a zdravotně sociální práce**

### Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :


1. Studium literatury, sběr informací a popis současného stavu řešené problematiky.
2. Stanovení cílů a metodiky práce.
3. Příprava a realizace výzkumného šetření dle stanové metodiky.
4. Analýza a interpretace získaných dat.
5. Zhodnocení výsledků práce.

Rozsah grafických prací: dle doporučení vedoucího  
Rozsah pracovní zprávy: 50 stran  
Forma zpracování diplomové práce: tištěná/elektronická  
Seznam odborné literatury:

1. ČECH, Evžen et al. Porodnictví. 2. přeprac. a dopln. vyd. Praha: Grada, 2006, 546 s. ISBN 80-716-9355-3.
2. KARETOVÁ, Debora a Jan BULTAS. Farmakoterapie tromboembolických stavů: průvodce ošetřujícího lékaře. Praha: Maxdorf, 2009, 136 s. ISBN 978-80-734-5184-4.
3. KRŠKA, Zdeněk. Tromboembolická nemoc v chirurgii. 1. vyd. Praha: Galen, 1998, 166 s. ISBN 80-858-2475-2.
4. PAŘÍZEK, Antonín. Kritické stavy v porodnictví. 1.vyd. Praha: Galen, 2012, 285 s. ISBN 978-80-726-2949-7.
5. ROZTOČIL, Aleš. Moderní gynekologie. 1. vyd. Praha: Grada, 2011, 508 s. ISBN 978-80-247-2832-2.

Vedoucí diplomové práce: MUDr. Zuzana Kokrdová  
Katedra porodní asistence a zdravotně sociální práce

Datum zadání diplomové práce: 1. října 2012  
Termín odevzdání diplomové práce: 5. května 2014

  
prof. MUDr. Arnošt Pellant, DrSc.  
děkan

L.S.

  
Mgr. Markéta Moravcová  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 7. února 2014

**Prohlašuji:**

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 28.4.2014

.....  
Bc. Michala Pistulková

## **Poděkování**

Tímto bych ráda poděkovala vedoucí mé diplomové práce MUDr. Zuzaně Kokrdové, Ph.D., za odborné vedení, její rady, připomínky a vstřícný přístup. Rovněž děkuji své rodině a přátelům za podporu během celého studia a všem, kteří mne při realizaci mé práce podpořili.

## **ANOTACE**

Diplomová práce se zabývá trombofilními stavy v porodnictví, jaké jednotlivé typy trombofilních stavů se vyskytují v populaci těhotných, jejich spojitost právě s těhotnými ženami, rizika a komplikace, které to přináší. Dále také, jaká je jejich incidence v daném zdravotnickém zařízení. Práce se také zabývá tromboembolickou nemocí a preventivními opatřeními, které se v dané situaci provádí. V diskuzi a závěru jsou shrnuty výsledky ze získaných dat zaměřených na incidenci trombofilních stavů a dalších rizikových faktorů.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

trombofilní stavy, tromboembolická nemoc, prevence TEN, embolie, hemokoagulace

## **TITLE**

The incidence of thrombophilia conditions in obstetrics and the prevention of thromboembolic disease

## **ANNOTATION**

This thesis deals with thrombophilia conditions in obstetrics, the occurrence of different types of these conditions, their connection specifically with pregnant women, risks and complications that can be caused by. It also points out their incidence in a concrete healthcare facility. Further it deals with thromboembolic disease and preventive measures performed in the specific situation. The discussion and conclusion summarize the results of obtained data focused on the incidence of thrombotic conditions and other risk factors.

## **KEYWORDS**

thrombophilia conditions, thromboembolic disease, prevention of thromboembolic disease, embolism, hemocoagulation

# OBSAH

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

TERMINOLOGIE

ÚVOD.....	12
1 Cíle.....	14
ČÁST TEORETICKÁ.....	15
2 Trombofilní stavy.....	15
2.1 Charakteristika trombofilních stavů.....	15
2.2 Dělení trombofilních stavů.....	16
2.3 Trombofilie v těhotenství.....	17
2.3.1 Vrozené trombofilie.....	17
2.3.1.1 APC rezistence – rezistence na aktivovaný protein C.....	18
2.3.1.2 Mutace protrombinu.....	20
2.3.1.3 Deficit antitrombinu.....	21
2.3.1.4 Deficit proteinu C a S.....	22
2.3.1.5 Hyperhomocysteinémie.....	23
2.3.1.6 Dysfibrinogenémie, hyperfibrinogenémie.....	24
2.3.2 Získané trombofilie.....	24
2.3.2.1 Antifosfolipidový syndrom.....	24
2.4 Vznik cévní trombózy.....	27
2.5 Průkaz trombofilie.....	28
2.6 Komplikace trombofilie.....	29
2.6.1 Prevence komplikací u gravidních žen s trombofilii.....	30
2.6.1.1 Edukace klientky s trombofilním stavem.....	30
3 Tromboembolická nemoc.....	33
3.1 Rizikové faktory vzniku TEN.....	34
3.2 Tromboembolické stavy v těhotenství.....	35
3.2.1 Změny organismu ženy v průběhu gravidity.....	36
3.2.2 Patofyziologie žilní TEN v těhotenství.....	36
3.2.3 Patofyziologie arteriálních trombotických komplikací.....	37
3.2.4 Profylaxe a prevence v graviditě.....	38

3.2.4.1	Prevence TEN u těhotných žen s detekovanou trombofilií, které ale neprodělaly TEN.....	39
3.2.4.2	Prevence TEN u těhotných žen s trombofilií s příhodou TEN nebo komplikacemi.....	40
3.2.4.3	Profylaxe TEN u císařského řezu.....	40
3.2.5	Embolické příhody v těhotenství.....	41
3.3	Antitrombotika v těhotenství.....	43
3.3.1	Warfarin.....	43
3.3.2	Nefrakcionovaný heparin.....	43
3.3.3	Nízkomolekulární heparin.....	44
3.4	Metody nefarmakologické prevence.....	44
3.5	Jiné metody léčby.....	45
3.5.1	Kavální filtry.....	45
3.5.2	Trombektomie.....	46
	ČÁST VÝZKUMNÁ.....	47
4	Výzkumné otázky a hypotézy.....	47
4.1	Výzkumné otázky.....	47
4.2	Pracovní hypotézy.....	47
5	Metodika výzkumu.....	48
6	Prezentace výsledků kvantitativního výzkumu.....	50
7	Prezentace výsledků analýzy dokumentů.....	70
8	DISKUZE.....	76
9	ZÁVĚR.....	83
10	POUŽITÁ LITERATURA.....	86
11	PŘÍLOHY.....	91



## SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

<b>Obr. č. 1</b>	Graf rozložení věkových kategorií ve zkoumaném vzorku.....	50
<b>Obr. č. 2</b>	Graf váhového rozložení žen dle BMI.....	51
<b>Tab. č. 1</b>	Váhový přírůstek v těhotenství podle BMI.....	51
<b>Tab. č. 2</b>	Tabulka četností jednotlivých typů trombofilních stavů.....	53
<b>Obr. č. 3</b>	Graf četností jednotlivých způsobů vedení porodu.....	54
<b>Tab. č. 3</b>	Kontingenční tabulka Trombofilní stav a způsob porodu.....	55
<b>Obr. č. 4</b>	Histogram Trombofilní stav a způsob porodu.....	56
<b>Tab. č. 4</b>	Tabulka četností jednotlivých důvodů ukončení porodu císařským řezem.....	58
<b>Tab. č. 5</b>	Tabulka četností jednotlivých kategorií podle hmotností novorozenců.....	59
<b>Tab. č. 6</b>	Kontingenční tabulka Trombofilní stav a váha novorozence.....	60
<b>Obr. č. 5</b>	Graf četností rodinné zátěže u žen trombofiliček.....	62
<b>Obr. č. 6</b>	Graf rozdílnosti v počtu mezi gravida/para.....	63
<b>Obr. č. 7</b>	Graf četností gestačního stáří novorozenců.....	64
<b>Tab. č. 7</b>	Tabulka četností rizikových faktorů.....	65
<b>Tab. č. 8</b>	Tabulka četností výskytu trombózy nebo embolie.....	66
<b>Tab. č. 9</b>	Kontingenční tabulka Počet rizikových faktorů a výskyt trombózy či embolie.....	66
<b>Obr. č. 8</b>	Histogram Počet rizikových faktorů a výskyt trombózy či embolie.....	67

## **SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK**

APC – aktivovaný protein C

BMI – body mass index (index tělesné hmotnosti)

CNS – centrální nervová soustava

DIC – diseminovaná intravaskulární koagulace

DM – diabetes mellitus

GIT – gastrointestinální trakt

LMWH – low molecular weight heparin (nízkomolekulární heparin)

MTHFR – methyltetrahydrofolátreduktáza

OA – osobní anamnéza

PS – porodní sál

RA – rodinná anamnéza

RF – rizikový faktor

SC – Sectio cesarea (císařský řez)

TEN – tromboembolická nemoc

## **TERMINOLOGIE**

Habituální potrácení – opakované těhotenské ztráty

HELLP – těžká forma preeklampsie, Hemolýza, Elevace jaterních enzymů, LP pokles počtu trombocytů

Hemodiluce – zředění krve zvýšením objemu tekutiny v cévách

Hyperemesis gravidarum – nadměrné zvracení těhotných, druh časně gestózy, která se objevuje zhruba od 1. do 4. měsíce těhotenství

Intervilózní prostor – placentární labyrint, kde cirkuluje mateřská krev

Intrauterinní růstová retardace – stav, kdy plod nedosahuje svého růstového potenciálu, řadí se sem plody s váhovým odhadem pod 10. percentil pro dané gestační stáří

## ÚVOD

Během posledních dvou desetiletí dochází k významnému vzestupu žen, jejichž těhotenství je označováno jako rizikové a jejich počet zřejmě bude i nadále stoupat. Na vině je několik faktorů. S vývojem nových léků, zdravotnické techniky, vlivem dalších výzkumů a nových postupů, je dnes možné potkat v poradně pro těhotné i takové ženy, kterým bylo dříve těhotenství nedoporučováno nebo dokonce zakazováno.

V důsledku snahy o profesní růst na pracovních pozicích se posouvá i průměrný věk žen, které se rozhodnou otěhotnět. Dříve byla tato hranice i 20 let, dnes je velký počet žen, kterým se první dítě narodí po 35. roce. Přičemž vyšší věk sám o sobě je rizikový faktor, který může mít vliv na graviditu. Dalším dnes patologickým faktorem je obezita. V rozvinutých zemích světa trpí obezitou až polovina žen a z toho téměř třetina je v reprodukčním věku.

V těhotenství při vytvoření „ideálních“ podmínek může dojít při už tak zvýšené pohotovosti ke srážení krve k onemocnění zvané tromboembolická nemoc, která se může rozvinout až v plicní embolii a skončit smrtí ženy. Ta může přijít velmi náhle. Proto je důležitý její včasný záchyt, důsledná prevence a důkladná léčba. Jedná se o záchranu hned dvou životů naráz.

I když jsou v dnešní době již známy rizikové faktory, dědičné vlivy a v naší zemi dobře propracovaný program, jak se o tyto ženy, jejich těhotenství, porod a šestinedělí starat, stále se jedná o velmi nebezpečný stav. Nepodceňovat žádný příznak, dostatečně edukovat a vnímat i subjektivní pocity ženy jsou taktéž důležitou součástí péče o takovou ženu a plod.

Toto téma jsem si vybrala, protože se jedná v oblasti gynekologie a porodnictví o velmi aktuální téma. Mladé ženy často chodí ke svému gynekologovi či gynekoložce v raném věku ještě před zahájením svého sexuálního života a žádají hormonální antikoncepci. Některý druh hormonální antikoncepce dokáže navodit stav podobný graviditě a tudíž i dá signál tělu zvýšit srážlivost krve, přičemž hrozí riziko tromboembolické nemoci. Pokud tyto dívky ještě navíc trpí trombofilií a neví o tom, riziko vzniku TEN stoupá a ony nejsou nijak chráněny. Zahájení vhodných opatření jako je podrobná anamnéza se zaměřením výskytu trombózy či embolie v rodině, laboratorní vyšetření, eventuelně odeslání do specializovaného trombotického centra již v tomto věku jim pomůže do budoucna včasné zahájit preventivní opatření v některých rizikových situacích – jako je například těhotenství a eliminovat tak riziko vzniku trombózy či embolie.

S těmito dívkami a ženami se jako porodní asistentka mohu setkávat jak v ambulanci gynekologa, tak i v porodnici na oddělení rizikového těhotenství, na porodním sále, na oddělení šestinedělí. Dostatek informací o tomto tématu mi dává možnost poskytnout těmto ženám odpovědi na jejich případné nezodpovězené otázky a vhodnou edukací třeba i eliminovat jejich strach co se stane s nimi a s jejich miminkem.

Téma mě zajímá jak z pohledu profesního, tak i z osobních důvodů, protože i v mé rodině byla detekována trombofilie a je zajímavé se dozvědět nějaké informace navíc.

Práce se skládá z teoretické části, která se snaží vysvětlit, co jsou to trombofilní stavy, jaké jsou jejich často se vyskytující typy v těhotenství, jak ovlivňují průběh gravidity, co je to tromboembolická nemoc a jaká jsou preventivní opatření. Ve výzkumné části jsou prezentovány výsledky ze sesbíraných dat, popsána metodika sběru dat a výzkumné otázky s hypotézami.

# 1 CÍLE

Cílem této diplomové práce s názvem Incidence trombofilních stavů v porodnictví a prevence tromboembolické nemoci je teoreticky zmatovat nejčastěji se vyskytující trombofilní stavy u těhotných žen a jejich vliv na průběh gravidity včetně porodu. Dále také tromboembolickou nemoc, možnosti její terapie, preventivní opatření a dopad na plod. Nedílnou součástí práce je také edukace žen s trombofilií porodní asistentkou.

Cílem výzkumné části bylo zjistit, jaký byl v roce 2012 záchyt rodičích žen s diagnózou trombofilní stav v konkrétním zdravotnickém zařízení krajského typu.

Dílčí cíle výzkumu:

1. Určit nejčastější typ trombofilních stavů vyskytující se v daném vzorku.
2. Zjistit, jaký vliv má trombofilie těhotných žen na plod.
3. Zjistit riziko vzniku TEN u žen s trombofilním stavem při přítomnosti dalších rizikových faktorů.

# ČÁST TEORETICKÁ

## 2 TROMBOFILNÍ STAVY

Trombofilie lze obecně nazvat jako stav, kdy v cévním systému (arteriálním, žilním, mikrocirkulaci) je zvýšená dispozice k tvorbě trombů. Někdy se označuje také jako hyperkoagulační stav. Patří sem jak dědičné, tak i získané protrombotické stavy (Kvasnička, 2003, s. 15).

### 2.1 CHARAKTERISTIKA TROMBOFILNÍCH STAVŮ

Trombofilní stavy jsou charakterizovány žilními trombózami před 45. rokem věku, včetně novorozeneckého věku. Dále opakovanými žilními trombózami, nezvyklými lokalizacemi trombóz, trombózami po cestování, těhotenství, terapii estrogy, tepennými trombózami před 35. rokem bez přítomnosti arteriální choroby, pozitivní rodinnou anamnézou tromboembolismu, kombinacemi žilních a tepenných trombóz bez přítomnosti získaných rizikových faktorů, opakovanou předčasně ukončenou graviditou - při vyloučení jiných příčin (Malý, Masopust, 2010, s. 43; Penka, Buliková, 2009, s. 157).

Představují poruchu hemostatického systému, při kterém tělo takto postiženého jedince má schopnost tvořit snáz krevní sraženiny. I přesto existuje řada jedinců, kteří jsou nositeli predisponujících znaků, ovšem bez symptomů a trombózu neprodělají. A naopak, i přes další rozšiřování poznatků o těchto abnormalitách, detailních diagnostických laboratorních testech dojde u 50 % jedinců, kteří prodělali trombózu, k selhání (Malý, Masopust, 2010, s. 43).

Trombofilie předchází vlastnímu procesu trombogeneze, která je poté vyvolána některým ze spouštěcích faktorů, jako je uvolnění tkáňového faktoru po poranění cévy, zvýšená hladina estrogenů vedoucí k dilataci cév s následnou stázou krve, letem delším než 4 hodiny, infekcí, nádorovým bujením a jiné (Kvasnička, 2012).

Z fylogenetického pohledu je hemostáza součástí obranného mechanismu živých organismů, a tedy i člověka. Před poměrně krátkou dobou byl lidský tvor ohrožen nedostatkem potravy a musel fyzicky bránit svou existenci. Jeho tělo tak bylo neustále ohroženo krvácením. Lidé, kteří již tehdy trpěli v Evropě nejčastěji se vyskytující genetickou

mutací (faktor V Leiden, faktor II protrombin 2010A), měli oproti ostatním výhodu menšího krvácení v boji i při porodu. Z důvodu poměrně rychle se měnících životních podmínek a stylu života, se lidský organismus nestačil na tyto změny dostatečně adaptovat a to, co dříve bylo spíše výhodou, je v dnešním světě přítěží. Tato hrozba ještě narůstá, pokud se přidruží ještě další rizikové faktory (Malý, Masopust, 2010, s. 43–44).

V rozvinutých zemích světa patří mezi jedny z nejčastějších příčin mortality a morbidity. Jednotlivé vrozené trombofilní stavy jsou vázané i na geografické rozložení. Například mutace FV Leiden se objevuje nejvíce ve státech severní Evropy, mutace protrombinu v jižní Evropě (Malý, Masopust, 2010, s. 46).

## 2.2 DĚLENÍ TROMBOFILNÍCH STAVŮ

Trombofilní stav je výsledek interakce genetických a zevních faktorů. Pokud z hlediska etiopatogeneze převažují u daného jedince faktory genetické, pak se jedná o vrozenou trombofilii. V případě, že u daného jedince převažuje vliv zevních faktorů, označujeme tento stav jako převážně získaný hyperkoagulační stav (Malý, Masopust, 2010, s. 44).

Ke klinické manifestaci je nutná přítomnost více rizikových faktorů současně. Studie ukazují, že v některých rodinách s vysokým výskytem TEN se nachází kombinace vrozených a získaných faktorů. Dokonce jsou popsány i rodiny se současným výskytem několika vrozených trombofilii současně – jako defekt antitrombinu, proteinu C či proteinu S a faktoru V Leiden (Penka, Buliková, 2009, s. 157).

Kvasnička (2003) rozdělil žilní trombofilie podle známé příčiny takto:

*1. Trombofilie při zvýšené koncentraci koagulačních faktorů a inhibitorů fibrinolýzy:*

*a) primární příčiny (genetické):*

*zvýšení protrombinu*

*zvýšení faktoru VIII*

*zvýšení faktoru IX*

*zvýšení faktoru XI*

*zvýšení fibrinogenu*

*zvýšení PAI*

*b) sekundární příčiny:*

*těhotenství*



*záněť*

*maligní nádorové bujení*

*2. Trombofilie při porušené regulaci hemokoagulace:*

*a) při nedostatku inhibitorů:*

*deficit antitrombinu*

*deficit proteinu C*

*deficit proteinu S*

*deficit inhibitoru cesty tkáňového faktoru*

*b) při rezistenci koagulačních faktorů vůči účinku aktivovaného inhibitoru koagulace:*

*APC rezistence (mutace FV)*

*c) při dysfunkci receptoru pro inhibitor koagulace*

*dysfunkce receptoru pro protein C (EPCR)*

*3. Trombofilie při dysfunkci nebo nedostatku některých koagulačních faktorů*

*dysfibrinogenemie*

*nedostatek faktoru XIII*

*nedostatek faktoru XII (Hagemanova faktoru)*

*4. Trombofilie při selhání aktivace fibrinolýzy – t-PA*

*5. Trombofilie při metabolických poruchách*

*hyperhomocysteinemie*

*zvýšení koncentrace lipoproteinu*

*6. Autoimunitní trombofilie v žilním systému*

*antifosfolipidový syndrom (Kvasnička, 2003, s. 45-46).*

## **2.3 TROMBOFILIE V TĚHOTENSTVÍ**

V těhotenství trombofilie zvyšuje jak riziko vzniku tromboembolických příhod, tak i dalších chorobných stavů spojených s cévní trombogenezí (Kvasnička, 2012).

### **2.3.1 VROZENÉ TROMBOFILIE**

Tento termín představuje genetické predispozice k rozvoji trombofilie a tím zvýšené riziko vzniku trombózy oproti normální populaci. Na vrozené trombofilie by se mělo myslet

vždy u mladších pacientů při první trombotické příhodě, u recidivujících trombóz a u trombóz s nezvyklou lokalizací, při pozitivitě rodinné anamnézy (Karetová, Bultas, 2009, s. 15; Kubíček, 2013, s. 19).

Vrozená trombofilie se vyskytuje asi u 40 nemocných na 100 tisíc obyvatel (Penka, Buliková, 2009, s. 157).

Mezi klinicky významné vrozené těhotenské trombofilie řadíme mutace genu faktoru V Leiden, mutace genu pro faktor II (protrombin), deficit antitrombinu, deficit proteinu S, deficit proteinu C, mutace MTHFR (Kvasnička, 2012).

### **2.3.1.1 APC rezistence – rezistence na aktivovaný protein C**

Z vrozených trombofilií se vyskytuje nejčastěji a také představuje nejčastější genetickou abnormalitu u pacientů s trombózou. Jedná se o abnormálně nízkou antikoagulační odpověď plazmy na přidání exogenního APC. U zdravých osob dojde po přidání k prodloužení doby srážení. Jako dědičné onemocnění je způsobena mutací genu pro faktor V (Malý, Masopust, 2010, s. 47).

Poprvé byla popsána roku 1993 týmem holandských a švédských vědců vedených Dahlbäckem. Byla pojmenována podle nizozemského města Leiden, proto se nazývá leidenská. Heterozygotní výskyt je dle Kvasničky (2003) v ČR u 5% populace, homozygotní výskyt je 1/5000 obyvatel (Kvasnička, 2003, s. 54). Heterozygotní jedinci s mutací FV Leiden jeví značnou geografickou závislost. V Holandsku je prevalence 2%, ve Švédsku 7%. Obecně je prevalence vyšší na severu evropského kontinentu, s výjimkou Kypru a Řecka. FV Leiden nebyl prokázán u domorodců v Asii, Oceánii, Africe, amerických indiánů. U osob postižených určitým typem trombofilie, je Leidenská mutace prokázána u 20 – 60 % těchto jedinců (Malý, Masopust, 2010, s. 48; Penka, Buliková, 2009, s. 160).

Ke spontánnímu vzniku trombózy většinou nedojde. Relativní riziko hluboké žilní trombózy je u heterozygotů 5 až 10krát vyšší, u homozygotů 50 až 100krát vyšší než u zdravé populace, také se zvyšuje riziko retrombózy. Heterozygotní forma se vyskytuje u 3 – 6 % populace, homozygotní forma je naštěstí nižší, je to 0,04 %. Při přidružení dalších rizik jako například pooperační stavy s nedokonalou profylaxí heparinem, imobilizace, léčba estrogyny, těhotenství a obezita dochází k trombóze u heterozygotů častěji (Gynord plus, 2010; Malý, Masopust, 2010, s. 48). Vzniklé žilní trombózy většinou nejsou komplikovány plicní embolií (Kvasnička, 2003, s. 55).

Detekce APC rezistence leidenské mutace F V se provádí screeningovými koagulačními testy, lépe vyšetřením DNA, které v ČR provádí několik laboratoří. Při pozitivním záchytu je důležité dál pátrat v příbuzenstvu probanda – rodiče, sourozenci, děti (Kvasnička, 2003, s. 55).

Při pátrání po trombofilním stavu spojeném s TEN má z dnešního pohledu, i ze stran vědomostí o tomto onemocnění, zásadní klinický význam určení mutace FV Leiden a mutace genu pro protrombin (Kvasnička, 2010).

V literatuře se objevují informace o vyšším výskytu této mutace u pacientů s infarktem, mozkovou ischemií v mladším věku, zejména pokud jsou přidruženy další rizikové faktory, jako je kouření a hormonální antikoncepce. Hormonální antikoncepce sama o sobě ohrožuje zdraví mladých dívek. Může se u nich (stejně jako u starších žen) vyskytnout mrtvice, ochrnutí nebo dokonce až smrt. Gynekologové i přes podrobný rozbor anamnézy nemusí zaznamenat žádné riziko a hormonální antikoncepci předepíší (přítomnost leidenské mutace v kombinaci s hormonální antikoncepcí zvyšuje riziko hluboké žilní trombózy až 99krát). Testy na zjištění poruchy srážlivosti neprovádí, protože je toto vyšetření drahé a zdravotní pojišťovny ji neproplácí. V indikovaných případech, kdy je podezření, že má žena vyšší riziko vzniku TEN, je odeslána na příslušné pracoviště ke genetické analýze. Cena tohoto testu je různá, záleží na daném středisku, v průměru se pohybuje kolem dvou tisíc korun. Také je možné na vlastní žádost klientky provést toto vyšetření (Petrášová, Koubová, 2013).

V nedávné době se objevil případ 16leté dívky, které lékař předepsal hormonální antikoncepci. V její osobní ani rodinné anamnéze nic nenasvědčovalo tomu, že by měla nějaké podezření na mutaci genu pro trombofilii. Po dvou měsících užívání ji začaly trápit bolesti ledvin, oteklo jí lýtko a noha byla dle jejích slov „taková nafialovělá“. Až později se ukázalo, že dívka dostala trombózu. Také jí byly provedeny testy a zjistila se přítomnost leidenské mutace, kterou zdědila od otce (na vyšetření byla pozvána celá její rodina, včetně sestry, která v tu dobu ještě nebyla dostatečně stará na vyšetření – u dětí se doporučuje vyšetřovat na trombofilní mutace až po 12 letech jejich věku, pokud nejsou jiné důvody). Záchyt leidenské mutace tak byl v relativně časném věku, o to horší by byl její záchyt v době těhotenství – s dopadem jak pro matku, tak i dítě (Tep 24, 2013).

V graviditě se díky trombofilii zvyšuje jak riziko vzniku tromboembolické příhody, tak i další stavy spojené s trombogenezí v cévě. Jedná se například o preeklampsii, HELLP

syndrom, poruchy placentace, intrauterinní růstová retardace plodu, častější spontánní potraty, častější porod plodu s nižší porodní hmotností (Gynord plus, 2010; Pařízek, 2012, s. 98).

Nicméně některé studie poukazují na to, že antikoagulační léčba je drahá a zda je hrozba nepříznivého dopadu na těhotnou ženu a plod oprávněná (jedná se o ženy, které neprodělaly trombózu a nejsou u nich přítomny další významné rizikové faktory). Studie se zabývaly výskytem preeklampsie, těhotenskými ztrátami, nízkou porodní hmotností a poruchami placentace mezi nositelkami mutace F V Leiden a těhotnými bez nosičství. Ukázalo se, že tato rizika jsou u těhotných s nosičstvím a bez nosičství podobná a tudíž nosičství F V Leiden v této studii nepoukazuje na výraznější riziko vzniku těchto poruch v těhotenství oproti zdravým těhotným. Také se snažila poukázat na to, že riziko TEN u neléčených žen s mutací F V Leiden heterozygot bez zřejmých rizikových faktorů je nízká a neliší se od nenosičů. Doporučuje při provádění preventivních opatření brát v potaz také možné nežádoucí účinky této léčby na těhotenství (Dizon-Townson et al, 2005).

Dnes je popsána i řada dalších mutací, které mohou zapříčinit APC rezistenci – například Cambridge, Hong Kong, jejich výskyt je však spíše ojedinělý (Penka, Buliková, 2009, s. 160).

### **2.3.1.2 Mutace protrombinu**

Lidský protrombin (srážecí faktor II) je protein, který je závislý na vitaminu K. Ten je pak změněn komplexem protrombinázy na trombin. Mutace genu pro protrombin (protrombin 20210 G→A) byla poprvé popsána roku 1996. Jedná se o další typ vrozené trombofilie, který se častěji vyskytuje ve skupině osob s tromboembolickou nemocí. Přítomnost tohoto abnormálního genu je spojena s vyšší hladinou protrombinu (Karetová, 2007).

Trpí jí zhruba každý 300. člověk. Vyskytuje se u 6 % postižených žilní trombózou a u 18 % jedinců, kteří mají pozitivní rodinnou anamnézu. Riziko trombózy v porovnání se zdravou populací je 2,8krát vyšší, riziko opakované trombózy pak ještě stoupá, je to 5,9krát vyšší riziko. Nebyla prokázána závislost na věku ani pohlaví. Stejně jako u předchozího trombofilního stavu, se v literatuře objevují data o zvýšeném riziku infarktu v mladším věku (Penka, Buliková, 2009, s. 160).

Výskyt této mutace u bílé populace poměrně kolísá, větší výskyt je detekován v jižní Evropě než v severní (Procházka, Procházková, Slavík, 2010).

V České republice je frekvence této trombofilie u heterozygotů 2,5 % (Kvasnička, 2012).

V těhotenství se vyskytuje s nižší četností než Leidenská mutace a i výskyt těhotenských komplikací jako časně těhotenské ztráty a úmrtí plodu je nižší (LékařiOnline, 2010).

V roce 2010 vyšla studie, která se zabývala těhotnými ženami, které jsou nositelkami Protrombinové mutace G20210A a porodnickými komplikacemi jako jsou časté těhotenské ztráty, preeklampsie, nízký gestační věk, abrupce placenty, oligohydramnion, nedonošené těhotenství. V porovnání s těhotnými ženami bez nosičství této mutace se ukázalo, že tyto porodnické komplikace se vyskytují u žen v obou skupinách s téměř stejnou četností (vyjádřenou v procentech, protože ve studii čítající přes 4000 žen, bylo 156 žen nositelkami mutace). Při přítomnosti této trombofilie se tedy vyskytují některé z porodnických komplikací, ale naštěstí jejich množství výrazně nepřevyšuje stejné komplikace u těhotných bez nosičství. Při detekci protrombinové mutace by ale lékař toto neměl opomínat a zajistit vhodnou prenatální péči (Silver a kol., 2010)

### **2.3.1.3 Deficit antitrombinu**

Jedná se o nejzávažnější protrombotickou poruchu. Pacienti s deficitem antitrombinu mají v porovnání s ostatními vrozenými koagulopatiemi největší riziko vzniku trombózy. Toto riziko je v průběhu života u nositelů 70 – 90 % (Procházka, Procházková, Slavík, 2010).

Tento stav byl poprvé popsán roku 1965 Egebergem. Jedná se o autozomálně dominantní dědičné onemocnění. Homozygotní forma je neslučitelná se životem. Vyskytuje se u 0,2 – 0,5 na 1000 obyvatel (Penka, Buliková, 2009, s. 159).

Projevuje se trombózami hlubokých žil dolních končetin, plicní embolií, atypickou lokalizací trombóz. Poprvé se většinou trombózy objevují kolem puberty, často i bez zjevné příčiny či po lehkém úraze, větší fyzické námaze. U žen se objevují poprvé často v těhotenství a šestinedělí. U 65 % nositelů se první projevy objevují ve věku mezi 10 – 35 lety (Penka, Buliková, 2009, s. 159).

Pátrání po deficitu antitrombinu je vhodné u pacientů, kteří prodělali masivní plicní embolii a jsou mladší než 35 let, u osob, v jejichž rodinné anamnéze jsou četné tromboembolie, u žen s tromboembolií v souvislosti s těhotenstvím nebo užíváním

hormonální antikoncepce, také u dětí, jejichž matky mají deficit antitrombinu (Karetová, 2007).

Profylaxe LMWH je doporučena v zátěžových situacích, například při operacích nebo v graviditě. U bezpříznakových jedinců je podávání LMWH sporné. Také je možné podávat koncentráty antitrombinu – záleží na jeho aktuální hladině a také na indikaci. Například před porodem nebo před provedením císařského řezu je vhodné po konzultaci s hematologem těhotné aplikovat infuzi s antitrombinem pro zvýšení hladiny antitrombinu. Porod by měl u takové ženy probíhat na pracovišti, které má možnost pravidelně sledovat hodnoty hemokoagulačních parametrů, je schopno zajistit dostatečné množství potřebných krevních derivátů, a konzultace s hematologem jsou možné 24 hodin denně (Kacerovský, Bradáč, 2004).

Hladinu antitrombinu mohou snižovat také například estrogeny, k poklesu také dochází při akutní tromboze a následně vlivem léčby heparinem, při poruše syntetické funkce jater, u postižení ledvin s nefrotickým syndromem, při sepsi, DIC, gestóze s těhotenskou hepatopatií, naopak warfarin může hladinu antitrombinu zvyšovat (Karetová, 2007).

#### **2.3.1.4 Deficit proteinu C a S**

Nedostatek proteinů C a S zvyšuje riziko vzniku trombózy 8 – 10krát. Projevit se může již v dětství. Žilní trombózy se objevují hlavně na dolních končetinách, ale i v netypických místech – na horních končetinách. Tepenné trombózy se vyskytují spíše ojediněle. U defektu proteinu C se manifestují především jako mozkové příhody v dětství (Penka, Buliková, 2009, s. 159).

U homozygotních jedinců v dětství končí většinou smrtelně, po narození působí masivní trombózy neslučitelné se životem nebo u novorozenců mohou způsobit rozsáhlé nekrózy, v dospělosti se také objevují nekrózy. Homozygotní formy se naštěstí objevují pouze raritně. Heterozygotní formy jsou v populaci pod 1 %. Prevalence mutace proteinu C je v populaci 2 na 1000 obyvatel, prevalence defektu proteinu S je 0,08 % (Karetová, 2007; Penka, Buliková, 2009, s. 159; Procházka, Procházková, Slavík, 2010).

Riziko rozvoje trombózy v těhotenství je u proteinu C 3 – 10 %, v šestinedělí je to ještě o něco více, 7 – 19 %. U proteinu S je riziko srovnatelné jako u proteinu C. V těhotenství je to do 6 %, v šestinedělí 7 – 22 % (Procházka, Procházková, Slavík, 2010).

V základním laboratorním vyšetření se odchylky od normy většinou nenaleznou a genetické testování není možné, protože u proteinu C je popsáno více než 160 mutací, u proteinu S více než 130 mutací. Defekt zjistíme stanovením aktivity proteinu C a S. Pokud nastane podezření na vrozený defekt, je vhodné vyšetřit i ostatní členy rodiny. Existuje i získaný nedostatek proteinu C – například při nedostatku vitamínu K, jaterním postižení, při preeklampsii, ... Získaný nedostatek proteinu S se objevuje v těhotenství nebo při užívání hormonálních kontraceptiv, mimo jiné (Penka, Buliková, 2009, s. 159–160).

### 2.3.1.5 Hyperhomocysteinémie

Homocystein je aminokyselina vznikající v organismu demethylací z aminokyseliny metioninu. K jeho přeměně dochází v buňkách působením enzymů při přítomnosti vitaminů – B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, kyseliny listové jako kofaktorů. *Hladina homocysteinu je ovlivněna věkem, pohlavím, menopauzou, nezdravým životním stylem, nízkým příjmem vitaminů B<sub>6</sub> a B<sub>12</sub>, poruchou vstřebávání těchto vitaminů v GIT, porušenými renálními funkcemi* (Penka, Buliková, 2009, s. 161).

Při defektech enzymů metabolizující metionin se v krevní plazmě hromadí homocystein. Homocystein ve vyšší hladině může vést ke vzniku aterosklerózy, poruchám krevní srážlivosti a trombózám, ke komplikacím v těhotenství. Jedná se tedy o rizikový faktor u kardiovaskulárních chorob. Mechanismus, kterým se hyperhomocysteinémie podílí na trombogenezí, není zatím dostatečně objasněn. Zřejmě se zde uplatňuje toxický efekt homocysteinu na cévní endotel. (LékařiOnline, 2010).

Hyperhomocysteinémie se dělí na formu těžkou, střední a lehkou. Příčinou těžké hyperhomocysteinémie je v 90 – 95 % homozygotní defekt enzymu cystation- $\beta$ -syntetázy, v 5 – 10 % se jedná o vrozený defekt remetylace – zejména nedostatek enzymu metylentetrahydrofolátoreduktázy (MTHFR). Byly popsány mutace téměř ve všech genech, které kódují enzymy tohoto metabolismu a nejčastější mutací je právě v oblasti genu pro MTHFR. U jedné osoby se může vyskytnout i více mutací. Někdy je hyperhomocysteinémie řazena mezi trombofilie smíšené etiologie (prolínají se vrozené a získané faktory) (Penka, Buliková, 2009, s. 161).

Vrozená hyperhomocysteinémie může být zapříčiněna řadou enzymatických defektů, který se může ještě více zvýraznit při nedostatku vitaminů B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> a kyseliny listové nebo při

terapii metotrexátem. Kromě zvýšeného rizika tromboembolie také může docházet k rychlejšímu rozvoji aterosklerózy (Procházka, Procházková, Slavík, 2010).

Některé ženy mívají problémy s otěhotněním, i když přímá souvislost s nosičstvím této mutace a neplodností nebyla prokázána. Také pokud dojde k hromadění trombů v cévách placenty, zvyšuje se riziko opakovaných potratů, úmrtí plodu. Další rizika spojená s nosičstvím mutace v genu MTHFR jsou nedostatečná výživa plodu, abrupce placenty, předčasný porod, preeklampsie, u plodu se zvyšuje riziko rozštěpových vad páteře a CNS (Genomac, 2014; LékařiOnline, 2010).

I některé vrozené defekty mohou reagovat na příjem vitaminů B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> a kyseliny listové. Jejich dávky musí být mnohonásobně vyšší než u běžné populace. Je také nutné si uvědomit, že naopak vysoký příjem (například i při užívání multivitaminových preparátů) může tuto poruchu maskovat (Hyánek, 2002).

### **2.3.1.6 Dysfibrinogémie, hyperfibrinogémie**

Patří mezi méně známé trombofilie. Dosud je jen málo informací o vztahu těchto poruch k těhotenství (Procházka, Procházková, Slavík, 2010).

## **2.3.2 ZÍSKANÉ TROMBOFILIE**

Mezi získané trombofilní stavy se řadí malignita, nefrotický syndrom, dlouhodobá imobilizace, myeloproliferativní onemocnění, pooperační stavy, užívání estrogenů z důvodu antikoncepce, obezita, kouření... Také některé vrozené trombofilní stavy mají i formy získané – získaná rezistence na aktivovaný protein C, získaný deficit antitrombinu, získaný deficit proteinu C a S. Specifické postavení má také antifosfolipidový syndrom (Lubušký, 2004).

### **2.3.2.1 Antifosfolipidový syndrom**

Antifosfolipidový syndrom (APS) se řadí mezi získané trombofilní stavy, autoimunitně podmíněný (Pavelka, 2010, s. 73).

Tento syndrom je charakterizován přítomností venózních, arteriálních a mikrocirkulačních trombóz, klinicky se projevujících opakujících předčasně ukončených gravidit a trombocytopenie v přítomnosti antifosfolipidových protilátek (Malý, Masopust,



2010, s. 52). Tyto autoprotilátky působí proti negativně nabitým fosfolipidům, uložených na povrchu většiny buněk lidského těla (Kvasnička, 2003, s. 58). Jedná se o nehomogenní skupinu látek, které zasahují do procesu krevního srážení a výsledkem zpravidla bývá trombofilie. Antifosfolipidové protilátky se vyskytují v 1 – 5 % u mladých zdravých osob, prevalence stoupá s věkem. Jsou také spojeny s dvojnásobně zvýšeným rizikem recidivy TEN po vysazení antikoagulační terapie (Malý, Masopust, 2010, s. 53). Při antifosfolipidovém syndromu se vyskytují trombotické příhody – v 60 % žilní trombóza, ve 30 % cévní mozková příhoda, v 10 % arteriální trombózy (Kvasnička, 2003, s. 58).

Podle příčiny jej můžeme rozdělit na primární a sekundární antifosfolipidový syndrom. Při primárním antifosfolipidovém syndromu onemocnění vzniká bez zjevné příčiny. U sekundárního antifosfolipidového syndromu se jako možné příčiny uplatňují revmatické příčiny (systémové onemocnění pojiva), nádorové, infekční či jiné stavy, například léky indukované (Malý, Masopust, 2010, s. 52). Zvláštní formou APS je i takzvaný katastrofický APS, který postihuje mikrovaskulární systém a projevuje se akutním multiorgánovým selháním, známkami krvácení, trombotizace v CNS, který může přejít až v syndrom diseminované intravaskulární koagulace či závažnou formu preeklampsie až HELLP syndrom. Bohužel se jedná o stav s vysokou mortalitou, ale naštěstí se vyskytuje pouze vzácně (Pařízek, 2012, s. 103; Pavelka, 2010, s. 73).

Klinicky se APS projevuje různorodě, závisí na typu a lokalizaci trombózy. U akutní formy se trombóza obvykle objevuje v hlubokých i povrchových žilách dolních končetin, ale není vyloučena ani jakákoliv jiná oblast těla. U žen ve fertilním věku se APS může projevovat poruchami gravidity ve vztahu k plodu. Dochází k mikrotrombotizaci cév placenty a tedy k omezení přívodu mateřské krve k plodu. Důsledkem toho je pak potrat v prvním nebo druhém trimestru těhotenství, předčasný porod pro placentární insuficienci, preeklampsii či eklampsii. Katastrofický APS se může vyvinout i bez předchozí anamnézy trombózy nebo embolie. Bývá obtížně odlišitelný od diseminované intravaskulární koagulace (Pavelka, 2010, s. 74).

Přesný mechanismus vzniku není zcela jasný. Může být spojen s autoimunitními revmatologickými stavy – jako systémový lupus erythematosus. Výskyt je ovšem nacházen i u předtím zdravých žen – spouštěcím faktorem je zřejmě prodělané virové onemocnění. Podpůrným mechanismem může být také změna imunitního systému, přirozeně změněná díky těhotenství, s navozenou imunotolerancí vůči plodu (Pařízek, 2012, s. 102).

Dosud není zcela určitě jisté, zda pouhá přítomnost antifosfolipidových protilátek v organismu negativně ovlivňuje porodnické výsledky. Existuje několik hypotéz a teorií. Z jedné takové hypotézy vyplývá, že jako příčina bezprostřední ztráty plodu je abnormální funkce placenty a deciduálních arterií, které jsou zúžené. V placentách těchto potracených plodů se nachází nadměrné množství nekrotických, infarktů a trombóz, které vznikají v průběhu normální materno-placentární cirkulace. Při těhotenské ztrátě v I. trimestru se až v 50 % nachází protilátky typu lupus anticoagulans. Ženy, které porodí předčasně, mají arteriální hypertenzi, placentární insuficienci s poruchou průtoku umbilikální arterie, růstovou retardací plodu s oligohydramniem. U těchto žen a u žen s opakovanými těhotenskými ztrátami nacházíme až ve 20 % systémový lupus erythematosus (Hájek, 2004, s. 185).

Pro diagnostické potřeby je důležité rozlišovat antifosfolipidové protilátky - antikardiolipinové (ACLA) a protilátky typu lupus anticoagulans (LA) (Malý, Masopust, 2010, s. 53). Protilátky lupus anticoagulans se vyskytují většinou u pacientů, kteří mají systémový lupus erythematosus (nebo jinou systémovou chorobou pojiva), zejména u žen. Objevují se i u lidí s maligními lymfomy (Kvasnička, 2003, s. 58).

Pro stanovení diagnózy APS je u postiženého jedince nutný výskyt alespoň jednoho klinického kritéria (trombóza, porucha těhotenství) a jednoho laboratorního kritéria. Navíc je ještě nutné dodržet časové rozmezí mezi klinickou manifestací a průkazem autoprottilátek k důkazu kauzální souvislosti. Tato doba je určena od 12-ti týdnů do 5-ti let. U klinického kritéria trombózy musí být její přítomnost jednou či vícekrát, arteriální nebo žilní; případně trombóza malé cévy v kterémkoli orgánu, bez známek zánětu v cévní stěně. U kritéria poruchy těhotenství se bere v potaz jedno či více nevysvětlitelných úmrtí morfologicky normálního plodu v 10. nebo po 10. týdnu gravidity; jedno či více předčasně narozených morfologicky normálních novorozenců před 34. týdnem gravidity kvůli eklampsii nebo těžké preeklampsii či prokázaných známkách placentární insuficience; tři a více nevysvětlitelných následných spontánních abortů před 10. týdnem gravidity s vyloučením anatomických a hormonálních abnormalit u matky, vyloučení chromozomálních abnormalit u rodičů (Malý, Masopust, 2010, s. 53–54). Laboratorní vyšetření se provádí pokaždé, když je potvrzeno jedno z klinických kritérií (Pařízek, 2012, s. 102).

U akutní formy s projevy trombotizace je APS nutno léčit podáváním antikoagulancií. Následně je také nutná dlouhodobá nebo dokonce trvalá antikoagulační léčba. Pokud je známo, že žena trpí antifosfolipidovým syndromem, měla by být poučena, aby se vyvarovala rizikových situací, které podporují vznik trombózy. Kouření, dlouhodobé sezení, hormonální

antikoncepce. Gravidní ženy jsou navíc po celou dobu těhotenství heparinizovány, podávání samotných antiagregancií obvykle vývoj těhotenství nelepší (Pavelka, 2010, s. 74).

V léčbě se uplatňuje podávání heparinu, včetně LMWH, a nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové. Ženám s anamnézou tromboembolie jsou podávány vysoké dávky heparinu, doporučeny jsou i kompresivní punčochy. Před zákrokem v graviditě, jako amniocentéza, císařský řez, se večer před výkonem heparin vynechá a s dalším podáváním se pokračuje za 6 až 12 hodin po zákroku. Podávat heparin je třeba až za 6 týdnů po skončení těhotenství. Pokud se APS prokáže pouze laboratorně, léčba se neprovádí. V případě, že se u ženy zjistí další rizikové faktory (věk nad 35 let, obezita, varixy, imobilita, preeklampsie, poruchy placentace, předčasné porody,...), zejména pak jejich kumulace, je na zvážení, zda ženě nepodávat LMWH s kyselinou acetylsalicylovou v těhotenství a v šestinedělí, samozřejmě jsou také kompresivní punčochy (Hájek, 2004, s. 185–186; Pařízek, 2012, s. 103).

## **2.4 VZNIK CÉVNÍ TROMBÓZY**

Ucelení koncepce o vzniku cévní trombózy byla popsána Rudolfem Virchowem, německým patologem v roce 1856. Při žilní trombóze dominuje hlavně zástava proudění krve a hyperkoagulace – ta vzniká aktivací plazmatických koagulačních faktorů se současným selháním funkce přirozených inhibitorů v plazmě a cévní stěně. Při arteriální trombóze dominuje poškození endotelu a aktivace a agregace trombocytů (Kvasnička, 2003, s. 14).

Virchow vytvořil triádu pravidel, přičemž už při přítomnosti alespoň 1 může dojít k hyperkoagulační příhodě (viz příloha A). Jedná se o zlenivění až zástavě toku krve (stáza krve), porucha cévní stěny (endoteliální dysfunkce), zvýšená srážlivost krve (trombofilní stav) (Malý, Masopust, 2010, s. 44).

Žilní stáza se u těhotných objevuje na konci prvního trimestru a maxima dosahuje okolo 36. týdne těhotenství. Poškození cévního endotelu se uplatňuje v porodnictví při traumatech cév po operativních vaginálních a abdominálních porodech. Dříve se předpokládalo, že výskyt trombózy dosahuje maxima ve 28. – 32. týdnu gravidity, to však bylo vyvráceno. Při vzniku trombózy hrají roli také chronické změny vyvolané poškozením cévního endotelu. V těhotenství jsou častým nálezem varixy – v oblasti vulvy, hemoroidálních žil, vena saphena. Po porodu většinou dochází k zlepšení (Procházková, Slavík, 2010).

Četnost trombotických příhod narůstá s kumulací jednotlivých rizikových faktorů – poměry rizik se nescítají, ale násobí (Malý, Masopust, 2010, s. 41, s. 44).

## 2.5 PRŮKAZ TROMBOFILIE

Detekce trombofilních stavů je závislá jak na vyšetření hemokoagulace a jejich inhibitorů, tak i na detekci zvýšené hladiny některých proteinů akutní fáze (např. fibrinogenu, CRP), detekci známých trombofilních mutací (leidenská mutace F V, mutace protrombinu,...) při vyšetření DNA a antifosfolipidových protilátek. Vyšetření nejsou prováděna screeningově, ale selektivně u jedinců s pozitivní rodinnou anamnézou (přítomnost tromboembolické choroby v 1. a 2. linii) nebo při již prodělané žilní trombóze. V takovémto případě je vyšetření trombofilie prováděno až po zahájení léčby nebo preventivně v případech očekávané zvýšené incidence trombóz (substituce estrogenu v klimakteriu, hormonální kontraceptiva, před některými operacemi,...) Základem je tedy získání potřebných anamnestických údajů od vyšetřované osoby. Zjištění samotné trombofilie má být provedena ve specializovaných laboratořích, umístěných v trombotických centrech. Detekování jedinci jsou při průkazu dědičné trombofilie v takovémto zařízení trvale dispenzarizováni (Kvasnička, 2003, s. 59–60).

K průkazu těhotenské trombofilie je doporučeno vyšetřit aktivitu antitrombinu, aktivitu proteinu C, hladinu proteinu S, hladinu fibrinogenu, zda je zvýšená koncentrace D-dimeru, stanovení antifosfolipidového syndromu, molekulárně-genetické vyšetření pro mutaci genu pro F V Leiden, mutaci genu protrombinu F II 20210 G>A. Další laboratorní vyšetření se provádí již ve specializovaných trombotických centrech. V případě positivity výsledku obdrží každý vyšetřovaný zdravotní kartu, kde je napsán typ trombofilního stavu a stručný popis trombofilie, rizikové situace a profylaxe. Tu by měl neustále nosit při sobě a v krizových situacích jí u lékaře předkládat (viz příloha B). Také je možno u těhotných žen vyšetřit mutaci MTHFR a hladinu homocysteinu při preeklampsii, abrupci placenty, potratech (Kvasnička, 2012; Pařízek, 2012, s. 98).

Laboratorní vyšetření se indikuje pouze selektivně. Provádí se u žen po opakovaných těhotenských ztrátách v I. trimestru nebo u každé ztráty po tomto období. Dále u těhotných s pozitivní osobní či rodinnou anamnézou po prodělané TEN nebo u kterých se vyskytly během těhotenství tyto komplikace – těžké formy preeklampsie, intrauterinní růstová retardace, abrupce placenty. Ale je také na zvážení, zda by nebylo vhodné před nasazením

hormonální antikoncepce vyšetřit alespoň 2 základní a nejčastější mutace podmiňující trombofilii – faktor V Leiden, faktor II Protrombin (při rozhodování by se měla brát v potaz také ekonomická stránka – ceny testování, příspěvky od pojišťoven, také určitý marketingový tah firem, které zprostředkovávají tyto odběry) (Imalab, 2009; Pařízek, 2012, s. 98).

Do budoucna lze předpokládat nástup globálních testů nové generace, které budou schopny kromě odhalení trombofilie také komplexně stanovit relativní riziko a rozřadit tak postižené do skupin s danými preventivními opatřeními (Procházka, Procházková, Slavík, 2010).

## **2.6 KOMPLIKACE TROMBOFILIE**

Celá řada studií se v poslední době zaměřuje na vztah trombofilie a výskyt komplikací v těhotenství. Do souvislosti bývá dáváno kromě hluboké žilní trombózy také opakované potracení, intrauterinní úmrtí plodu, růstová retardace, preeklampsie, abrupce placenty s placentární insuficiencí, předčasný porod. Podíl na tromboembolických komplikacích mají také vrozené poruchy koagulace plodu, které mohou zapříčinit placentární infarkty nebo jiné vaskulární postižení fetálního řečiště spojené s neurologickým postižením plodu (Křepelka, 2007).

Při řešení otázky, do jaké míry má trombofilie vliv na rekurentní těhotenské ztráty a potraty v I. a II. trimestru, se ve studiích objevují 2 proti sobě stojící odpovědi. Některé velké studie ukazují, že vliv trombofilie není tak velký, jak se předpokládá, jiné zase dokazují opak. V jedné takové studii byl dokázán přímý vliv výskytu mutace F V Leiden heterozygot na těhotenské ztráty po 10. týdnu těhotenství. Záleží také na dalších okolnostech, jako je výskyt trombózy v osobní anamnéze a rasový původ. Je prokázáno, že některé rasy trpí trombofilií a z nich vyplývajících komplikací méně, než jiné. V případě výskytu více trombofilií současně byl jasně prokázán větší výskyt potracených plodů (Battinelli, Marshall, Connors, 2013).

Abrupce placenty je v těhotenství závažnou komplikací, která se podílí na mateřské a novorozenecké morbiditě. Závislost mezi trombofilií a rizikem abrupce placenty byla prokázána u deficitu antitrombinu a hyperhomocysteinémie (ale ne u mutace MTHFR), u mutace F V Leiden naopak příčinná souvislost nalezena nebyla. Riziko této komplikace tedy existuje, záleží však na konkrétním typu trombofilního stavu (Battinelli, Marshall, Connors, 2013; Křepelka, 2007).

Výsledky ze studií zabývající se vlivem trombofilie na výskyt preeklampsie jsou značně smíšené. Leidenská mutace a protrombinová mutace vykazují určitou závislost na výskyt této komplikace, ostatní trombofilní stavy nebyly dostatečně v tomto směru prozkoumány a tudíž z nich nelze vyvodit definitivní závěry. Obdobné výsledky měly i studie zabývající se nízkou porodní váhou novorozence a intrauterinní růstovou retardací. Byla nalezena souvislost mezi výskytem deficitu S a opožděným růstem plodu, ostatní trombofilie nemají dostatek statistických dat pro určení definitivního závěru o vztahu hmotnosti novorozence a nosičstvím trombofilie (viz příloha C). Při výskytu těchto komplikací by se měl zohlednit také aktuální stav těhotné ženy, podrobná anamnéza a další nehematologické faktory, které k těmto komplikacím mohou přispívat (Battinelli, Marshall, Connors, 2013).

## **2.6.1 PREVENCE KOMPLIKACÍ U GRAVIDNÍCH ŽEN S TROMBOFILIÍ**

Pokud se u žen vyskytnou více než 3 těhotenské ztráty před 10. týdnem gravidity, doporučuje se vyšetřit přítomnost antifosfolipidových protilátek. V případě splnění laboratorních a klinických kritérií pro antifosfolipidový syndrom se doporučuje podávat před porodem subkutánně nízkomolekulární heparin nebo nefrakcionovaný heparin s nízkou dávkou aspirinu. Také by mělo být bráno v potaz, že ženám s těhotenskými komplikacemi nemusí být vyšetřeny vrozené trombofilní stavy. A těm, které mají detekované vrozené trombofilní stavy s těhotenskými komplikacemi, by ale neměli být rutinně podávány antitrombotické preparáty (Pařízek, 2012, s. 100).

### **2.6.1.1 Edukace klientky s trombofilním stavem**

Při pozitivním záchytu trombofilie, by měla být těhotná žena poučena od svého lékaře (gynekologa, hematologa) o vhodných preventivních opatřeních. Kromě lékaře by i porodní asistentka, která se o tuto ženu stará na oddělení rizikového těhotenství, v poradně pro těhotné, na ambulanci, na porodním sále, na oddělení šestinedělí, měla být schopná dostatečně klientku poučit o nastalých opatřeních.

Mezi opatření se řadí:

- Dodržování pitného režimu – minimálně 2 1/24 hodin, v letním období až 3 1/24 hodin.

- Aplikace nízkomolekulárních heparinů v rizikových situacích (sádrová fixace, dlouhodobá imobilizace, zámořské lety, respektive lety ve vzdálenosti nad 5000 km – trvajících déle než 4 hodiny, gravidita a šestinedělí).
- V zátěžových situacích nošení kompresivních punčoch – při dlouhodobém stání či sezení při nemožnosti se dostatečně pohybovat.
- Neužívat hormonální gynekologické preparáty (hormonální antikoncepce, hormonální terapie), případně se vyhnout preparátům obsahující estrogeny a volit co nejnižší možné dávky.
- U lékaře nezapomenout vždy předkládat vystavenou kartu pacienta s trombofilií a raději na to předem upozorňovat.
- U dětí myslet na možnost dědičného přenosu a raději na tuto skutečnost upozorňovat – při úrazech, před nasazením hormonální antikoncepce u dívek,...).
- Edukace klientek o monitoraci a kontrole krvácení po operaci a porodu
- Nekouřit, vyvarovat se obezity, snažit se dodržet rozmezí doporučeného váhového přírůstku
- Cvičení vhodné v těhotenství – tedy ne zbytečné poskoky, otřesy, také se vyvarovat těch sportů, kde hrozí úder do břicha (judo, jezdeckví, míčové hry) raději volit procházky, rychlejší chůzi, plavání. Pokud žena před otěhotněním necvičila, nedoporučuje se s ním v těhotenství začít, raději pod dohledem například v rámci psychoprofylaktické přípravy.
- Dodržování vhodné životosprávy – při deficitu kyseliny listové přidat do jídelníčku potraviny bohaté na kyselinu listovou (listová zelenina, špenát, brokolice, fazole, hrách, pomeranče, avokádo,...)
  - při deficitu vitamínu B6: ryby, maso, celozrnné pečivo, zelenina, banány,...
  - při deficitu vitamínu B12: maso, mléko, vejce, sýry,...
- Pokud žena užívá Warfarin, měla by se vyvarovat potravin, které obsahují vysokou hladinu vitamínu K (hlávkové zelí, špenát, brokolice,...), protože snižují účinky Warfarinu, raději by žena měla jíst potraviny s nižší hladinou tohoto vitamínu a snažit se ji udržovat stále na stejné hladině (vyvarovat se výkyvům).

- Důkladně se zaměřit na rodinnou a osobní anamnézu, zejména na výskyt trombózy, trombofilie, krvácení, neobvyklé hematomy (Čech, 1999, s. 64–66; Konečná, 2005).

Pokud je ženě naordinován nízkomolekulární heparin, je vhodné naučit ženu, jak si aplikovat injekce sama. LMWH se aplikují subkutánně a jejich výhodou je, že injekční stříkačky jsou již předplněné a připravené k okamžitému podání. Z injekční stříkačky se sejme ochranný kryt, vzduchová bublina se neodstříkuje, aby nedošlo ke ztrátě účinné látky. Vpich se provádí po předešlé dezinfekci místa aplikace do kožní řasy (vytvoří se v místě aplikace mezi palcem a ukazovákem). Jehla se zavede kolmo do kožní řasy, provede se aspirace (zda nedošlo k nabodnutí cévy) a pomalu se aplikuje LMWH. Poté se odstraní jehla, pustí se kožní řasa. Místo vpichu se nemasíruje, jen se jemně přiloží čtvereček buničiny. Vhodná místa aplikace jsou: zevní strana paže v oblasti musculus biceps brachii, zevní strana stehen v oblasti musculus quadriceps femoris, oblast břicha v oblasti musculus rectus abdominis, oblast dorzogluteální v oblasti musculus gluteus medius. Místa aplikace je vhodné střídat. Porodní asistentka vše důkladně vysvětlí a ověří si, že klientka výklad pochopila. Také prakticky předvede a při aplikaci další dávky si klientka pod kontrolou porodní asistentky zkusí aplikaci sama. Po zvládnutí je poté klientka schopna aplikovat si LMWH doma bez odborného dohledu (Mikšová a kol., 2006, s. 157, 161).



### 3 TROMBOEMBOLICKÁ NEMOC

Tromboembolická nemoc vzniká při přítomnosti trombu v žilním řečišti, kde způsobí částečnou nebo úplnou obstrukci toku krve v cévě. Tento stav se ještě může zkomplikovat následným uvolněním tohoto trombu, putováním cévním řečištěm – embolizací, která může vést až k obstrukci plicních tepen. Termín *nemoc* vyjadřuje, že se jedná o trvalou dispozici vzniku trombózy (jako je například trombofilie), přičemž záleží i na vlivu dalších rizikových faktorů, které se mohou během života vyskytnout. Dle Karetové (2009) je tromboembolická nemoc 3. nejčastější příčina smrti. V širším slova smyslu se TEN může dotýkat i tepenného řečiště. Zdrojem embolů (tedy trombů putujících řečištěm) je levá část srdce, aorta nebo jiná část tepenného řečiště. Vzácně se objevují i případy, kdy primární trombóza v žilním řečišti embolizuje do tepenného řečiště přes průchodné foramen ovale. Pokud se během života trombóza objevuje opakovaně nebo nemocná prodělá komplikovanou plicní embolizaci, definitivně se jedná o TEN s akutní epizodou a recidivami (Karetová, Bultas, 2009, s. 10).

Pokud dojde k uvolnění trombu, který se nejčastěji tvoří na žilních chlopních dolních končetin při zpomaleném zpětném krevním návratu, dostává se tento trombus dolní dutou žílou přes pravé srdce do plicního řečiště. Pro těhotnou ženu (a nejen ji) je to život ohrožující stav, při kterém hrozí až smrt matky (Roztočil, 2008, s. 311).

Za posledních 10 let se v řadě vyspělých zemí na první místo v mateřské mortalitě dostala právě tromboembolie, která tak odsunula dříve nejčastější příčinu mateřské úmrtnosti – hemoragii, na druhé místo. V České republice se díky pokrokům v managementu porodnických komplikací mění poměr mezi tromboembolií a hemoragií. Počet úmrtí se naštěstí výrazně snížil díky zavedení povinné heparinové profylaxe od 90. let a to asi o 60 % (Pařízek, 2012, s. 2).

Mezi hlavní znaky tromboembolie se řadí: různě široké rozmezí tělesné teploty (od 35,5 až 40,5 °C), bolest na hrudi, pokles krevního tlaku, tachykardie nad 120/min, třesavka, bledost kůže a sliznic, cyanóza rtů a prstů, vykašlávání růžového sputa (jako důsledek zvýšení prokrvení plicní sliznice), dyspnoe, úzkost, poruchy vědomí (Roztočil, 2008, s. 311).

Léčbou je dobře zvládnutá kardiopulmonální resuscitace, podávají se antibiotika a antikoagulantia. Embolektomie se provádí pouze v indikovaných případech. U žen, u kterých jsou přítomny rizikové faktory, se jako preventivní opatření podávají nízkomolekulární hepariny (Roztočil, 2008, s. 311).

### 3.1 RIZIKOVÉ FAKTORY VZNIKU TEN

Mezi nejvýznamnější faktory vzniku TEN patří vrozené trombofilní stavy, z nichž se zaměřujeme na deficit antitrombinu, proteinu C, proteinu S, rezistenci na aktivovaný protein C – nejčastěji mutace faktoru V Leiden, dále to je mutace protrombinu (20210GA), snížená hladina plasminogenu či jeho aktivátorů, zvýšená hladina faktoru VIII, IX, XI, hyperhomocysteinemie pro mutaci MTHFR, deficit heparinového kofaktoru II, nedostatek faktoru XII. Kromě vrozených sem patří ještě i trombofilní stavy získané, kam se nejčastěji řadí maligní proces, sepse, dysfibrinogenemie, myeloproliferativní onemocnění, antifosfolipidový syndrom, nespecifické střevní záněty, nefrotický syndrom s dysproteinemií, paraproteinemie. Rizikové faktory se mohou rozdělit na disponující faktory, disponující chorobné stavy, disponující okolnosti (Karetová, Bultas, 2009, s. 13–15).

Disponující faktory jsou:

- věk nad 35 let
- předchozí anamnéza TEN
- varixy dolních končetin
- kouření

Disponující chorobné stavy jsou:

- trombofilie (vrozené a získané)
- chirurgické stavy (jako například ortopedické výkony dolních končetin, rozsáhlé hrudní a břišní operace, urologie, gynekologie, neurochirurgie, operace pro maligní tumory, také výkony v celkové anestezii)
- maligní procesy (zejména ty metastazující, a také s nimi související léčba chemoterapeutická, radioterapeutická, hormonální)
- dlouhodobá imobilizace (při úrazech končetin s fixací, dlouhodobé upoutání na lůžko, parézy a plegie)
- vážné interní onemocnění (cévní mozkové příhody, srdeční a plicní selhání)
- popáleniny

### Disponující okolnosti

- dlouhodobé cestování
- dehydratace
- obezita
- hormonální léčba, zejména estrogeny (hormonální antikoncepce, substituční léčba, léčba infertility)
- těhotenství, porod a šestinedělí
- nitrožilní katetry
- terapie kortikoidy a neuroleptiky (Karetová, Bultas, 2009, s. 14–16).

## 3.2 TROMBOEMBOLICKÉ STAVY V TĚHOTENSTVÍ

Žilní trombóza v těhotenství je velmi závažný stav, kdy je ohrožen nejen život matky, ale i plodu. Těhotenství je spojováno s vyšší incidencí TEN. Méně častá je arteriální trombóza (Pařízek, 2012, s. 105).

Dnes je již přijat fakt, že žilní tromboembolismus je multifaktoriální onemocnění. Proto i u těhotných a nedělek se vlivem zvýšeného počtu rizikových faktorů toto riziko násobně navyšuje. Riziko vzniku tromboembolismu v těhotenství je 4 – 6krát vyšší než u netěhotných (Pařízek, 2012, s. 105; Štourač, 2009).

Dle Pařízka (2012) je incidence asi 0,6 – 1,3 na 1000 těhotenství. Riziko vzniku žilní trombózy se v průběhu těhotenství stále zvyšuje, na konci III. trimestru je toto riziko až 60krát vyšší. Ještě vyšší riziko TEN je v šestinedělí, je to 3 – 8násobné riziko. Bohužel se objevují časté recidivy již dříve prodělané trombózy a perioperační TEN po císařském řezu. Při porodu císařským řezem je riziko vzniku TEN větší než při porodu vaginální cestou. Nediagnostikovaná či pozdě rozpoznaná hluboká žilní trombóza s sebou nese 25% riziko vzniku plicní embolie a 15% riziko úmrtí v případě neléčené trombózy. Naštěstí díky propracovanému programu na prevenci TEN, se toto riziko značně zmenšuje (Pařízek, 2012, s. 105; Procházka, Procházková, Slavík, 2010).

Těhotenství je tedy označováno jako přirozený trombofilní stav, který má zde význam především jako ochranný faktor možných krevních ztrát při porodu. Tělo se takto brání, avšak ne vždy to je k prospěchu, protože žena je tím pádem ohrožena zvýšenou tvorbou trombů. Frekvence úmrtí na tromboembolickou příhodu je sice nízká, frekvence je dle Hájka (2004)

1,85/100000 živě narozených dětí a asi u 0,005-1 % těhotných se v průběhu gravidity diagnostikuje žilní trombóza, stále se jedná o závažný stav, který je nutno mít pod dohledem (Hájek, 2004, s. 35).

Podle současných dat vzniká TEN v těhotenství na podkladě trombofilie až v 50 %, ale pouze v 0,1 % TEN komplikuje těhotenství. Také absolutní riziko TEN u těhotných s trombofilií je asi 1 – 2 % s převahou výskytu v šestinedělí (Pařízek, 2012, 294).

### **3.2.1 ZMĚNY ORGANISMU ŽENY V PRŮBĚHU GRAVIDITY**

V průběhu těhotenství dochází k fyziologické hyperkoagulaci. V důsledku zvyšování tvorby steroidních hormonů, zejména estrogenu, dochází v těhotenství ke zvyšování některých koagulačních faktorů jako fibrinogen, faktor V, VII, VIII, von Willenbrandův. Také dochází k nárůstu koncentrace inhibitorů fibrinolýzy. Nacházíme také snížené koncentrace přirozených inhibitorů koagulace proteinu C, proteinu S a antitrombinu. K těmto změnám však dochází postupně v průběhu celého těhotenství, tělo má tak šanci se na tyto změny postupně adaptovat. Největší nárůst je patrný na konci II. trimestru a ve III. trimestru (Pařízek, 2012, s. 105).

Přibližně za 8 týdnů po porodu se prokoagulační změny vracejí zpět do normálu (Pařízek, 2012, s. 294).

### **3.2.2 PATOFYZIOLOGIE ŽILNÍ TEN V TĚHOTENSTVÍ**

V patogenezi žilní trombózy se stejně jako u netěhotných uplatňuje Virchowova triáda (viz výše). Koncentrace jednotlivých koagulačních faktorů stoupají – jedná se o fibrinogen, faktor VII, VIII, X a XII. Naopak aktivita fibrinolytického systému je snížena, klesá hladina proteinu S. Pokud se k již tak vychýlené hemostatické nerovnováze přidá ještě trombofilie, může tento stav ještě navíc indukovat tvorbu trombóz v uteroplacentární jednotce a intervilózním prostoru a zapříčít tak intrauterinní růstovou retardaci a úmrtí plodu. Výjimečně může nastat trombotický proces v pupečníku, který mívá tragické následky (Pařízek, 2012, s. 66; Procházková, Procházková, Slavík, 2010).

Kromě fyziologické hyperkoagulace ke vzniku TEN také přispívá postupná stáza krve při jejím omezeném proudění v žilách dolních končetin. K té dochází kvůli relaxaci hladké svaloviny v žilní stěně (právě kvůli již zmíněné vyšší hladině estrogenů) a také kvůli

zvětšování dělohy, která tvoří mechanickou překážku při proudění krve v malé pánvi. Relativním stlačením levé ilické žíly pravou ilickou artérií dochází při žilním proudění k vzrůstu krevních sraženin v levé ilické žíle. Tělo si v graviditě s tímto stavem díky kompenzačním mechanismům umí poradit. Patří sem například hemodiluce, útlum nespecifické imunitní reakce vůči plodu. Avšak v průběhu porodu a poté v šestinedělí toto již přestává platit, protože placenta, která v těhotenství produkuje některé z inhibitorů – antitrombin, chybí. V patofyziologii TEN hrají roli individuální rizika, která se ještě mohou rozdělit na vrozené trombofilie a další individuální rizika. Vhodnou profylaxí se snažíme tyto rizika omezit (Battinelli, Marshall, Connors, 2013; Pařízek, 2012, s. 105).

Při objevení se příznaků jako bolestivý otok dolní končetiny, častěji levé, kdy po zatlačení zůstávají otisky, zarudnutí, by se měla co nejdříve provést náležitá opatření. Diagnostika jen na základě klinického obrazu je v těhotenství poměrně obtížná kvůli těhotenským změnám. Mezi typické projevy patří jednostranná bolest dolní končetiny (až v 90 % je žilní trombóza na levé dolní končetině), zejména při došlápnutí, ohybu nebo palpaci v místě trombózy, zvýšená teplota a meteorismus, významný příznak je také bolestivost v třísele. Ta může být jediným příznakem při trombóze v třísele, proto by se neměla podceňovat, protože většina trombóz v těhotenství (72 %) se odehrává v ileofemorální oblasti (Procházka, Procházková, Slavík, 2010).

Pomocnou vyšetřovací metodou v těhotenství pro diagnostiku hluboké žilní trombózy je dopplerometrická sonografie nebo magnetická rezonance, která je navíc schopna určit i stáří trombózy a v případě pánevní trombózy je přesnější než ultrazvuk. V laboratorním vyšetření kontrolujeme D-dimery, mutace genu pro faktor V Leiden a pro faktor II, hladinu antitrombinu, proteinu C a proteinu S a další. Výsledky by se měli konzultovat s hematologem, který samozřejmě musí zohlednit těhotenstvím změněné některé hodnoty – například v těhotenství dochází k přirozenému vzestupu D-dimerů (Pařízek, 2012, s. 106; Procházka, Procházková, Slavík, 2010).

### **3.2.3 PATOFYZIOLOGIE ARTERIÁLNÍCH TROMBOTICKÝCH KOMPLIKACÍ**

Arteriální trombóza je v těhotenství většinou vyvolána antifosfolipidovým syndromem. Dochází k dysfunkci cévního endotelu s následnými arteriálními trombotickými komplikacemi, které vedou k poruše cévního zásobení v placentě s tvorbou infarktů. Mezi

rizikové faktory arteriální trombogeneze patří kouření (které u těhotných většinou nebývá tak časté), obezita, diabetes, hypertenze, věk nad 35 let, zánětlivé onemocnění pojiva. Novorozenec může také ve vzácných případech utrpět takzvaný perinatální iktus. Dítě bývá netečné, často je přítomna apnoe, dominují křeče. Původ zde není zcela jasný, zřejmě se zde uplatňují vývojové cévní a srdeční vady, dehydratace a trombofilie matky, kdy dochází k embolizaci z placenty cestou přes foramen ovale (Pařízek, 2012, s. 105–106).

Trombofilie v arteriálním řečišti je nejčastěji vyvolána aktivací destiček. Po narušení cévního endotelu a obnažení vláken kolagenu, které mají smáčivý povrch, dojde ke styku s krevními destičkami a k uvolnění trombinu. *Takovou situaci může v těhotenství vyvolat tlakový stres při průtoku krve zúženými spirálovitými arteriemi v myometriu a deciduální tkáni při preeklampsii.* Ke změnám v průsvitu spirálních arterií dochází díky reakci imunitního systému těhotné ženy. V místě kumulace protilátek se hromadí makrofágy a dojde k aktivaci komplementu. Vzniká vaskulární zánět s následnou fibrózní přestavbou. To vyvolá ztlustění cévní stěny a současně zúžení cévního lumen. Vzniká stav, který je podobný arterioskleróze. Zvýšené napětí krve proudící v zúženém lumen cévy vyvolá tvorbu destičkových trombů, uzavření arterie a vznik placentárního infarktu. To má za následek porušenou placentární perfuzi, placentární insuficienci, IUGR a hypoxii plodu (Hájek, 2004, s. 176).

### **3.2.4 PROFYLAXE A PREVENCE V GRAVIDITĚ**

Jedná se o soubor opatření, která jsou nutná k zajištění výskytu sníženého množství tromboembolických příhod během těhotenství, porodu a šestinedělí (Štourač, 2009).

Součástí prenatální péče je také všeobecný screening s vymezením rizikových skupin tromboembolických komplikací. Řadí se sem ženy, u nichž nacházíme v anamnéze opakované potraty, intrauterinní úmrtí plodu, preeklampsie, výskyt žilní trombózy před těhotenstvím, výskyt dědičné trombofilie. U této rizikové skupiny se dále zajišťuje koagulační vyšetření na aktivitu antitrombinu, aktivitu proteinu C, proteinu S, antifosfolipidové protilátky a lupus antikoagulant, u mutace faktoru V Leiden a mutace protrombinu pak DNA vyšetření. V případě, že v průběhu těhotenství dojde k preeklampsii, žilní trombóze nebo úmrtí plodu, je taktéž nutno provést hemokoagulační vyšetření (Hájek, 2004, s. 35).

Podle Americké asociace antitrombotické léčby 2000 se u těhotných žen v případě výskytu jedné pooperační žilní trombózy před graviditou provádí dispenzarizace po celou

dobu těhotenství, v šestinedělí se podává nízkomolekulární heparin profylakticky. Jestliže se u těhotné vyskytne jedna idiopatická žilní trombóza či ženy se zjištěnou trombofilií typu deficit proteinu C, proteinu S a mutace F V Leiden, mutace protrombinu, které nepatří do skupiny se zvýšeným rizikem (věk nad 30, obezita, varixy, homozygotní mutace,...), jako doporučený postup se uvádí dispenzarizace po celou dobu gravidity a podávání LMWH s.c. Při zjištění deficitu antitrombinu III, antifosfolipidovém syndromu se podává celé těhotenství LMWH s.c. Při výskytu vícečetných žilních trombóz či u žen léčených antikoagulancii nebo u žen s pozitivní osobní anamnézou a pozitivitě APS se taktéž po celou dobu těhotenství podává LMWH s.c. (Hájek, 2004, s. 35–36).

Management profylaxe TEN v graviditě dle Konsenzu Americké asociace antitrombotické léčby z roku 2012 se snaží postupovat tak, aby nedošlo k opětovnému prodělání TEN nebo vzniku TEN při trombofilii. Důležité je zvážit i vliv ostatních individuálních rizik, přínos a rizika při případném podávání antitrombotik u těhotné ženy (Pařízek, 2012, s. 98–99).

#### **3.2.4.1 Prevence TEN u těhotných žen s detekovanou trombofilií, které ale neprodělaly TEN**

Těhotné ženy, které jsou nosičkami homozygotní mutace pro F V Leiden nebo homozygotní mutace protrombinu 20210A s pozitivní rodinnou anamnézou se doporučuje jako předporodní prevence podání profylaktické střední dávky nízkomolekulárního heparinu i poporodní profylaxe po celou dobu šestinedělí taktéž nízkomolekulárním heparinem nebo warfarinem. Ženy s ostatními trombofilními stavy, které TEN neprodělaly a mají pozitivní rodinnou anamnézu, se doporučuje předporodní klinické sledování lékařem a poporodní profylaxe nízkomolekulárním heparinem nebo warfarinem. Ženy s homozygotní mutací pro F V Leiden nebo protrombin G20210A, které neprodělaly TEN a mají negativní rodinnou anamnézu, se opět doporučuje předporodní klinické sledování a poporodní profylaxe po dobu šestinedělí LMWH nebo warfarinem (Pařízek, 2012, s. 99)

U klinicky méně závažných trombofilií jako je faktor V Leiden a protrombinová mutace v heterozygotní formě není profylaxe LMWH v průběhu těhotenství primárně indikována. Provádí se laboratorní kontroly hemokoagulačních parametrů. Aktivní profylaxe se zahajuje peripartálně nejpozději v den porodu a pokračuje se po celou dobu šestinedělí. V případě přítomnosti dalších rizikových faktorů TEN se profylaxe LMWH zahajuje kdykoli

během těhotenství. U mutace MTHFR s normální hladinou homocysteinu postačí v průběhu těhotenství dodávat kyselinu listovou v dávce 5 mg/obden (Binder, 2011).

Pokud lékař zvažuje, zda zvolit pouze klinické sledování nebo profylaxi, zaměřuje se kromě zjištěné trombofilie také na další rizikové faktory, které se vyskytují u těhotných žen – obezita (BMI nad 30), varixy, dehydratace, komorbidity (nemoci srdce a plic, zánětlivá střevní onemocnění, revmatické choroby, diabetes mellitus, hypertenze,...), imobilita, věk nad 35 let, vícečetné těhotenství, hyperemesis gravidarum, předchozí komplikace v graviditě (preeklampsie, habituální potrácení, krevní transfúze, akutní závažné infekce), léčba kortikoidy, anamnéza TEN v 1. linii (Pařízek, 2012, s. 100).

Pro lepší stratifikaci těhotných žen existují skupiny s určitým stupněm rizika. U žen s nízkým rizikem medikamentózní léčba není běžně doporučována. U žen ve skupině se středním rizikem se LMWH podávají á 12 hodin s.c., u žen s vysokým rizikem se podávají á 8 hodin. Pokud ženy patří do skupiny s velmi vysokým rizikem, podávají se také LMWH s následným převodem na per os antikoagulační léčbu po porodu (Štourač, 2009).

#### **3.2.4.2 Prevence TEN u těhotných žen s trombofilií s příhodou TEN nebo komplikacemi**

Pokud u těhotné ženy zaznamenáme příhodu TEN, je u ní indikovaná aktivní profylaxe antitrombotiky po celou dobu těhotenství. Během porodu se profylaktická dávka LMWH zvyšuje na terapeutickou dávku (je vyšší), s LMWH se pokračuje i v průběhu celého šestinedělí. Při prokázaném nosičství trombofilie a habituálním potrácením se doporučuje podávat kyselinu acetylsalicylovou, poté přechod na LMWH. U prokázaných komplikací v těhotenství (těžká preeklampsie, IUGR, úmrtí plodu, abrupce placenty,...) je na zvážení podávání LMWH od druhé poloviny těhotenství, častější sledování plodu. Ženy na dlouhodobé antikoagulační léčbě plánující těhotenství se převedou z perorálních antikoagulancií na terapeutické dávky LMWH. U neplánované koncepce je vhodné převést těhotnou nejpozději v 6. týdnu z warfarinu na LMWH (Binder, 2011).

#### **3.2.4.3 Profylaxe TEN u císařského řezu**

V případě plánovaného císařského řezu je nutno zjistit, zda jsou přítomna rizika pro vznik TEN. Pokud ano, je nutné podávat nízkomolekulární heparin po dobu 10-ti dní, stejně



jako po provedení jiné operace. V opačném případě stačí časná mobilita a kompresivní punčochy (Pařízek, 2012, s. 100).

Tromboprofylaxe je zahajována již předoperačně, protože se předpokládá, že tromby se začínají formovat již peroperačně, proto je v tomto období nutná ochrana. Pro snížení rizika krvácení a při využití neuroaxiálních blokády se LMWH obvykle aplikují večer. Některé studie ale dokazují, že aplikace LMWH 12 hodin před operací při porovnání s aplikací do 4 hodin po operaci riziko TEN nesnižuje. Protože LMWH má v těhotenství změněnou farmakokinetiku (jeho účinek je zkrácen), dá se předpokládat, že aplikace LMWH 12 hodin před císařským řezem nemá na vlastní profylaxi žádný vliv, podílí se na ní až dávka další, pooperační. Tomu odpovídají i zkušenosti s akutními císařskými řezy, kdy nebyl registrován vyšší výskyt TEN (Pařízek, 2012, s. 294–295).

Pokud se v případě císařského řezu rozhodneme pro epidurální anestezii, anesteziolog by měl u žen s trombofilií vzít také v potaz to, že jedním z rizikových faktorů pro vznik hematomu je i tromboembolická nemoc v anamnéze. Vznik spinálního hematomu je velmi vážná komplikace u neuroaxiální anestezie. Přestože nebyla doposud publikována žádná kazuistika o vzniku spinálního hematomu ve spojení s tromboprofylaxií, je lepší se řídit současnými obecně platnými nařízeními pro regionální anestezii při aplikaci LMWH. Rizikovější pro vznik hematomu je vytahování epidurálního katétru než vlastní punkce (Pařízek, 2012, s. 296; Štourač, 2009).

### **3.2.5 EMBOLICKÉ PŘÍHODY V TĚHOTENSTVÍ**

Tromboembolické příhody v těhotenství se významně podílejí na mateřské mortalitě a morbiditě. V České republice dle Hájka (2004) se na ní podílejí až v 44 % (Hájek, 2004, s. 389).

Jedná se o komplex poruch zahrnující stázu krve v hlubokém žilním systému, žilní trombózu v pánvi a dolních končetinách a akutní embolizaci do plicního řečiště. Můžeme je očekávat u žen po prodělaném operačním porodu a nutnosti zachovávat klid na lůžku, při některých chlopenních vadách, defektech septa, fibrilaci síní (Hájek, 2004, s. 389–390).

Většina embolizací směřuje do plicního řečiště přes pravé srdce z dolní duté žíly. Vzácně se může vyskytnout paradoxní embolie při pravolevém zkratu díky defektu septa či foramen ovale (predisponující faktor otevření foramen ovale je hypotenze a zvýšení nitrohruďního tlaku například při užití břišního lisu při porodu) (Hájek, 2004, s. 390).

Rizikovými faktory jsou hyperkoagulační stavy při pokročilém stupni těhotenství, pozitivní rodinná či osobní anamnéza, obezita, snížená mobilita, věk primipary nad 35 let, diabetes mellitus, nedostatek tekutin, vícečetná gravidita (Hájek, 2004, s. 390).

Klinicky můžeme embolizaci rozdělit do 3 forem. Jako velmi mírná forma se jeví drobná embolizace charakteristická anxiozitou, strachem ze smrti, neurčitou bolestí za lopatkou, pokašlávání, lehká dušnost při námaze, tachypnoe, vykašlávání načervenalého sputa, pokles saturace krve kyslíkem, mírný vzestup teploty. Při podezření na tuto formu se provede ultrazvukové vyšetření. Velký důraz je ale kladen na preventivní opatření jako časné vstávání z lůžka, procvičování dolních končetin, dostatečná hydratace, bandáže dolních končetin a LMWH předoperačně (Hájek, 2004, s. 390).

Druhá forma je již rozsáhlá embolizace projevující se dušností i v klidu, cyanózou, hypoventilací, tachykardií (ta bývá až v 90 %), hypotenzí, opět pokles saturace krve kyslíkem, někdy synkopa, která může být předzvěstí masivní až fatální embolie. Plicní scintigrafie již jen tuto typicky se projevující diagnózu potvrdí. Jako terapie je indikována kardiopulmonální resuscitace a umělá plicní ventilace, podávání kyslíku, léky na tlumení bolesti a myorelaxancia – kvůli reflektorickému spazmu plicních tepen, antikoagulancia (Hájek, 2004, s. 390).

Nejtěžší formu představuje kmenová embolie arteria pulmonalis. Díky obstrukci plicní tepny trombem dojde k zástavě krevního oběhu, ztrátě vědomí a cyanóze. Musí následovat okamžitá resuscitace. Přestože nepřímá srdeční masáž není příliš účinná, její důležitost tkví především v možném mechanickém rozbití trombu a tím zlepšení prognózy (Hájek, 2004, s. 390).

U těhotných lze použít pro odhalení plicní embolie i přístroje s radiační zátěží, jako je CT angiografie nebo ventilační perfúzní sken, kde se používá nižší radiační zátěž a tudíž menší zátěž pro plod. Radiační zátěž na plod je stále velmi diskutované téma. V některých akutních případech však může prodleva z provedení vyšetření nebo obavy o osud plodu způsobit nenapravitelnou škodu. Je prokázáno, že užití určitého množství ionizačního záření je spojeno s vyšším rizikem vzniku vývojových vad nebo úmrtí plodu. Toto množství se ale neužívá a v rukou zkušeného lékaře k ohrožení dochází jen málo (Pařízek, 2012, s. 106; Procházková, Procházková, Slavík, 2010).

I při podezření na drobnou embolizaci je důležité myslet na to, že i z této formy se může vyvinout kmenová embolizace. Proto je nutné mít v porodnickém zařízení neustále připravené a funkčně ověřené dostatečné vybavení (Hájek, 2004, s. 390).

### **3.3 ANTITROMBOTIKA V TĚHOTENSTVÍ**

Jako antitrombotická léčba se označují léčebně farmakologická opatření, která mají za úkol snižovat nežádoucí zvýšení ke krevnímu srážení. Cílem je tedy zabránit tvorbě trombu nebo zastavit růst již existujícího trombu (Karetová, Bultas, 2009, s. 41; Penka, Buliková, 2009, s. 219).

V těhotenství lze používat pouze nefrakcionovaný heparin a nízkomolekulární hepariny. Warfarin se používá pouze ve výjimečných případech (Kvasnička, 2012).

#### **3.3.1 WARFARIN**

Tento preparát prochází placentou, proto je v těhotenství kontraindikován. V časně fázi těhotenství, kdy dochází u plodu k organogenezi, není podávání warfarinu vhodné pro svůj možný teratogenní efekt (poruchy vývoje kostí, CNS), navození abortu nebo hemoragických komplikací plodu. Jako nejrizikovější období se jeví 6. – 12. týden gravidity. Teratogenita je vyšší při podávání dávek nad 5 mg za den. Během období kojení lze warfarin podávat, do mateřského mléka přechází jen minimálně. V těhotenství se dá použít pouze při některých výjimečných situacích, jako je přítomnost mechanické chlopenní náhrady. Jelikož studie ukázaly, že samotné LMWH selhaly, proto není jiná možnost, než zvolit warfarin, který se však dá pod dohledem lékaře kombinovat s nefrakcionovaným heparinem či LMWH. Průběžné laboratorní kontroly jsou samozřejmostí (Karetová, Bultas, 2009, s. 83, 110; Pařízek, 2012, s. 100, 106).

#### **3.3.2 NEFRAKCIONOVANÝ HEPARIN**

Obdobný preparát, který se dá použít, je UFH – unfractionated heparin, tedy nefrakcionovaný heparin podávaný subkutánně. Většinou se používá v případech, kdy je nevhodné použít jiný přípravek (například LMWH), při renální insuficienci (Pařízek, 2012, s. 100).

Další indikací nefrakcionovaného heparinu je léčba TEN, včetně plicní embolie. Po stabilizaci stavu se až do konce těhotenství přechází na LMWH. Před porodem se opět přechází na UFH. Jelikož má krátký poločas rozpadu, antikoagulace se může bez obav 4 – 6

hodin pře plánovaným císařským řezem přerušit. Po porodu se opět přechází na LMWH, poté na warfarin (Pařízek, 2012, s. 106).

Při užívání se může objevit pálení v místě injekce, někdy bolesti hlavy. Při dlouhodobějším užívání může dojít k heparinem indukované osteoporóze, vyšší riziko je u kojících matek, kde byly popsány mnohočetné kompresivní zlomeniny obratlů. K efektu heparinu se tak přidává i deficit kalcia (Procházka, Procházková, Slavík, 2010).

### **3.3.3 NÍZKOMOLEKULÁRNÍ HEPARIN**

U těhotných žen jsou podávány pouze 3 typy – dalteparin, enoxaparin a nadroparin. Při aplikaci LMWH se monitoruje hladina anti-Xa, základní koagulační vyšetření, stav těhotné ženy se zaměřením na TEN a krvácivé projevy. Sledování žen je prováděno porodníky ve spolupráci se specializovanými trombotickými centry. Ty si pak mohou po poučení a zaučení aplikovat LMWH doma (Pařízek, 2012, s. 100).

Důvodem k monitoraci hladiny LMWH jsou fyziologické změny tělesné hmotnosti a změny hemostázy v průběhu gravidity (Kvasnička, 2012).

Nízkomolekulární hepariny neprostupují placentou, proto se jejich účinku využívá v porodnictví. Jejich podávání se ukončuje 24 hodin před stanoveným termínem porodu nebo se těhotná v konečné fázi převede z LMWH na nefrakcionovaný heparin, jehož účinek lze okamžitě zrušit antidotem – protamin sulfátem (Kvasnička, 2012).

Stejně jako nefrakcionovaný heparin, i u LMWH se může vyskytovat pálení v místě aplikace a bolesti hlavy. Výskyt osteoporóz je méně častý (Procházka, Procházková, Slavík, 2010).

Profylaktický efekt standardních dávek LMWH je nejistý, protože tyto doporučené dávky jsou převzaty ze schémat navržených pro chirurgické a ortopedické pacienty a tedy nejsou přímo přizpůsobeny fyziologickému posunu koagulační rovnováhy v těhotenství ve smyslu hyperkoagulace a také zrychlenému metabolismu LMWH (Pařízek, 2012, s. 294).

## **3.4 METODY NEFARMAKOLOGICKÉ PREVENCE**

Mezi nefarmakologické postupy prevence se řadí elevace končetin, aktivní a pasivní cvičení, elastická komprese, intermitentní pneumatická komprese (Krška, 1998, s. 75–77).

Elevace končetin je velmi jednoduché opatření, které se dá využít předoperačně i pooperačně. Končetiny uvedeme nejlépe do 15 ° nad úroveň pravé síně. Aktivní cvičení zahrnuje dechová cvičení, cviky na dolní končetiny. Cvičení by se mělo provádět za spolupráce pacienta před a po operaci, po předchozím nácvičku. Dorzální a plantární flexí lze dosáhnout zrychlení žilního proudu až o 400 – 500 %. Nejpřirozenějším způsobem aktivního cvičení je jednoznačně chůze, proto se snažíme po porodu a operaci o časnou mobilizaci. K pasivnímu cvičení patří polohování pacienta, dorzální a plantární flexe prováděná zdravotnickým personálem. Mezi nejčastější způsob elastické komprese patří bandáže dolních končetin elastickými obinadly nebo elastickými punčochami. Tyto antitrombotické punčochy (TED: Thrombo Embolic Deterrent, GCS: gradient compression stocking) mají díky svému tvaru definované tlaky v oblasti kotníků, bérce, pod kolenem, okolo kolena. Pro určení správné velikosti se měří obvod lýtky, obvod stehna a délka končetiny (viz příloha D). Doporučená doba nošení punčoch je 24 hodin předoperačně, v průběhu operace a pooperačně. Intermitentní pneumatická komprese je metoda, kdy ke kompresi dochází pomocí nafukovacích punčoch. Krev je rytmicky pumpována a vytlačována z žilních chlopní tak, aby se zabránilo jejímu zpomalování a vytváření trombů. Tento způsob fyzikální prevence se však v porodnictví nepoužívá (Krška, 1998, s. 75–78; Ševčíková, 2011).

### **3.5 JINÉ METODY LÉČBY**

Pokud je antikoagulační léčba kontraindikována, doprovázena komplikacemi nebo je špatně snášena, je možno použít i jiné metody léčby.

#### **3.5.1 KAVÁLNÍ FILTRY**

Kavální filtry tvoří mechanickou překážku v průniku trombů do plic. Tak mohou snížit riziko výskytu plicní embolie. Ukazuje se, že výhodnější je jejich dočasné ponechání oproti trvalému (Karetová, Bultas, 2009, s. 80–81).

Implantace filtrů dolní duté žíly by měla být indikována u závažné hluboké žilní trombózy a při vysokém nebezpečí plicní embolie. V těhotenství je indikací především krátkodobá kontraindikace antikoagulační léčby, nejčastěji z důvodu porodu při čerstvé trombóze. Umístění filtru je obvykle infrarenálně pro teoretické riziko vzniku trombózy renálních žil. V těhotenství se však vlivem rostoucí dělohy a komprimací infrarenálních žil

filtry umisťují suparenálně. V infrarenální oblasti by mohlo dojít k poranění dělohy nebo vyvolání trombózy (Procházka, Procházková, Slavík, 2010).

### **3.5.2 TROMBEKTOMIE**

Tato chirurgická léčba je indikována při léčbě ileofemorální trombózy při nemožnosti podání antitrombotik nebo při jejich selhání. Nejedná se o rutinně prováděný výkon, je vyhrazen pro určitou skupinu pacientů – například při léčbě proximálních flebotrombóz u žen po porodu. Uvažuje se o ní u čerstvých izolovaných ilických trombóz, u trombózy vena saphena magna s možností přechodu do hlubokého žilního systému (Karetová, Bultas, 2009, s. 80).

# ČÁST VÝZKUMNÁ

## 4 VÝZKUMNÉ OTÁZKY A HYPOTÉZY

Na základě stanovených cílů práce a po prostudování literatury, jsem si určila výzkumné otázky a hypotézy, na které jsem se snažila posléze odpovědět v další části diplomové práce.

### 4.1 VÝZKUMNÉ OTÁZKY

1. Jaké je rozložení věkových skupin ve zkoumaném vzorku?
2. Jaké je váhové rozložení žen dle BMI ve zkoumaném vzorku?
3. Jaké typy trombofilních stavů se vyskytují ve sledovaném souboru?
4. Existuje vztah mezi přítomností určitého typu trombofilního stavu a způsobem vedení porodu?
5. Jaké byly důvody pro ukončení porodu císařským řezem?
6. Existuje vztah mezi přítomností určitého typu trombofilního stavu a porodní hmotností novorozenců těchto matek?
7. Jaká je u žen trombofiliček ve sledovaném souboru rodinná zátěž z hlediska trombofilie či výskytu trombózy?
8. Jaká je rozdílnost mezi gravida/para?
9. Jakého gestačního stáří jsou novorozenci matek s trombofilním stavem ve zkoumaném vzorku?
10. Existuje závislost mezi větším počtem rizikových faktorů a výskytem trombózy u žen trombofiliček ve sledovaném souboru?

### 4.2 PRACOVNÍ HYPOTÉZY

1. Přítomnost trombofilního stavu nemá vliv na způsob vedení porodu.
2. Děti matek s trombofilním stavem se rodí s nižší porodní hmotností.
3. Množství rizikových faktorů ovlivňuje výskyt trombózy či embolie, při větším počtu rizikových faktorů se u žen trombofiliček vyskytuje trombóza.

## 5 METODIKA VÝZKUMU

Pro výzkumné šetření této diplomové práce byla zvolena metoda retrospektivní studie. Po konzultaci s vedoucí práce, vyplnění žádosti o provedení výzkumu v rámci závěrečné práce a jejím schválení jsem mohla začít se získáváním potřebných dat. Sběr dat proběhl v Porodnicko-gynekologické klinice nemocnice krajského typu. Zkoumaným souborem byly klientky, které v roce 2012 porodily právě na této klinice. Sledované období bylo od 1.1.2012 do 31.12.2012. Z těchto klientek byly ještě vybrány ženy, u kterých byla ve zdravotnické dokumentaci uvedena diagnóza trombofilní stav s určeným konkrétním typem. Jednalo se tedy o záměrně vybraný soubor. Z šetření byly vyjmuty ty klientky, u kterých se trombofilní stav prokázal v přímé příbuzenské linii, ale u nich samých prokázán nebyl. U všech žen byla zachována jejich anonymita.

Data byla získána na základě studia porodních knih a dokumentace jednotlivých klientek. Z informačního počítačového systému používaného v daném zdravotnickém zařízení jsem podle jména uvedeného v porodní knize za rok 2012 vyhledávala tyto ženy a z jejich anamnézy zjišťovala potřebné hlavní kritérium pro zařazení do výzkumu. Vhodné ženy jsem si zapisovala do předem připraveného záznamového archu (viz příloha E). Potřebné další informace o klientkách jsem získala z jejich zdravotnických záznamů uložených v informačním počítačovém systému a z tištěných záznamů uložených v archivu. Záznamový arch byl vytvořen v programu Microsoft Office Word 2007 (MS Office, 2014). Údaje, které byly ve výzkumu zpracovávány, byly vybrány na základě poznatků a rad od MUDr. Zuzany Kokrdové, Ph.D., mých cílů práce a také podle informací získaných z porodních knih a dokumentace klientek.

Jednou z podmínek pro zařazení do výzkumu byla přítomnost trombofilního stavu u klientky, také jak se na něj přišlo a zda prodělala trombózu. Dalšími zkoumanými údaji pak byl věk klientky, hmotnost před otěhotněním a při přijetí na porodní sál, BMI, způsob vedení porodu, porodní hmotnost dítěte, gestační stáří, parita, hypertenze, gestační diabetes mellitus, přítomnost trombofilního stavu v rodinné anamnéze či jiná rodinná zátěž z hlediska trombózy, v případě provedení sectio cesarea její důvod.

Hodnotu BMI jsem vypočítala podle vzorce  $\text{kg/m}^2$ , tedy tělesná váha v kilogramech vydělená tělesnou výškou v metrech čtverečních. Pro usnadnění jsem využila BMI kalkulačku (Body Mass Index, 2008).



Sesbíraný soubor obsahuje 40 klientek, které trpí trombofilií. U 5 žen se vyskytla trombofilie v rodině, ony samy ale trombofilií netrpí, a proto byly z výzkumného vzorku vyřazeny.

Za rok 2012 porodilo v daném zdravotnickém zařízení celkem 1475 žen. Z celkového množství jich 40 trpělo trombofilií, což představuje 2,71 %.

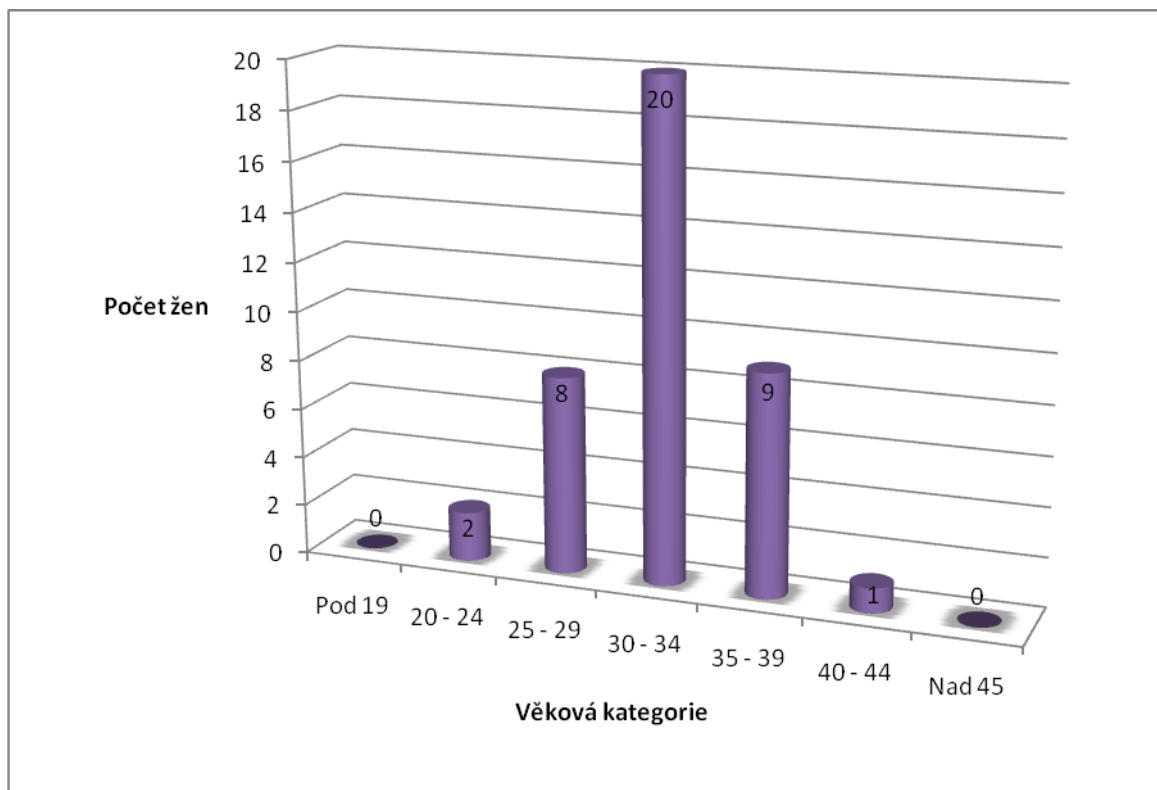
Část sesbíraných dat byla zpracována kvantitativně. Analýza a zpracování dat se uskutečnilo pomocí základních statistických metod v programu STATISTIKA 12 (STATSOFT, 2014), v programu Microsoft Office Excel 2007 (MS Office, 2014). Získané data byly zpracovány do tabulek a grafů. Byly stanoveny výzkumné otázky a hypotézy. Ke každé výzkumné otázce a hypotéze byla přiřazena příslušná zpracovaná data ve formě grafu nebo tabulky. V části Presentace a výsledky jsem se pak snažila odpovědět si na danou výzkumnou otázku a hypotézu. U hypotéz je také uveden výpočet, díky kterému byly hypotézy otestovány. Stanovené hypotézy byly testovány pomocí testu dobré shody chí-kvadrát se stanovenou hladinou významnosti 0,05 % (Chráška, 2007, s. 71–73).

Část sesbíraných dat byla zpracována kvalitativně. Cílem tohoto kvalitativního výzkumu bylo doplnit informace o prevenci tromboembolické nemoci, aplikované v těhotenství a šestinedělí, a dalších poznatků zjištěných z dokumentace rodiček ve vztahu k trombofilii a kompletně tak shrnout zjištěné informace o trombofilních stavech u každé rodičky zvlášť. V závěru jsou také sepsány 3 krátké kazuistiky o těhotných ženách trombofiličkách s prodělanou trombózou. Nástrojem kvalitativního výzkumu byla analýza dokumentů z porodního sálu daného zdravotnického zařízení.

## 6 PREZENTACE VÝSLEDKŮ KVANTITATIVNÍHO VÝZKUMU

Výzkumná otázka č. 1:

Jaké je rozložení věkových kategorií ve zkoumaném vzorku?

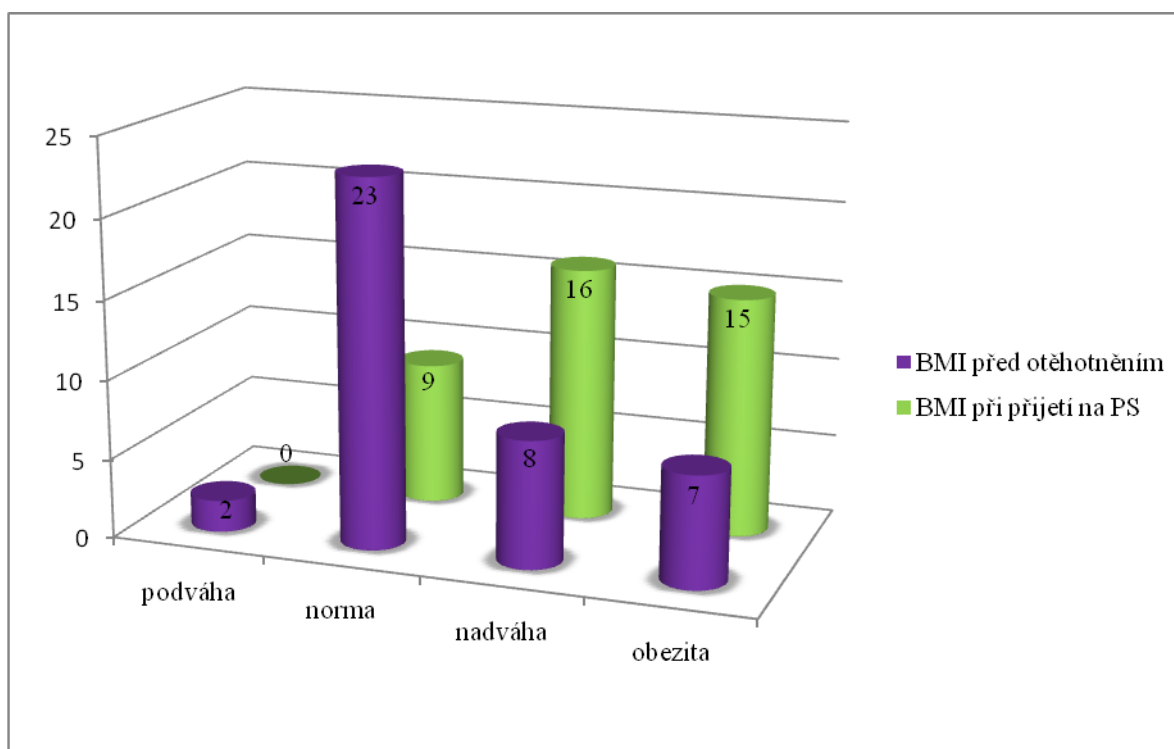


Obr. č. 1 Graf rozložení věkových kategorií ve zkoumaném vzorku

Obrázek č. 1 znázorňuje graf věkového rozložení jednotlivých věkových kategorií klientek, které v roce 2012 rodily v daném zdravotnickém zařízení a trpěly trombofilií. Věkové kategorie byly rozděleny po 5 letech a začínají hodnotou pod 19 let až po věk nad 45. Nejčastější věk klientek byl ve věkové kategorii 30 – 34 let s celkovým počtem 20 žen. Do věkové kategorie pod 19 let a nad 45 let nespádaly žádné ženy ze zkoumaného vzorku. Ve věkové kategorii 20 – 24 let jsou 2 ženy. Do kategorie 25 – 29 let se zařadilo celkem 8 žen. V kategorii 35 – 39 let je 9 žen. A v kategorii 40 – 44 let je 1 žena. Z grafu je patrné, že ve věkové hranici nad 35 let je zastoupeno celkem 10 žen.

## Výzkumná otázka č. 2

Jaké je váhové rozložení žen dle BMI ve zkoumaném vzorku?



Obr. č. 2 Graf váhového rozložení žen dle BMI

Tab. č. 1 Váhový přírůstek v těhotenství podle BMI

BMI	Váhový přírůstek v kg	V mezích normy	Nad normu	Pod normu	Celkem
podváha	13 - 18	1	0	0	1
norma	11 - 16	16	2	4	22
nadváha	7 - 11	2	6	0	8
obezita	5 - 9	1	5	1	7
dvojčata	18 - 22	1	0	1	2

Obrázek č. 2 znázorňuje graf váhového rozložení žen podle BMI. Ke každé hodnotě je přiřazena odpovídající kategorie. K hodnotě pod 18,4 byla přiřazena kategorie podváha, k hodnotě 18,5 – 24,9 kategorie norma, 25,0 – 29,9 spadá do kategorie nadváhy, nad 30,0 se jedná o obezitu. Je patrné, že 2 ženy trpěly podváhou, což představuje 5 %. Více než polovina žen z celého vzorku, tedy 23 žen, to je 58 %, mělo dle BMI před otěhotněním normální váhu. Nadváhou již před otěhotněním trpělo 8 žen, to představuje 20 %. Obezitou trpělo před otěhotněním 7 žen, tedy 18 %. Při přijetí na PS dle kategorií BMI mělo 9 žen, to je 23 %,

normální váhu. Celkem 16 žen (40 %) mělo nadváhu, 15 žen (38 %) trpělo obezitou. Nad hranicí normální váhy v těhotenství tedy byla nadpoloviční většina žen ze sledovaného souboru.

Tabulka č. 1 ukazuje váhový přírůstek v těhotenství podle BMI. V tabulce jsou k jednotlivým kategoriím BMI přiřazeny doporučené váhové přírůstky. Dle American Pregnancy Association (2013) jsou podle BMI váhové přírůstky určeny takto: v kategorii podváha by měl být váhový přírůstek 13 až 18 kg, v kategorii normální váha je to 11 – 16 kg, v kategorii nadváha 7 – 11 kg, v kategorii obezita by váhový přírůstek měl být 5 – 9 kg. Jelikož se ve vzorku vyskytly 2 ženy s dvoučetným těhotenstvím, platí pro ně jiná váhová kategorie. Jejich váhový přírůstek by měl být vyšší, tedy 18 – 22 kg. V kategorii podváha byla celkem 1 žena, jejíž váhový přírůstek byl v mezích normy. V kategorii normální váhy bylo celkem 16 žen, jejichž váhový přírůstek byl v mezích normy, 2 ženy byly nad danou normu a 4 ženy pod danou normou. V kategorii nadváha se 2 ženy vešly do normálního rozmezí váhy, 6 žen bylo nad normu a žádná žena ze sledovaného souboru nebyla pod normu. V kategorii obezita byla 1 žena v mezích normy, 5 žen bylo nad normu optimálního váhového přírůstku, 1 žena byla pod normu. U žen, které ve sledovaném vzorku čekaly dvojčata, byla 1 žena v optimálním váhovém rozmezí a 1 žena pod normou.

Žádná z žen ze sledovaného souboru během těhotenství neubrala na váze.

### Výzkumná otázka č. 3

#### Jaké typy trombofilních stavů se vyskytují ve sledovaném souboru?

Tab. č. 2 Tabulka četností jednotlivých typů trombofilních stavů

Typ trombofilního stavu	Četnost	Kumulativní	Rel. četn. v %	Kumul. četn. v %
Leiden heterozygot	21	21	52,5	52,5
Prothrombinová mutace heterozygot	4	25	10,0	62,5
MTHFR homozygot	4	29	10,0	72,5
MTHFR heterozygot	6	35	15,0	87,5
rezistence k APC bez mutace Leiden, MTHFR heterozygot	1	36	2,5	90,0
Prothrombinová mutace homozygot	1	37	2,5	92,5
Leiden heterozygot, deficit proteinu S	1	38	2,5	95,0
Antifosfolipidový syndrom	2	40	5,0	100,0
<b>Celkem</b>	40		100,0	

Tabulka č. 2 ukazuje jednotlivé typy trombofilních stavů, které se vyskytly ve sledovaném souboru, včetně jejich četností. Nejvíce zastoupeným typem je Leiden mutace heterozygot, který v celkovém počtu představuje přes polovinu všech typů, tedy 52,5 %. Na druhém místě s četností 6 žen, tedy 15 % je MTHFR heterozygot. Do kategorie MTHFR homozygot a Prothrombinová mutace heterozygot se zařadilo celkem po 4 ženách, což je 10 %. V kategorii Antifosfolipidový syndrom jsou 2 ženy, to představuje 5 %. Po jedné ženě, což představuje 2,5 % z celkového počtu 40 žen ve sledovaném souboru je v kategorii Prothrombinová mutace homozygot, rezistence k APC bez mutace Leiden a současně MTHFR heterozygot, Leiden heterozygot a současně deficit proteinu S.

#### Výzkumná otázka č. 4

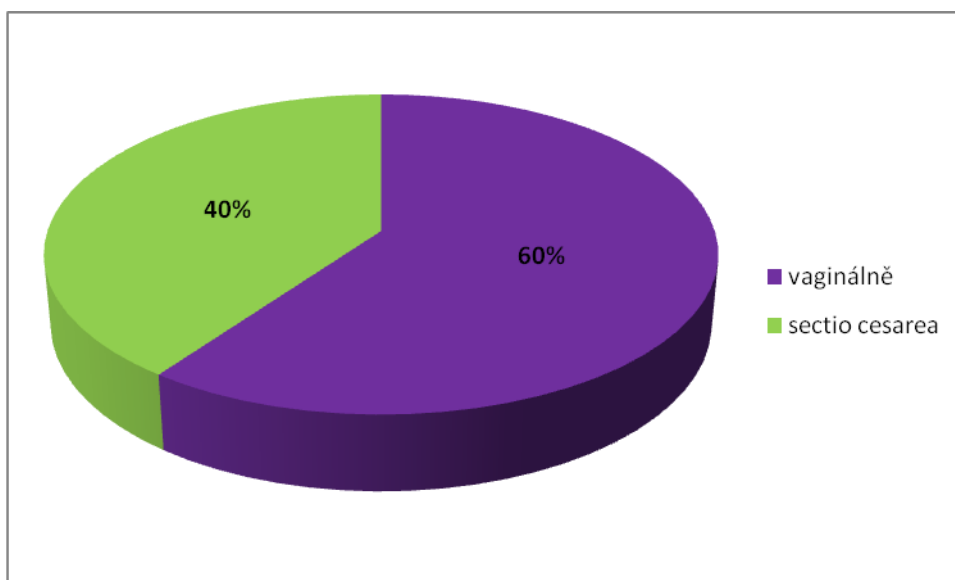
Existuje vztah mezi přítomností určitého typu trombofilního stavu a způsobem vedení porodu?

#### Pracovní hypotéza č. 1

Přítomnost trombofilního stavu nemá vliv na způsob vedení porodu.

$H_0$  Mezi přítomností určitého typu trombofilního stavu a způsobem vedení porodu není žádný vztah.

$H_A$  Mezi přítomností určitého typu trombofilního stavu a způsobem vedení porodu je statisticky významný vztah.



Obr. č. 3 Graf četností jednotlivých způsobů vedení porodu

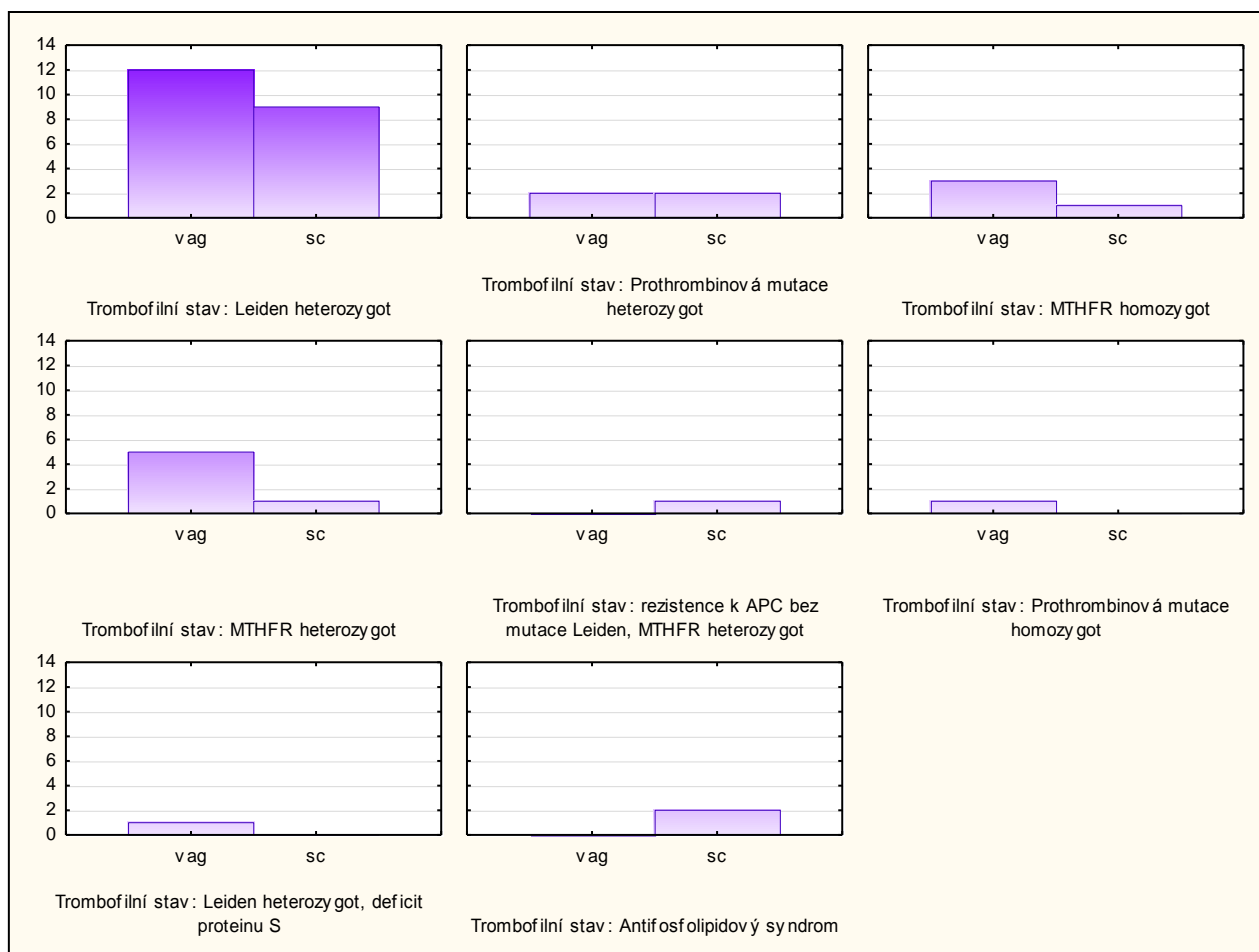
Z obrázku č. 3 lze vyčíst, že z celkového počtu 40 žen s trombofilií jich 24 rodilo vaginálně, což představuje 60 % z celkového množství a 16 rodilo císařským řezem, což představuje 40 %. Pro lepší znázornění je každá z kategorií odlišena barevně. Je zde patrná převaha vaginálně vedených porodů o 20 %, což v celkovém počtu je poměrně vyrovnané a ani jeden způsob vedení porodu významně nepřevažuje.

Pro určení hypotézy č. 1 bylo nutné vytvořit si proměnné. Jedna proměnná byla způsob vedení porodu, kam patří vaginální porod a porod císařským řezem. Druhá proměnná byla typ trombofilního stavu, která zahrnuje 8 kategorií (všechny, které se vyskytly ve zkoumaném vzorku). Jsou to Leiden heterozygot, Antifosfolipidový syndrom, MTHFR heterozygot, MTHFR homozygot, Prothrombinová mutace heterozygot, Prothrombinová mutace homozygot, Leiden heterozygot a současně deficit proteinu S, rezistence k APC bez mutace Leiden a současně MTHFR heterozygot. Do programu STATISTIKA jsem převedla upravená data z MS Excel a provedla testování dat. Použila jsem Pearsonův chí-kvadrát test na základě vytvořené kontingenční tabulky s určenými proměnnými. Poté jsem v MS Excel vypočítala kritickou tabulkovou hodnotu CHIINV.

**Tab. č. 3** Kontingenční tabulka Trombofilní stav a způsob porodu

<b>Trombofilní stav/ Způsob porodu</b>	<b>Vaginální</b>	<b>SC</b>	<b>Celkem</b>
Leiden heterozygot	12	9	21
Prothrombinová mutace heterozygot	2	2	4
MTHFR homozygot	3	1	4
MTHFR heterozygot	5	1	6
rezistence k APC bez mutace Leiden, MTHFR heterozygot	0	1	1
Prothrombinová mutace homozygot	1	0	1
Leiden heterozygot, deficit proteinu S	1	0	1
Antifosfolipidový syndrom	0	2	2
<b>Celkem</b>	24	16	40

Tabulka č. 3 znázorňuje kontingenční tabulku s mnou zvolenými proměnnými trombofilní stav a způsob porodu. Ukazuje četnosti každého vedení porodu k jednotlivému typu trombofilního stavu, které se objevily ve sledovaném souboru.



**Obr. č. 4** Histogram Trombofilní stav a způsob porodu

Obrázek č. 4 znázorňuje histogram jednotlivých typů trombofilních stavů se způsobem vedení porodu. U každého typu trombofilie je na vodorovné ose vyobrazena kategorie vaginální porod a porod sc, na svislé ose je vyobrazena odpovídající četnost ze sledovaného souboru.

Test byl proveden na 5 % hladině významnosti, tedy  $\alpha = 0,05$ .

Vypočítaná hodnota  $\chi^2 = 7,807539$

Hodnota  $p = 0,34987$

Počet stupňů volnosti  $df = 7$

Kritická hodnota  $CHIINV = 49,80184958$

Při porovnání hodnoty  $p$  se zvolenou hladinou významnosti je patrné, že  $p > \alpha$ , a proto  $H_0$  přijímáme a  $H_A$  zamítáme.



Při porovnání vypočítané hodnoty  $\chi^2$  s kritickou tabulkovou hodnotou je patrné, že vypočítaná hodnota je menší než kritická tabulková, a tudíž **H<sub>0</sub> nezamítáme**.

**Interpretace výsledku:**

Mezi přítomností určitého typu trombofilního stavu a způsobem vedení porodu není žádný vztah. Nelze tedy tvrdit, že by přítomnost trombofilního stavu měla vliv na způsob ukončení porodu.

## Výzkumná otázka č. 5

### Jaké byly důvody pro ukončení porodu císařským řezem?

Tab. č. 4 Tabulka četností jednotlivých důvodů ukončení porodu císařským řezem

Důvod SC	Absolutní četnost	Relativní četnost v %
neurologická indikace	1	6,25%
ortopedická indikace	1	6,25%
patologická poloha plodu	3	18,75%
sdílené indikace k SC	2	12,50%
hypoxie plodu	4	25,00%
adenom jater	1	6,25%
intrahepatální cholestáza těhotných, neúspěšná indukce porodu	2	12,50%
těžká preeklampsie, nepostupující porod	1	6,25%
KP nepoměr	1	6,25%
<b>Celkem</b>	<b>16</b>	<b>100,00%</b>

Z tabulky č. 4 jsou patrné četnosti jednotlivých důvodů ukončení porodu císařským řezem. Nejvíce zastoupenou indikací byla hypoxie plodu, kam se zařadily 4 ženy, což bylo 25,00 %. K indikaci patologická poloha plodu se zařadily 3 ženy, tedy 18,75 %. Některé indikace byly značně individuální, protože se zde prolínalo více důvodů pro ukončení porodu císařským řezem. V těchto sdružených indikacích k SC byla zatížena porodnická anamnéza, stav po již prodělaném císařském řezu a vyčerpání rodičky. Zařadily se sem 2 ženy, tedy 12,50 %. K indikaci intrahepatální cholestáza těhotných a neúspěšná indukce porodu se přiřadily 2 ženy, což představuje 12,50 %. K neurologické, ortopedické indikaci, kefalopelvickému nepoměru, těžké preeklampsii a nepostupujícímu porodu, adenomu jater, se přiřadily vždy po jedné ženě, což představuje 6,25 %. Ve sledovaném souboru prodělalo císařský řez celkem 16 žen.

## Výzkumná otázka č. 6

**Existuje vztah mezi přítomností určitého typu trombofilního stavu a porodní hmotností novorozenců těchto matek?**

## Pracovní hypotéza č. 2

**Trombofilie má vliv na porodní hmotnost novorozence, děti matek s trombofilním stavem se rodí s nižší porodní hmotností.**

**H<sub>0</sub>** Mezi přítomností určitého typu trombofilního stavu a porodní váhou novorozence není žádný vztah.

**H<sub>A</sub>** Mezi přítomností určitého typu trombofilního stavu a porodní váhou novorozence je statisticky významný vztah.

**Tab. č. 5** Tabulka četností jednotlivých kategorií podle hmotností novorozenců

<b>Váha novorozence</b>	<b>Absolutní četnost</b>	<b>Relativní četnost v %</b>
pod 999 g	1	2
1000 - 1499 g	0	0
1500 - 1999 g	3	7
2000 - 2499 g	4	10
2500 - 3499 g	23	55
3500 - 3999 g	9	21
nad 4000 g	2	5
<b>Celkem</b>	<b>42</b>	<b>100</b>

Celkový počet dětí ve zkoumaném souboru byl 42 při celkovém počtu 40 žen s trombofilií. Dvě ženy ze sledovaného souboru měly dvojčata.

Z tabulky č. 5 jsou patrné četnosti jednotlivých kategorií podle hmotností novorozenců. Nejvíce dětí spadá do váhové kategorie 2500 – 3499 g, kam se zařadilo 23 novorozenců, tedy 55 %. Nejméně dětí spadá do kategorie pod 999 g, ve které byl 1 novorozenec, tedy 2 %. V kategorii 1000 – 1499 g se nevyskytoval žádný novorozenec. V kategorii 1500 – 1999 g byli 3 děti, což představuje 7 %. V kategorii 2000 – 2499 g byli 4 novorozenci, to je 10 %. Do kategorie 3500 – 3999 g se zařadilo 9 dětí, což je 21 %

z celkového počtu. Ve váhové kategorii nad 4000 g byli 2 novorozenci, tedy 5 % z celkového počtu 42 dětí.

Pro určení hypotézy bylo nutné vytvořit si proměnné. Jedna proměnná byla váha novorozenců, kde jsem si pro lepší určení zvolila 7 kategorií. Jsou to: váha pod 999 g, 1000 – 1499 g, 1500 – 1999 g, 2000 – 2499 g, 2500 – 3499 g, 3500 – 3999 g, nad 4000 g. Druhá proměnná byla typ trombofilního stavu, která zahrnuje 8 kategorií (všechny, které se vyskytly ve zkoumaném vzorku). Jsou to Leiden heterozygot, Antifosfolipidový syndrom, MTHFR heterozygot, MTHFR homozygot, Prothrombinová mutace heterozygot, Prothrombinová mutace homozygot, Leiden heterozygot a současně deficit proteinu S, rezistence k APC bez mutace Leiden a současně MTHFR heterozygot. Do programu STATISTIKA jsem převedla upravená data z MS Excel a otestovala jsem data. Použila jsem Pearsonův chí-kvadrát test na základě vytvořené kontingenční tabulky s proměnnými. Poté jsem v MS Excel vypočítala kritickou hodnotu CHIINV.

Tab. č. 6 Kontingenční tabulka Trombofilní stav a váha novorozence

<b>Trombofilní stav/ Váha novorozence</b>	<b>pod 999 g</b>	<b>1500 - 1999 g</b>	<b>2000 - 2499 g</b>	<b>2500 - 3499 g</b>	<b>3500 - 3999 g</b>	<b>nad 4000 g</b>	<b>Celkem</b>
<b>Leiden heterozygot</b>	1	2	2	12	4	1	22
<b>Prothrombinová mutace heterozygot</b>	0	1	0	3	0	0	4
<b>MTHFR homozygot</b>	0	0	1	3	0	0	4
<b>MTHFR heterozygot</b>	0	0	1	3	2	1	7
<b>rezistence k APC bez mutace Leiden, MTHFR heterozygot</b>	0	0	0	1	0	0	1
<b>Prothrombinová mutace homozygot</b>	0	0	0	1	0	0	1
<b>Leiden heterozygot, deficit proteinu S</b>	0	0	0	0	1	0	1
<b>Antifosfolipidový syndrom</b>	0	0	0	0	2	0	2
<b>Celkem</b>	1	3	4	23	9	2	42

Tabulka č. 6 znázorňuje kontingenční tabulku s mnou zvolenými proměnnými trombofilní stav a váha novorozence rozčleněná na jednotlivé kategorie. Ukazuje četnosti každé váhové kategorie k jednotlivému typu trombofilního stavu, které se objevily ve sledovaném souboru.

Test byl proveden na 5 % hladině významnosti, tedy  $\alpha = 0,05$ .

Vypočítaná hodnota  $\chi^2 = 22,17375$

Hodnota  $p = 0,95468$

Počet stupňů volnosti  $df = 35$

Kritická hodnota  $CHIINV = 49,80184958$

Při porovnání hodnoty  $p$  se zvolenou hladinou významnosti je patrné, že  $p > \alpha$ , a proto  **$H_0$  nezamítáme.**

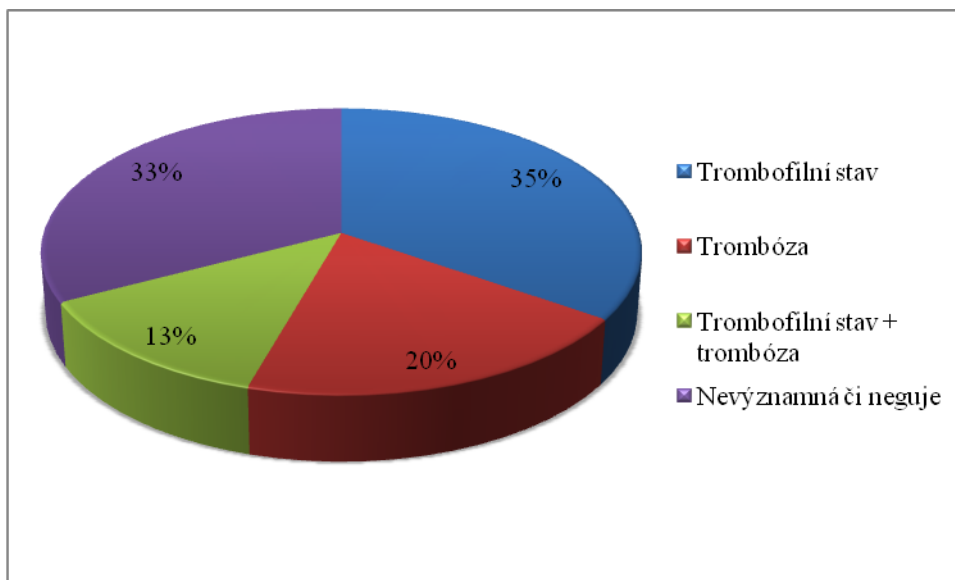
Při porovnání vypočítané hodnoty  $\chi^2$  s kritickou tabulkovou hodnotou je patrné, že vypočítaná hodnota je menší než kritická tabulková, a tudíž  **$H_0$  přijímáme a  $H_A$  zamítáme.**

#### **Interpretace výsledku:**

Mezi přítomností určitého typu trombofilního stavu a porodní váhou novorozence není žádný vztah. Nelze tedy tvrdit, že by přítomnost trombofilního stavu měla vliv na porodní hmotnost novorozence. Děti matek s trombofilním stavem nedosahují nižší porodní hmotnosti ve sledovaném souboru.

### Výzkumná otázka č. 7

**Jaká je u žen trombofiliček ve sledovaném souboru rodinná zátěž z hlediska trombofilie či výskytu trombózy?**



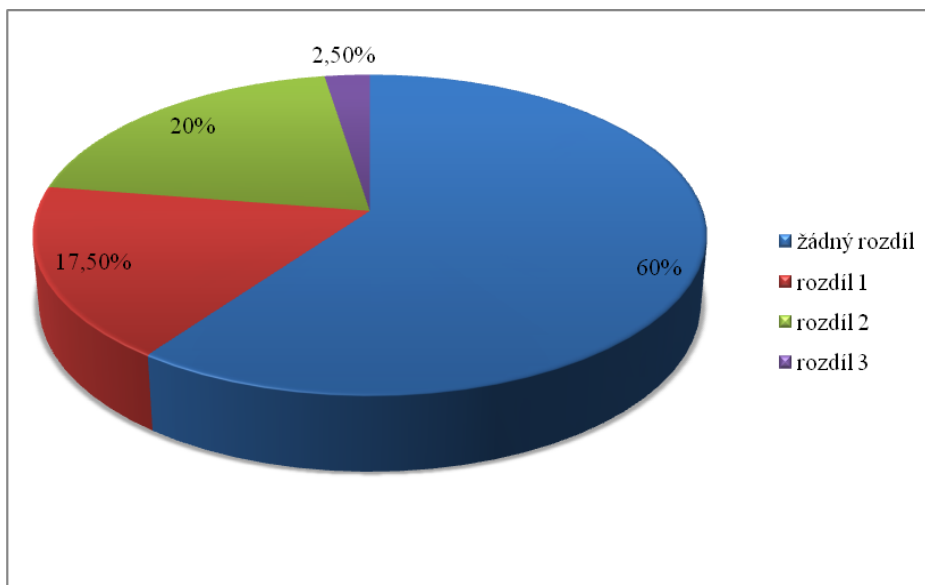
**Obr. č. 5** Graf četností rodinné zátěže u žen trombofiliček

Na obrázku č. 5 je dobře patrný graf četností rodinné zátěže ve vztahu k trombofilii či trombóze u žen trombofiliček. Pro lepší přehlednost byly rozděleny do kategorií. Byla to přítomnost trombofilního stavu v rodinné anamnéze, výskyt trombózy u rodinných příslušníků, přítomnost trombofilního stavu a současně výskyt trombózy, přičemž ale tento dvojí výskyt se nemusel vyskytovat u téhož člena rodiny. Poslední kategorií byla nevýznamná rodinná anamnéza z hlediska trombózy i trombofilie a nebo žena sama neovala pozitivitu rodinné anamnézy.

Z grafu vyplývá, že u 14 žen, což představovalo 35 % se v rodinné anamnéze také vyskytl trombofilní stav – vždy se jednalo o ten samý, kterým trpěla i daná žena trombofilička. U 8 žen, tedy 20 %, se u rodinného příslušníka vyskytla trombóza. U 5 žen, což je 13 % byl přítomen jak trombofilní stav, tak trombóza, která se ne v každém případě vyskytla u téhož člena rodiny. U 13 žen, tedy v 33 %, byla rodinná anamnéza nevýznamná.

### Výzkumná otázka č. 8

**Jaká je rozdílnost mezi počtem těhotenství a počtem porodů u žen ve sledovaném souboru?**



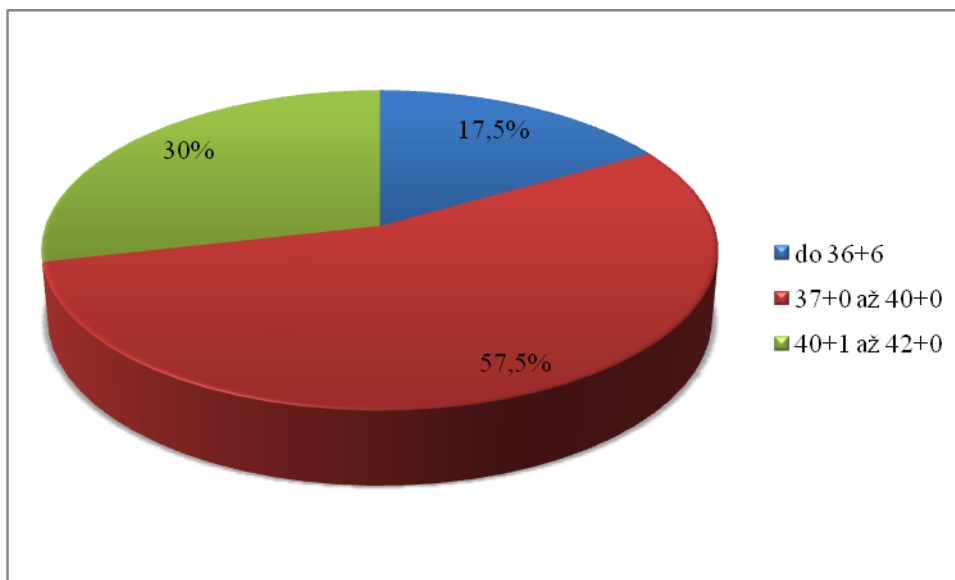
**Obr. č. 6** Graf rozdílnosti v počtu mezi gravida/para

Na obrázku č. 6 lze vypořadovat, jaká byla rozdílnost v počtu mezi otěhotněním a porodem u každé ženy ve sledovaném souboru. Pro lepší znázornění byly vytvořeny kategorie, kdy mezi graviditou a paritou nebyl žádný rozdíl, tedy že to samé těhotenství bylo ukončeno porodem. Dále, že rozdíl mezi gravida/para byl 1, což znamená, že jedno z těhotenství bylo ukončeno porodem a druhé potratem. Další kategorií byl rozdíl mezi gravida/para 2 a rozdíl 3 mezi gravida/para.

Z grafu vyplývá, že 60 %, tedy 24 žen, se zařadilo do kategorie, kdy rozdíl mezi gravida/para je nulový. Do kategorie s rozdílem 1 se zařadilo 7 žen, tedy 17,50 %. V kategorii, kdy rozdíl byl 2, bylo 8 žen, tedy 20 %. V případě, že rozdíl byl 3 se do této kategorie začlenila jen 1 žena, tedy 2,50 %.

### Výzkumná otázka č. 9

**Jakého gestačního stáří jsou novorozenci matek s trombofilním stavem ve zkoumaném vzorku?**



**Obr. č. 7** Graf četností gestačního stáří novorozenců

Obrázek č. 7 znázorňuje graf četností gestačního stáří novorozenců. Děti byly rozřazeny do 3 kategorií, tedy gestační stáří do 36+6, 37+0 až 40+0, gestační stáří 40+1 až 42+0. Nejvíce dětí se zařadilo do kategorie 37+0 až 40+0 s celkovým počtem 23 novorozenců, což představuje 57,5 %. V kategorii do 36+6 se vyskytovalo 7 dětí, tedy 17,5 %. Do kategorie 40+1 až 42+0 se zařadilo 12 dětí ze zkoumaného souboru, což je 30 %. Celkový počet novorozenců ve sledovaném souboru byl 42, u dvou žen se jednalo o dvoučetnou graviditu.



### Výzkumná otázka č. 10

Existuje závislost mezi větším počtem rizikových faktorů a výskytem trombózy u žen trombofiliček ve sledovaném souboru?

### Pracovní hypotéza č. 3

Množství rizikových faktorů ovlivňuje výskyt trombózy či embolie, při větším počtu rizikových faktorů se u žen trombofiliček vyskytuje trombóza.

$H_0$  Mezi počtem rizikových faktorů a výskytem trombózy není žádný vztah.

$H_A$  Mezi počtem rizikových faktorů a výskytem trombózy je statisticky významný vztah.

Tab. č. 7 Tabulka četností rizikových faktorů

Počet rizikových faktorů	Absolutní četnost	Kumulativní četnost	Rel. četn. v %	Kumul. četn. v %
RF 0	2	2	5	5
RF1	13	15	32,5	37,5
RF 2	7	22	17,5	55
RF 3	14	36	35	90
RF 4	3	39	7,5	97,5
RF 5	1	40	2,5	100
<b>Celkem</b>	40		100	

V tabulce č. 7 jsou znázorněny četnosti rizikových faktorů. Jednalo se o tyto rizikové faktory: věk nad 35 let, trombóza nebo embolie v osobní anamnéze, obezita, způsob porodu císařským řezem, vícečetná gravidita, přítomnost diabetes mellitus, hypertenze, zatížená rodinná anamnéza. Rodičky s trombofilním stavem byly rozděleny do skupin podle počtu rizikových faktorů, které se u nich vyskytly. Minimální počet rizikových faktorů byl 0, maximální byl 5. Nejvíce žen spadalo do kategorie s počtem rizikových faktorů 3, bylo to 14 žen, tedy 35 %. Do kategorie s počtem rizikových faktorů 5 se zařadila 1 žena, tedy 2,5 %. V kategorii s počtem rizikových faktorů 4 byly celkem 3 ženy, tedy 7,5 %. V kategorii s počtem rizikových faktorů 2 bylo 7 žen, tedy 17,5 %. Do kategorie s žádným rizikovým faktorem se zařadily 2 ženy, tedy 5 % z celkového počtu 40 sledovaných žen.

**Tab. č. 8** Tabulka četností výskytu trombózy nebo embolie

Výskyt trombózy/embolie	Absolutní četnost	Kumulativní četnost	Rel.četn. v %	Kumul. četn. v %
ano	9	9	22,50	22,50
ne	31	40	77,50	100,00
<b>Celkem</b>	40		100,00	

Tabulka č. 8 ukazuje četnost výskytu trombózy nebo embolie u žen ze sledovaného souboru. Trombóza či embolie se vyskytla u 9 žen, tedy v 22,50 %. U 31 žen, tedy 77,50 % se trombóza či embolie nevyskytla.

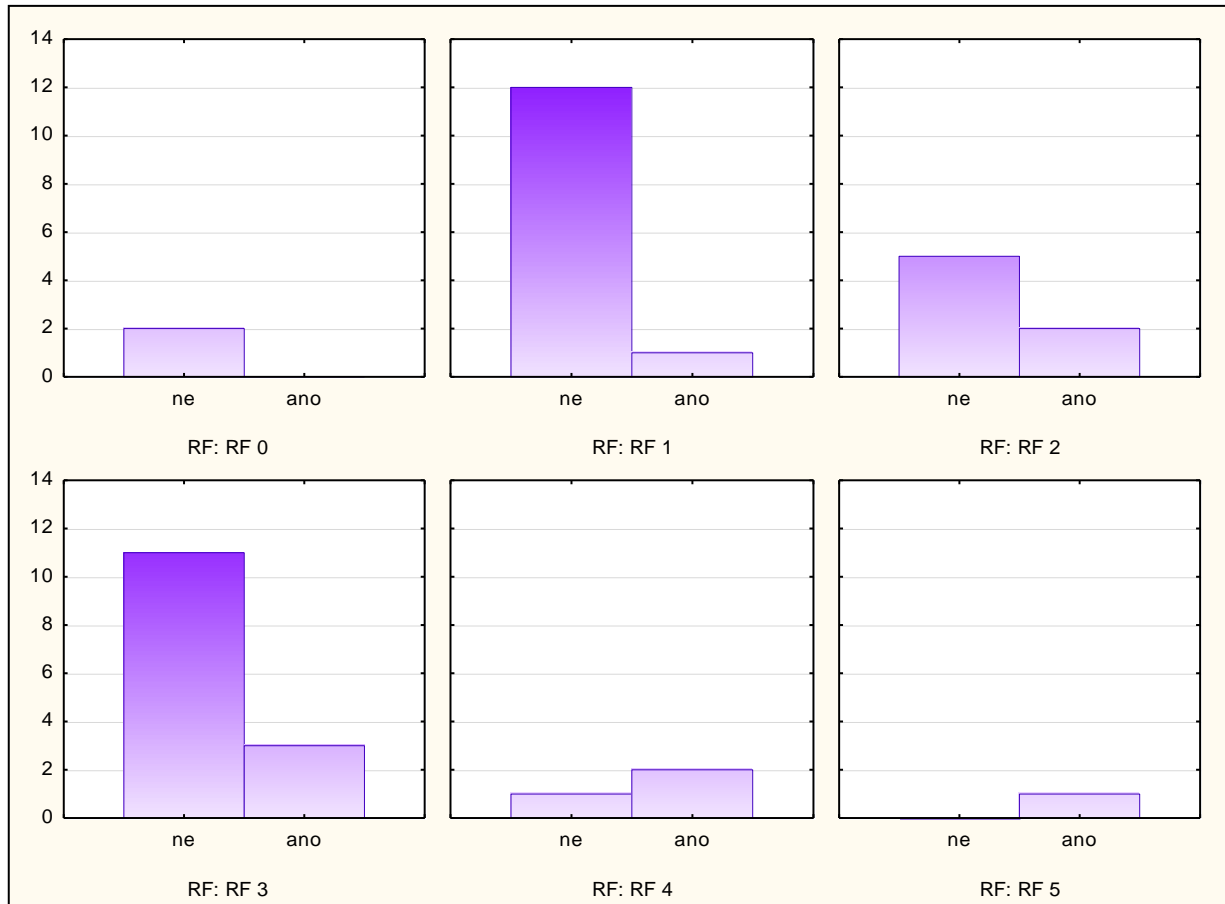
U 1 ženy se vyskytla embolie, u 7 žen se vyskytla trombóza a u jedné ženy se vyskytla trombóza i embolie. Z těchto 9 žen se u 3 z nich vyskytla trombóza během těhotenství. Zbýlých 6 žen ji prodělalo ještě před otěhotněním.

Pro určení hypotézy bylo nutné vytvořit si proměnné. Jedna proměnná byla počet rizikových faktorů, vyskytujících se u každé ženy. Minimální počet rizikových faktorů byl 0, maximální počet byl 5. Jako rizikový faktor byla brána trombóza nebo embolie v osobní anamnéze, věk nad 35 let, obezita, vícečetná gravidita, způsob porodu císařským řezem, přítomnost diabetes mellitus, hypertenze, zatížená rodinná anamnéza. Jako druhou proměnnou jsem si zvolila, zda se u dané ženy vyskytla v průběhu života trombóza nebo embolie. Poté jsem do programu STATISTIKA převedla upravená data z MS Excel a otestovala jsem je. Použila jsem Pearsonův chí-kvadrát test na základě vytvořené kontingenční tabulky s proměnnými. Poté jsem v MS Excel vypočítala kritickou hodnotu CHIINV.

**Tab. č. 9** Kontingenční tabulka Počet rizikových faktorů a výskyt trombózy či embolie

Počet rizikových faktorů/ Výskyt trombózy či embolie	ano	ne	Celkem
<b>RF 0</b>	0	2	2
<b>RF 1</b>	1	12	13
<b>RF 2</b>	2	5	7
<b>RF 3</b>	3	11	14
<b>RF 4</b>	2	1	3
<b>RF 5</b>	1	0	1
<b>Celkem</b>	9	31	40

Tabulka č. 9 znázorňuje kontingenční tabulku s mnou zvolenými proměnnými - počet rizikových faktorů a výskyt trombózy či embolie rozčleněná na jednotlivé kategorie. Ukazuje četnosti každé kategorie s daným počtem rizikových faktorů k výskytu trombózy či embolie.



**Obr. č. 8** Histogram Počet rizikových faktorů a výskyt trombózy či embolie

Obrázek č. 8 znázorňuje histogram jednotlivých kategorií pro počet rizikových faktorů ve vztahu k výskytu trombózy. U každého počtu rizikových faktorů je na vodorovné ose vyobrazena příslušná kategorie ano/ne, na svislé ose je vyobrazena odpovídající četnost ze sledovaného souboru.

Test byl proveden na 5 % hladině významnosti, tedy  $\alpha = 0,05$ .

Vypočítaná hodnota  $\chi^2 = 9,173001$

Hodnota  $p = 0,10236$

Počet stupňů volnosti  $df = 5$

Kritická hodnota  $CHIINV = 11,0705$

Při porovnání hodnoty  $p$  se zvolenou hladinou významnosti je patrné, že  $p > \alpha$ , a proto  **$H_0$  přijímáme a  $H_A$  zamítáme.**

Při porovnání vypočítané hodnoty  $\chi^2$  s kritickou tabulkovou hodnotou je patrné, že vypočítaná hodnota je menší než kritická tabulková, a tudíž  **$H_0$  nezamítáme.**

**Interpretace výsledku:**

Mezi počtem rizikových faktorů a výskytem trombózy není žádný vztah. Nelze tedy tvrdit, že množství rizikových faktorů ovlivňuje výskyt trombózy či embolie. Při větším počtu rizikových faktorů se u žen trombofiliček ve sledovaném souboru nevyskytovala trombóza.

## 7 PREZENTACE VÝSLEDKŮ ANALÝZY DOKUMENTŮ

U každé ženy ve sledovaném souboru byla provedena určitá preventivní opatření. Vzhledem k rozdílnosti jednotlivých preventivních opatření a zjištěných informací, jsem u každé ženy vypsala tyto informace zvlášť. Pro zachování anonymity žen jsou pro jejich označení používána čísla.

1. Jako preventivní opatření byl u této ženy zvolen přípravek Clexane 0,4 ml denně s.c., v průběhu gravidity i v šestinedělí. O jejím trombofilním stavu (Leidenská mutace) se vědělo předem, v 16 letech prodělala plicní embolii a poté jí byl z krevních testů a na základě genetického vyšetření zjištěn trombofilní stav. Navíc tato žena trpěla autoimunitním revmatologickým onemocněním – systémovým lupus erythematoses, 4 roky byla bez medikace. Bohužel se dítě narodilo v 33. týdnu gravidity mrtvé.

2. Mezi preventivní opatření byla aplikace nízkomolekulárního heparinu – Clexane 0,4 ml s.c. před porodem a v šestinedělí.

3. Jako prevence proti tromboembolické nemoci byly také zvoleny nízkomolekulární hepariny – Clexane 0,6 ml s.c.

4. Ve 20. týdnu gravidity prodělala tato žena hlubokou žilní trombózu dolní končetiny, poté jí byl na základě provedených testů zjištěn trombofilní stav – prothrombinová mutace. Poté jí byl nasazen LMWH – Clexane 0,6 ml s.c. a jako další preventivní opatření také používání bandáží.

5. Kvůli rodinné zátěži byla žena přijata do hematologické poradny trombotického centra k provedení testů. Zde byl odhalen vrozený trombofilní stav. Do té doby byl bez obtíží a bez profylaxe. V těhotenství a v šestinedělí jí byl podáván Clexane 0,4 ml s.c.

6. Po užívání hormonální antikoncepce prodělala žena hlubokou žilní trombózu a nyní je proto sledována. Po objevení trombózy jí bylo po vyšetření řečeno, že trpí vrozenou trombofilií – Leidenskou mutací. V těhotenství a šestinedělí jí byl aplikován LMWH.

**7.** Od 38. týdne gravidity si až do konce šestinedělí aplikovala LMWH – Clexane 0,6 ml subkutánně. Stejná opatření dodržovala i u prvního těhotenství. Trombofilní stav jí byl zjištěn ještě před prvním otěhotněním.

**8.** V sekundární graviditě jí byl zjištěn trombofilní stav poté, co jí při krevních testech vyšla vyšší hladina faktoru VIII a proteinu S. Proto si od 38. týdne těhotenství aplikovala LMWH – Clexane 0,6 ml a po porodu jí byla doporučena kontrola na hematologii.

**9.** Trombofilní stav byl zjištěn již před graviditou, první podnět k vyšetření bylo neustálé natékání lýtek, poté jí byl na základě testů odhalen tento defekt.

**10.** I přes zjištěný trombofilní stav byla žena před graviditou i v průběhu celého těhotenství a šestinedělí bez symptomů. Jako preventivní opatření jí byl podáván od 30. týdne gravidity LMWH – Clexane 0,6 ml s.c.

**11.** Preventivním opatřením bylo podávání LMH – Clexane 0,4 ml s.c., které si žena uměla aplikovat i sama. V rodině se u této ženy vyskytuje jak vrozený trombofilní stav, tak i přítomnost hluboké žilní trombózy u matky. Ona sama byla bez symptomů TEN.

**12.** Již před otěhotněním byl u ní zjištěn trombofilní stav hyperhomocysteinémie s nízkou hladinou homocysteinu. Jako preventivní opatření je doporučeno – dostatečné zavodnění, nekuřáctví, zhubnutí (pokud je to žádoucí), prevence hypertenze, při žilní nedostatečnosti kompresivní punčochy, při delší jízdě autem a letadlem procvičovat končetiny. V těhotenství se tedy raději vyhýbat těmto rizikovým faktorům.

**13.** Jako trombofilní stav se u rodičky manifestovala hyperhomocysteinémie s normální hladinou homocysteinu. Jako preventivní opatření byla doporučena dostatečná hydratace, nekouřit, při žilní nedostatečnosti používat kompresivní punčochy, při delším stání nebo cestování procvičovat končetiny.

**14.** Již při příchodu do porodnice se o trombofilním stavu vědělo, jako preventivní opatření byl nasazen přípravek Clexane 0,4 ml s.c.

**15.** Kvůli rodinné zátěži trombofilního stavu se i u této těhotné po provedení testů zjistil trombofilní stav. Byl zjištěn až v době těhotenství, na hematologii jí proto byly doporučeny od 34. týdne gravidity kompresivní punčochy, od 38. týdne gravidity LMWH. Žádné symptomy TEN se u ní nevyskytly.

**16.** Ještě v době před otěhotněním prodělala rodička trombózu dolních končetin a malé plicní embolizace. To bylo vyvoláno hormonální antikoncepcí a nedostatečnou hydratací (stalo se to v letním období). Při kontrole na hematologii byla objevena trombofilie – mutace F II. Jako preventivní opatření nosila žena kompresivní punčochy a od 20. týdne gravidity aplikace LMWH – Clexane 0,4 ml s.c., také byla poučena o nutnosti celoživotní prevence TEN nízkomolekulárními hepariny v rizikových situacích.

**17.** Při první graviditě se její dítě bohužel narodilo ve 26. týdnu gravidity mrtvé. Ve druhé graviditě již vše proběhlo v pořádku, jako preventivní opatření jí byl podáván preparát Clexane 0,4 ml s.c.

**18.** Po kontuzi pravého kolene prodělala trombózu pravé končetiny, poté jí byl zjištěn trombofilní stav – mutace Leiden. V nynější, již druhé graviditě, byla od 20. týdne těhotenství profylakticky jištěná LMWH – Clexane 0,6 ml s.c.

**19.** Ke konci těhotenství prodělala flebitidu a flebotrombózu, často trpěla otoky, které byly přes noc menší. Poté se přišlo na to, že trpí vrozenou trombofilii – mutace Leiden. Od 37. týdne těhotenství si aplikovala LMWH – Fraxiparin.

**20.** Na počátku gravidity jí byl zjištěn trombofilní stav, v rodinné anamnéze zátěž neguje. Jako preventivní opatření byl nasazen Clexane 0,8 ml s.c.

**21.** V 20letech prodělala flebotrombózu, v době trombózy u ní byla prokázána rezistence k aktivovanému proteinu C (rezistence APC), bez mutace F V Leiden a současně hyperhomocysteinémie. V rodině se taktéž vyskytla trombóza. O 3 roky později prodělala v průběhu první gravidity hlubokou žilní trombózu – jednalo se o kompletní chronický trombotický uzávěr arteria iliaca communis. V nynějším, druhém těhotenství, tedy byla na LMWH – Clexane 0,6 ml s.c.

**22.** Trombofilní stav byl znám již před otěhotněním, z preventivních opatření byl použit od 38. týdne gravidity LMWH, kompresivní punčochy a vazoprotektivum - Lioton gel

**23.** I při přítomnosti trombofilie, byla doposud během života bez symptomů, v rodinné anamnéze také nemá žádnou zátěž. Profylakticky jí byl podáván ke konci těhotenství a v šestinedělí LMWH – Clexane 0,4 ml s.c.

**24.** V těhotenství a šestinedělí dodržovala předepsaný režim preventivních opatření – LMWH. V rodině se vyskytla u jednoho člena trombóza po úrazu.

**25.** Jako preventivní opatření byl aplikován LMWH – preparát Clexane. V rodinné anamnéze se také vyskytuje trombofilní stav.

**26.** O trombofilii bylo známo ještě před těhotenstvím, prevencí bylo v době kolem porodu a v šestinedělí aplikace LMWH.

**27.** V graviditě od 38. týdne a v šestinedělí indikace k LMWH – Clexane 0,4 ml s.c.

**28.** Tromboprophylakticky byl podáván nízkomolekulární heparin – Clexane 0,4 ml s.c. a bandáže dolních končetin.

**29.** Trombofilní stav byl znám už před graviditou, matka prodělala trombózu nezvyklé lokalizace – arterie centralis retinae. Od 37. týdne těhotenství jí byl naordinován LMWH – Clexane 0,4 ml. s.c.

**30.** Stejně jako u předchozí rodičky, i u této byla trombofilie odhalena již před otěhotněním. Kvůli zatížené porodnické anamnéze musel být porod proveden císařským řezem. Díky preventivním opatřením – LMWH Clexane 0,8 ml a kompresivním punčochám, se vše zvládlo bez problémů.

**31.** Po prodělané trombóze matky u ní byla zachycena trombofilie – prothrombinová mutace. Při vyšetření ostatních členů rodiny se přišlo na to, že i rodička trpí stejným typem trombofilie. Prevencí byla aplikace LMWH – Clexane 0,6 ml s.c.



**32.** Trombofilie byla detekována již před těhotenstvím. Prevencí byl LMWH a bandáže končetin, nejen kvůli přítomnosti trombofilie, ale také z důvodu akutního císařského řezu pro hypoxii plodu.

**33.** V rodině se u matky i sestry vyskytuje trombofilie – mutace Leiden. Po vyšetření se zjistila mutace i u rodičky a navíc ještě snížená inhibice proteinu S. Protože se jednalo o předčasný porod, LMWH se podával kolem porodu a v šestinedělí.

**34.** Před graviditou zjištěná trombofilie – mutace Leiden, nevyvolávala po celou dobu těhotenství žádné obtíže. V prevenci se uplatnilo podávání LMWH – Clexane 0,8 ml s.c.

**35.** Jako preventivní opatření byl rodičce naordinován ke konci těhotenství a na dobu šestinedělí LMWH.

**36.** Rodička za sebou měla již 2 spontánní potraty, po provedených testech se přišlo na to, že žena trpí antifosfolipidovým syndromem. Byl jí nasazen LMWH – Clexane 0,4 ml s.c. a plod v pořádku donosila do termínu porodu.

**37.** Z hlediska trombózy nebyla v rodině známá žádná zátěž. Rodička měla za sebou 2 spontánní potraty a poté se přišlo na to, že má trombofilii – mutaci Leiden. K profylaktickému zajištění jí byl aplikován LMWH – Clexane 0,4 ml s.c.

**38.** Trombofilní stav byl znám už před porodem, otec prodělal trombózu. Prevencí byl LMWH – Clexane 0,6 ml s.c.

**39.** V rodině se u otce vyskytuje mutace Leiden. Žena je již 5 let léčena také právě kvůli mutaci Leiden. Ve 30. týdnu gravidity prodělala povrchovou trombózu na pravém stehně. Preventivně dostávala LMWH.

**40.** Rodička před otěhotněním prodělala trombózu, která se zpočátku manifestovala jako otok dolní končetiny, bolest v pravém lýtku a křeče. Po vyšetření jí byl zjištěn trombofilní stav. V době těhotenství a v šestinedělí dostávala profylakticky LMWH.

V případě, že způsob ukončení porodu byl císařským řezem, všechny ženy měly jako preventivní opatření ještě i kompresivní punčochy nebo bandáže končetin. Každá klientka byla po spontánním porodu i po císařském řezu časně mobilizována, a to za 6 nebo 12 hodin. U všech rodiček byl jako antitrombotikum použit nízkomolekulární heparin – preparát enoxaparin (Clexane) nebo nadroparin (Fraxiparin). Oba tyto preparáty se řadí do skupiny bezpečných pro těhotné ženy.

U 3 žen se v průběhu těhotenství vyskytla trombóza. Pro lepší znázornění jsem všechny zjištěné informace z dokumentace o trombofilním stavu a souvisejících informací napsala do podoby krátké kazuistiky.

### **Kazuistika č. 1**

Těhotné ženě, která prodělala trombózu v graviditě, bylo 29 let. Před otěhotněním vážila 65,4 kg a při příchodu na porodní sál vážila 82 kg. Její váhový přírůstek byl tedy 16,6 kilogramu. Po vypočítání BMI vyšlo, že před otěhotněním bylo 22,6, čímž se zařadila do váhové kategorie s normální váhou. Při porovnání jejího váhového přírůstku v průběhu těhotenství se zařadila lehce nad normu doporučeného váhového přírůstku (doporučený váhový přírůstek u žen s normální váhou dle BMI je 11 – 16 kg). Toto těhotenství bylo v pořadí již druhé, první těhotenství proběhlo v pořádku, porod byl proveden císařským řezem a narodilo se zdravé dítě s porodní váhou 3090 g. V nynějším těhotenství se narodilo zdravé dítě s váhou 3480 g. Ani jedno z jejích dětí tedy nebylo nedonošené ani se nenarodilo s nižší porodní váhou. Porod byl veden vaginální cestou, spontánně záhlavím, gestační stáří 41+0. Gestačním diabetem mellitem ani hypertenzí netrpěla. Během tohoto těhotenství, konkrétně ve 20. týdnu gravidity jí byla zjištěna hluboká žilní trombóza v oblasti vena iliofemoralis. Na základě provedených testů jí byl zjištěn trombofilní stav – konkrétně typ Protrombinová mutace heterozygotní forma (G202A10 v genu pro faktor II). Poté jí byl samozřejmě indikován nízkomolekulární heparin, bandáže dolních končetin do konce těhotenství a v šestinedělí. Rodinnou zátěž z hlediska trombózy či trombofilie neguje. Kromě výskytu trombózy v graviditě můžeme říci, že těhotenství jinak proběhlo bez komplikací. I přes zjištěný trombofilní stav se nevyskytly jiné komplikace a ani nedošlo k ovlivnění plodu z hlediska možných komplikací spojených s trombofilií (IUGR, předčasný porod, nízká hmotnost novorozence, úmrtí plodu).

## **Kazuistika č. 2**

Druhé ženě, která v průběhu gravidity prodělala trombózu, bylo 26 let. Před otěhotněním vážila 88 kg, při příchodu na porodní sál vážila 103 kg. Její váhový přírůstek v průběhu těhotenství byl 15 kg. Podle BMI vychází, že před graviditou to bylo 26 a tím se zařadila do váhové kategorie nadváhy. Při porovnání jejího váhového přírůstku se zařadila nad normu doporučeného váhového přírůstku (váhový přírůstek v těhotenství dle BMI by měl být v rozmezí 7 – 11 kg). Byla již 3krát těhotná, rodila poprvé, předtím prodělala 2 potraty. Narodilo se jí zdravé dítě o hmotnosti 3900 g. Kvůli hrozící hypoxii plodu byl porod ukončen císařským řezem, gestační stáří 40+2. Měla gestační diabetes mellitus, musela dodržovat dietu. Hypertenzi netrpěla. Ve 3. trimestru si stěžovala na otoky, které byly přes noc menší, následně na to jí byla zjištěna povrchová flebitida a flebotrombóza. Vše bylo včas podchyceno a provedena příslušná preventivní opatření. Trpěla leidskou mutací v heterozygotní formě, do té doby asymptomatickou. V rodině stejným trombofilním stavem trpěl i její otec, taktéž byl bez symptomů. K ovlivnění plodu kvůli možným komplikacím spojených s trombofilií nedošlo.

## **Kazuistika č. 3**

Třetí ženě, která prodělala trombózu v těhotenství, bylo 29 let. Před otěhotněním vážila 85 kg, při přijetí na porodní sál byla její váha 96 kg. Podle vypočítané hodnoty bylo BMI 31,6, tím se zařadila do kategorie obezity. Váhový přírůstek v těhotenství byl 11 kg. V porovnání s doporučeným váhovým přírůstkem, který by měl být 5 – 9 kg, byla tato žena nad doporučenou normu. Je to již její druhé těhotenství, neprodělala žádný potrat. Nyní se jí narodilo zdravé dítě s hmotností 3050 g. V těhotenství netrpěla diabetem mellitem ani hypertenzí. Porod proběhl císařským řezem z ortopedické indikace pro chronické dorzalgie, gestační stáří 39+0. Trpí leidskou mutací v heterozygotní formě. S touto trombofilií se léčí již 5 let, užívá antikoagulancium Zibor. Ve 30. týdnu gravidity prodělala povrchovou trombózu na pravém stehně. Poté jí byl až do konce těhotenství nasazen nízkomolekulární heparin. V rodině se u členů rodiny nevyskytla žádná trombóza či embolie, otec taktéž trpí leidskou mutací. Stejně jako u předchozích žen, i zde trombofilní stav neměl negativní dopad na plod.

## 8 DISKUZE

V této diplomové práci jsem se zabývala trombofilními stavy v porodnictví a prevencí tromboembolické nemoci. Při zpracovávání poznatků o této problematice jsem se snažila zmapovat nejčastěji se vyskytující trombofilní stavy u těhotných žen spolu s vlivem, které mají tyto stavy na těhotenství a plod. Ve výzkumném šetření jsem se zaměřila na incidenci trombofilních stavů, prevenci tromboembolické nemoci, rizikové faktory a další informace související s danou problematikou. K naplnění cílů jsem si stanovila celkem 10 výzkumných otázek a 3 hypotézy. Poté byla data statisticky zhodnocena. Do kvantitativního výzkumu se zařadilo z celkového počtu 1475 žen 40 žen s trombofilií. Pro ucelení pohledu na trombofilní stavy, tromboembolickou nemoc a preventivní opatření jsou v závěru práce doplněné informace o prevenci a dalších přidružených informacích ve vztahu k trombóze.

Následovně jsem se snažila o shrnutí poznatků, které vyplývají z výzkumného šetření. Ty jsou dále porovnány s fakty uvedenými v teoretické části práce, kde jsou kromě uvedených titulů literatury také doplněné informace o již uskutečněných výzkumech a analýzách z Čech a zahraničí.

### **Výzkumná otázka č. 1: Jaké je rozložení věkových skupin ve zkoumaném vzorku?**

Cílem výzkumné otázky č. 1 bylo zjistit, jaké je rozložení věkových skupin ve zkoumaném vzorku. Věkové kategorie byly rozděleny podle toho, jakého stáří byly ženy ve sledovaném souboru. Věk se pohyboval od 20 do 44 let. V kategorii pod 19 a nad 45 let nebyly žádné ženy. Nad hranicí 35 let se pohybovalo celkem 10 žen (viz obr. č. 1). Při porovnání s teoretickými poznatky je vyšší věk (nad 35 let) brán jako rizikový faktor pro vznik TEN. Oproti tomu trombofilie jsou charakterizovány výskytem žilních trombóz před 45. rokem, včetně novorozeneckého věku. Z toho tedy vyplývá, že všechny ženy ze sledovaného souboru mají riziko vzniku trombózy a u žen nad 35 let se toto riziko ještě zvyšuje (při kumulaci rizikových faktorů se rizika násobí). Z celkového počtu 40 žen, mělo vyšší riziko trombózy 25 % žen.

### **Výzkumná otázka č. 2: Jaké je váhové rozložení žen dle BMI ve zkoumaném vzorku?**

Ve druhé výzkumné otázce bylo hodnoceno váhové rozložení žen podle BMI. Po určení kategorií podle BMI bylo v grafu porovnáno BMI před otěhotněním a poté při přijetí na porodní sál (viz obr. č. 2). Nadváhou již před otěhotněním trpělo 8 žen, což představuje 20

% z celého vzorku. U těchto žen se dá předpokládat, že během těhotenství přiberou a tudíž se snáze mohou svým BMI dostat do kategorie obezity. Do kategorie obezity již před otěhotněním spadalo 7 žen (18 %). Stejně jako u předchozí kategorie zde jasně vyplývá, že během těhotenství přiberou. Obezita je brána, mimo jiné, jako jeden z rizikových faktorů pro vznik TEN. Při přijetí na porodní sál se svým BMI zařadilo 15 žen (38 %) do kategorie obezity. Při porovnávání jejich váhového přírůstku během těhotenství podle BMI (viz tab. č. 1) přibralo 5 žen nad limit doporučeného váhového přírůstku, ačkoli již před otěhotněním trpěly obezitou a tudíž pro ně nebylo příliš žádoucí přibrat ještě víc. Ke konci těhotenství se vlivem rostoucího břicha zhoršuje mobilita těhotné a při přidružené obezitě se toto ještě navyšuje.

### **Výzkumná otázka č. 3: Jaké typy trombofilních stavů se vyskytují ve sledovaném souboru?**

Ve třetí výzkumné otázce byly sledovány typy trombofilních stavů, které se vyskytly ve sledovaném souboru. Nejčastějším typem byla mutace F V Leiden v heterozygotní formě, která se i v běžné populaci vyskytuje častěji. S homozygotní formou leidenské mutace se neobjevila žádná žena. Deficit antitrombinu se jako jeden z nejdůležitějších protrombotických stavů ve sledovaném souboru nevyskytl. Heterozygotní formy se ve sledovaném souboru vyskytují s převahou nad homozygotní formou, která je rizikovější (viz tab. č. 2). Při výskytu více mutací současně je i vyšší riziko vzniku komplikací spojených s trombofilií (těhotenské ztráty, IUGR, úmrtí plodu, preeklampsie, abrupce placenty, předčasný porod). Současný výskyt 2 trombofilních stavů najednou byl u 2 žen. Antifosfolipidový syndrom jak typ získaného trombofilního stavu se v souboru vyskytl u 2 žen (5 %). Svým chováním v organismu těhotné ženy však spíše připomíná vrozený trombofilní stav.

### **Výzkumná otázka č. 4: Existuje vztah mezi přítomností určitého typu trombofilního stavu a způsobem vedení porodu?**

Ve výzkumné otázce č. 4 jsem chtěla zjistit, jaký byl způsob vedení porodu u těhotných žen s trombofilním stavem. Vaginálně vedený porod převažoval nad císařským řezem (viz obr. č. 3). Protože porod císařským řezem má 6krát vyšší riziko vzniku trombózy než vaginálně vedený porod, je vhodnější vést porod přirozenou cestou, záleží ale také na ostatních faktorech u dané klientky.

Pro tuto výzkumnou otázku byla stanovena hypotéza č. 1. Touto hypotézou má být potvrzena domněnka, že přítomnost trombofilního stavu nemá vliv na způsob vedení porodu. Testováním bylo zjišťováno, zda existuje vztah mezi přítomností určitého typu trombofilního stavu a způsobem vedení porodu. Na základě výpočtů provedených pomocí statistického programu, jsem po posouzení výsledků přijala nulovou hypotézu, tedy že mezi přítomností určitého typu trombofilního stavu a způsobem vedení porodu není žádný vztah. Sledovaný soubor obsahoval menší množství dat, přesto u většiny typů trombofilních stavů převažoval vaginálně vedený porod. Pouze u Prothrombinové mutace heterozygot byla bilance vyrovnaná, u rezistence k APC bez mutace Leiden a současně MTHFR heterozygot převažoval porod císařským řezem (k tomuto typu se však přiřadila pouze 1 žena a důvod ukončení SC byl jiný – viz výzkumná otázka č. 5), u antifosfolipidového syndromu také převažoval porod SC.

#### **Výzkumná otázka č. 5: Jaké byly důvody pro ukončení porodu císařským řezem?**

V této výzkumné otázce bylo sledováno, z jakých indikací byl porod veden císařským řezem. I když se císařský řez řadí mezi operace s nižším rizikem, přesto ve srovnání s vaginálně vedeným porodem zvyšuje císařský řez riziko vzniku TEN 6krát. Nejvíce zastoupenou indikací byla hypoxie plodu. Ostatní indikace byly individuální, záleželo také na přidružených onemocněních. V několika případech se sloučilo více indikací dohromady. Ohrožení života matky nebo poškození plodu mělo ve všech 16 případech provedení císařského řezu přednost nad známými riziky, které přináší císařský řez u těhotné ženy s trombofilním stavem (větší riziko vzniku trombózy nebo embolie, krvácení, trombotická profylaxe). Odmítnutí provést operaci pro indikaci trombofilní stav není považováno za správný postup, je nutno brát v potaz i ostatní individuální faktory.

#### **Výzkumná otázka č. 6: Existuje vztah mezi přítomností určitého typu trombofilního stavu a porodní hmotností novorozenců těchto matek?**

Tato výzkumná otázka měla za cíl zjistit, zda existuje vztah mezi přítomností určitého typu trombofilního stavu a porodní hmotností novorozenců. V jednotlivých váhových kategoriích bylo nejvíce novorozenců v kategorii 2500 – 3499 g. Jednalo se o 23 dětí (55 %). Do kategorie s nižší porodní hmotností se zařadilo 8 dětí (viz tab. č. 5). Je tedy patrné, že ve sledovaném souboru byla většina dětí s normální nebo vyšší porodní hmotností.

K této výzkumné otázce se vztahuje hypotéza č. 2. Tou má být potvrzeno, že děti matek s trombofilním stavem se rodí s nižší porodní hmotností. Testováním bylo zjišťováno, zda mezi přítomností určitého typu trombofilního stavu a porodní váhou novorozence existuje statisticky významný vztah. Na základě výpočtů a posouzení výsledků pomocí statistického testování jsem přijala nulovou hypotézu, tedy že mezi přítomností určitého typu trombofilního stavu a porodní váhou novorozence není žádný vztah. Ve sledovaném souboru tedy děti matek s trombofilním stavem nedosahují nižší porodní hmotnosti.

### **Výzkumná otázka č. 7: Jaká je u žen trombofiliček ve sledovaném souboru rodinná zátěž z hlediska trombofilie či výskytu trombózy?**

Cílem výzkumné otázky č. 7 bylo zjistit, zda je u žen trombofiliček ve sledovaném souboru rodinná zátěž z hlediska trombofilie či výskytu trombózy. Největší počet žen byl v kategorii přítomnost trombofilního stavu v rodinné anamnéze, bylo to 14 žen (35 %). Jak již vyplynulo z výzkumné otázky č. 3, která se zabývala četností výskytu jednotlivých typů trombofilních stavů ve sledovaném souboru, většina žen trpěla vrozenou trombofilií a tudíž se dá předpokládat určitá dědičnost tohoto stavu od rodinného příslušníka (za předpokladu, že se o trombofilii již vědělo). U 13 žen (33 %) byla rodinná anamnéza nevýznamná z hlediska trombózy či trombofilie a nebo žena sama negovala pozitivitu rodinné anamnézy. Nelze tedy vyloučit, že se u těchto žen v rodině také vyskytuje trombofilní stav, ale nemusel být detekován nebo žena o tomto výskytu neví.

### **Výzkumná otázka č. 8: Jaká je rozdílnost mezi počtem těhotenství a počtem porodů u žen ve sledovaném souboru?**

Ve výzkumné otázce č. 8 je ukázána rozdílnost mezi počtem těhotenství a počtem porodů u žen ve sledovaném souboru. Největší počet žen, tedy 24 žen (60 %) se zařadilo do kategorie, kdy rozdíl mezi graviditou a paritou byl nulový. U zbylých 40 % žen byl rozdíl mezi počtem těhotenství a počtem porodů vyšší než 1 (viz obr. č. 6). V porovnání s teoretickými poznatky se nepotvrdil fakt, že přítomnost trombofilního stavu má vliv na těhotenstvé ztráty. Navíc některé studie také vyvracejí fakt, že by přítomnost určitého typu trombofilního stavu měla vliv na opakované těhotenstvé ztráty. Při sdružení více trombofilií současně byl jasně prokázán větší výskyt potracených plodů. Ve sledovaném souboru byly 2 ženy s výskytem dvou trombofilií současně, u jedné z nich byl rozdíl mezi grávida/para 1, u druhé ženy byla rozdílnost 3. Jelikož soubor nebyl dostatečně velký (celkový počet žen, které

se zařadily do výzkumu, byl 40), nelze z tohoto šetření jednoznačně vyvodit, zda trombofilie u těhotných žen má nebo nemá vliv na opakované těhotenské ztráty.

#### **Výzkumná otázka č. 9: Jakého gestačního stáří jsou novorozenci matek s trombofilním stavem ve zkoumaném vzorku?**

Cílem této výzkumné otázky bylo zjistit, jakého gestačního stáří jsou novorozenci matek s trombofilním stavem. Z celkového počtu 42 dětí (u dvou žen se jednalo o dvoučetné těhotenství), jich 23 (57,5 %) bylo v kategorii gestačního stáří 37+0 až 40+0. V kategorii nižšího gestačního stáří, tedy 36+6, bylo 7 dětí (17,5 %). Při porovnání s literaturou se můžeme setkat, mimo jiné, s možnou komplikací trombofilie, tedy s nižším gestačním stářím. Z mého šetření vyplývá, že nadpoloviční většina dětí se zařadila do kategorie nad 37+0, a proto nelze tvrdit, že děti matek s trombofilním stavem jsou nižšího gestačního stáří, je ale nutné zohlednit, že sledovaný soubor byl malý a nemáme proto dostatečné množství dat pro srovnání.

#### **Výzkumná otázka č. 10: Existuje závislost mezi větším počtem rizikových faktorů a výskytem trombózy u žen trombofiliček ve sledovaném souboru?**

Cílem výzkumné otázky č. 10 bylo zjistit, jaké rizikové faktory se vyskytují u těhotných žen ve sledovaném souboru a také, zda existuje závislost mezi těmito faktory a výskytem trombózy. Rizikové faktory, které se do konečného součtu nezapočítávaly, protože každá těhotná žena ze sledovaného souboru je měla, byly typ trombofilie, těhotenství, snížená mobilita – s přibývajícím týdnem těhotenství a rostoucím bříškem (rostoucí děloha tvoří mechanickou překážku při proudění krve v malé pánvi), zejména ve 3. trimestru, se těhotné ženy hůře pohybují, také vlivem estrogenu dochází k relaxaci hladké svaloviny v cévní stěně a tudíž dochází k postupné stáze krve.

K této výzkumné otázce se vztahovala hypotéza č. 3, tedy že množství rizikových faktorů ovlivňuje výskyt trombózy či embolie, při větším množství rizikových faktorů se u žen trombofiliček vyskytuje trombóza. Příslušná data prošla testováním pomocí statistického programu a na základě výpočtů a zhodnocení výsledků jsem přijala nulovou hypotézu, tedy že množství rizikových neovlivňuje výskyt trombózy či embolie. Při větším počtu rizikových faktorů se u žen trombofiliček nevyskytovala trombóza. Ty ženy, které prodělaly trombózu již před otěhotněním, měly v tu dobu přítomny jistě také nějaké rizikové faktory, zda byl jejich počet větší jsem již nezjistila, to již přesahuje rozsah mého výzkumu, také by sledovaný



soubor musel být větší, aby se na jeho základě mohlo rozhodnout o vlivu rizikových faktorů na vznik trombózy. Netvrdím, že rizikové faktory nemají svůj vliv, to jistě ano, ale díky dobře propracovanému managementu profylaxe TEN v graviditě, doposud známým faktům a kvalitní zvýšené péči o ženy s trombofilním stavem, se výskyt trombózy snížil.

### **Preventivní opatření**

Preventivní opatření jsou nedílnou součástí péče o těhotnou ženu s trombofilním stavem. U všech žen ve sledovaném souboru byly provedeny určité preventivní opatření, záleželo na individuálním stavu těhotné ženy, přidružených rizicích, také na typu trombofilního stavu. Některé trombofilie se vyznačují velmi nízkým rizikem vzniku trombózy (například mutace MTHFR). V takovém případě není nutné zajištění tromboprofylaxe nízkomolekulárními hepariny, ale postačí méně invazivní prevence – dostatečná hydratace, vyvarování se kouření, snížení váhy, pokud je to v daném případě žádoucí (lépe ještě před početím, hubnutí v graviditě není žádoucí pro matku ani plod a to i v případě, že je těhotná žena obézní), prevence hypertenze, v indikovaných případech používat kompresivní punčochy, při cestování na delší vzdálenosti nebo dlouhém stání procvičování končetin. U všech těhotných žen, kterým byl naordinován LMWH, byl dodržen management profylaxe TEN v graviditě, ženy byly zvýšeně sledovány a poučeny. Tato léčebná opatření jsou plně v kompetenci lékařů, kompetencí porodní asistentky je plnit ordinace lékaře, tedy správně aplikovat LMWH, provádět bandáže elastickými obinadly a ostatní. Proto jsou v této práci uváděny pouze pro doplnění a ucelení celé koncepce o preventivních opatřeních (tedy farmakologických i nefarmakologických).

Většina těhotných žen při příchodu do porodnice už věděla, že trpí trombofilii. Buď se u nich sama manifestovala trombóza či embolie nebo vlivem jiných rizikových faktorů se přišlo na trombofilní stav. Roli při zjišťování trombofilie měla také rodinná zátěž. Na základě toho, byly vyšetřeny ostatní členové rodiny. Výhoda je také v tom, e pokud se o trombofilním stavu ví již před koncepcí, jsou provedena určitá preventivní opatření. V některých případech je nutná pouze v rizikových situacích (těhotenství, imobilizace, dlouhodobé cestování,..., u některých žen je nutno podávat antitrombotika již před početím. Těhotenství je lépe si plánovat, aby se mohlo včas přejít z perorálních antitrombotik (jako je warfarin, který není vhodné podávat v prvním trimestru pro svůj teratogenní vliv na plod) na LMWH podávané subkutánně. Případně u žen s přidruženým revmatickým onemocněním – systémový lupus

erythematodes (nebo jiným onemocněním, které by mohlo komplikovat budoucí graviditu z hlediska rizika TEN), naplánovat početí do co nejvhodnější doby pro ženu.

### **Kazuistiky**

Při porovnání všech tří kazuistik najednou vidíme, že jejich doporučený váhový přírůstek byl u každé nad normu, obezitou již před otěhotněním trpěla pouze 1 žena. Porodní váhy novorozenců byly také v normě, žádné z dětí nemělo nižší porodní váhu. Gestační stáří u všech 3 žen bylo nad 37+0. Těhotenské ztráty naštěstí nebyly časté, přesto jedna z žen prodělala 2 potraty. Gestační hypertenzí netrpěla žádná žena, diabetem mellitem jedna žena. U dvou žen byl porod veden císařským řezem, indikací byla hrozící hypoxie a ortopedická indikace. Rodinná zátěž z hlediska trombózy se nevyskytovala. To, že jedna z žen negovala přítomnost trombofilního stavu v rodině neznamena, že se tento trombofilní stav v rodině nevyskytuje. Je možné, že zatím ještě nedošlo k otestování ostatních členů rodiny. Dříve se o tom nemuselo vědět a až po zjištění trombofilie u těhotné ženy se postupuje v testování dále – rodiče, děti, sourozenci. Je vidět, že i když se u ani jedné těhotné ženy nevyskytovalo velké množství dalších rizikových, stejně se objevila trombóza. Co se týká negativního vlivu na plod z důvodu přítomnosti trombofilního stavu, naštěstí se žádné komplikace nevyskytly. Jelikož se u žen objevila trombóza v těhotenství, byla nutná zvýšená péče v šestinedělí (riziko vzniku TEN v šestinedělí stoupá, navíc hrozí objevení retrombózy).

## 9 ZÁVĚR

O tématu trombofilie a tromboembolické nemoci bylo napsáno již mnoho prací, ať už u nás nebo v zahraničí. Některé se zabývaly trombózou z obecného hlediska, jiné si vytyčily určitou oblast medicíny a na tu se snažily aplikovat do této doby zjištěné informace. V mojí diplomové práci jsem si vytyčila jako oblast pro zkoumání obor porodnictví. V porodnictví existuje spousta oblastí, které ještě nejsou úplně probádané tak do hloubky, jako třeba v jiných oborech. Je to hlavně pro to, že se jedná hned o 2 životy najednou, přičemž jeden z nich, plod, je zatím velmi citlivý vůči svému okolí. Provádění výzkumů na těhotných ženách je proto i dnes stále kontroverzním tématem.

Se stoupajícím věkem roste i riziko vzniku tromboembolické nemoci. U těhotných žen je sice věková hranice limitována, přesto je určité množství žen, které si děti pořizují po 30. roku. A právě věk, konkrétně věk 35 let, je brán jako jeden z rizikových faktorů pro vznik TEN. Neznamená to však, že u těchto žen musí jasně dojít k této komplikaci, záleží i na ostatních individuálních okolnostech.

Stejně jako věk, je i podobným rizikovým faktorem obezita. V dnešní době je obezita brána jako civilizační choroba, která je spojená s dalšími komplikacemi, jako je vyšší tlak a podobně. V těhotenství obezita nahrává rozvoji různých komplikací, navíc obézní lidé nebývají tolik pohybliví, tudíž se k tomu přidává ještě snížená mobilita a z jednoho rizikového faktoru jsou tím pádem hned 2 a riziko vzniku trombózy nadále stoupá.

Dříve nebylo o trombofilních stavech a tromboembolické nemoci tolik slyšet, jako je tomu dnes. Není to však tím, že by se dříve nevyskytovaly. Vyskytovaly se možná stejnou měrou jako dnes, rozdíl je však v tom, že se o nich dříve nevědělo. S rozvojem medicíny a dalších technologií se o těchto stavem začalo i více vědět. O některých typech trombofilii ještě před 10 lety nikdo neslyšel a některé nejsou známy ještě dnes, na ty si budeme muset ještě počkat s dalším rozvojem vědy. Postupně jak se budeme dozvídat více informací o trombofilních stavech, bude se zlepšovat i detekce a prevence. Dřívějším rozpoznáním trombofilie pak budou moci být postižení jedinci vhodně chráněni v rizikových situacích a díky takové prevenci se i ušetří za léčbu při terapii trombózy či dalších komplikacích.

Jak již bylo řečeno, operativní vedení porodu zvyšuje riziko vzniku TEN 6krát. Proto se u žen trombofiliček snažíme tomuto vyhnout. I když narůstá trend císařských řezů na přání, vhodnou edukací by měla sama žena pochopit, že v tomto případě pro ni SC opravdu není vhodný, pokud k tomu nemá jinou indikaci. Samozřejmě pokud během porodu vyvstane

nějaký problém, akutní císařský řez je v takovém případě jasnou volbou, protože důvod pro provedení SC nastal až v průběhu porodu.

Jednou z možných komplikací spojených s přítomností trombofilního stavu je i jeho dopad na plod. Může se jednat o úmrtí plodu, IUGR, opakované potrácení, předčasné porody. Při porovnání s literaturou se někteří autoři přiklánějí spíše k tomu, že i když se o těchto komplikacích ví, většinou k nim nedojde nebo jejich vliv není dostatečně velký, jak se předpokládalo. Přesto je nutné zůstat na pozoru a být u těchto žen obezřetný, aby se naopak něco nepodcenilo. Protože však můj zkoumaný soubor nebyl dostatečně velký, i já toto potvrzuji, a tedy, že trombofilní stav neměl vliv na plod – velká část novorozenců se narodilo s přijatelnou porodní hmotností, gestačního stáří v mezích normy, bez příznaků IUGR, v termínech.

Pokud se v rodině vyskytne trombofilie nebo trombóza (zejména ta v nezvyklých lokalizacích), je vhodné zajistit vyšetření i u ostatních členů rodiny. Pokud se trombofilie prokáže, pak to má jistě pozitivní efekt zejména pro mladé dívky, které se chystají začít užívat hormonální antikoncepci nebo ženy, plánující těhotenství. Problém může nastat tehdy, pokud žena nebo dívka neví, že se u nich v rodině objevila trombóza. Dříve totiž, jak již bylo zmíněno výše, se trombóza mohla vyskytnout a po její terapii vše nechat být a dál trombofilní stav nevyšetřovat. Je tedy klidně možné, že některé ženy jsou nosičky trombofilie, ovšem zcela asymptomatické a tudíž ani ony samy nemají tušení, že něčím takovým trpí.

U těhotných žen by se měly zohlednit všechny rizikové faktory, které nahrávají vzniku TEN. Jak těhotenství dosahuje vyššího stupně, i počet rizikových faktorů se mění. Na počátku jsou hodně podobné jako před otěhotněním, ke konci jejich počet narůstá a v šestinedělí dosahuje svého vrcholu. Navíc poměr rizik se nesčítá, ale násobí. Neznamená to však, že čím více rizik, tím větší možnost vzniku TEN a dalších komplikací s tím spojené. Někdy stačí přítomnost pouhých pár faktorů.

Nefarmakologické způsoby prevence jsou nedílnou součástí managementu o profylaxi TEN. Jsou velmi jednoduché a přesto užitečné a při jejich dodržování lze výrazně snížit riziko vzniku trombózy nebo hůře, embolie. Ty farmakologické jsou plně v kompetenci lékařů.

Tomuto tématu jsem se věnovala proto, že se s ním jako porodní asistentka budu setkávat a tak si myslím, že dozvědět se o trombofilních stavech a trombóze a mít možnost předat tyto informace dál, je užitečné. Navíc se s tímto stavem může člověk setkat nejen při své profesi zdravotníka, ale i v běžném osobním životě. Včasným rozpoznáním komplikací, případně jen dostatečná informovanost o této problematice je ku prospěchu věci, sníží to

strach a nevědomost. V práci jsem se snažila vystihnout podstatu trombofilních stavů, uvést jednotlivé typy trombofilií, také něco o tromboembolické nemoci. Toto téma je poměrně široké, přesto doufám, že se mi podařilo vyjádřit to, co řečeno být mělo, a žádné podstatné věci nebyly opomenuty.

## 10 POUŽITÁ LITERATURA

BATTINELLI, Elisabeth M., Ariela MARSHALL a Jean M. CONNORS. The Role of Thrombophilia in Pregnancy. *Thrombosis* [online]. 2013, vol. 2013, s. 1-9 [cit. 2014-04-13]. DOI: 10.1155/2013/516420. Dostupné z: <http://www.hindawi.com/journals/thrombosis/2013/516420/>.

BINDER, Tomáš. Antitrombotická profylaxe a péče o trombofilní stavy v porodnictví. *Zdraví E15: Lékařské listy* [online]. 2011, č. 4 [cit. 2014-04-14]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/antitromboticka-profylaxe-a-pece-o-trombofilni-stavy-v-porodnictvi-459411>.

BODY MASS INDEX. BMI kalkulátor. *Bmi.cojeco.cz* [online]. © 2008 [cit. 2014-04-03]. Dostupné z: <http://bmi.cojeco.cz/index.php>.

ČECH, Evžen. *Porodnictví*. 1. vyd. Praha: Grada, 1999, 432 s. ISBN 80-716-9355-3.

DIZON-TOWNSON, Donna, Connie MILLER, Baha SIBAI, Catherine Y. SPONG, Elizabeth THOM, George WENDEL, Katharine WENSTROM, Philip SAMUELS, Margaret A. COTRONEO, Atef MOAWAD, Yoram SOROKIN, Paul MEIS, Menachem MIODOVNIK, Mary J. O'SULLIVAN, Deborah CONWAY, Ronald J. WAPNER a Steven G. GABBE. The Relationship of the Factor V Leiden Mutation and Pregnancy Outcomes for Mother and Fetus. *Obstetrics* [online]. 2005, vol. 106, issue 3, s. 517-524 [cit. 2014-03-18]. DOI: 10.1097/01.AOG.0000173986.32528.ca. Dostupné z: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage>.

Faktor II Protrombin (G20210A). In: *Imalab: Molekulární biologie* [online]. 2009 [cit. 2014-04-18]. Dostupné z: <http://www.imalab.cz/clanek/187-faktor-ii-protrombin-g20210a.aspx>.

GENOMAC. Mutace v genu MTHFR. *Genomac.cz* [online]. © 2014 [cit. 2014-04-15]. Dostupné z: <http://www.genomac.cz/cz/pgt-tehotensky.php?q=mthfr>.

GYNORD plus. Genetický screening leidenské mutace. *Leiden.cz* [online]. © 2010 [cit. 2013-10-15]. Dostupné z: <http://www.leiden.cz/leidenska-mutace-pro-lekare>.

HÁJEK, Zdeněk. *Rizikové a patologické těhotenství*. 1. vyd. Praha: Grada, 2004 (revize 2009). ISBN 80-247-0418-8.

HYÁNEK, Josef. Diagnostický a terapeutický význam mírné hyperhomocysteinémie. *Zdraví E15: Postgraduální medicína* [online]. 2002, č. 6 [cit. 2014-04-20]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/diagnosticky-a-terapeuticky-vyznam-mirne-hyperhomocysteinemie-148180>.

CHRÁSKA, Miroslav. *Metody pedagogického výzkumu: základy kvantitativního výzkumu*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, 2007, 265 s. ISBN 978-80-247-1369-4.

KACEROVSKÝ, Marian a Bohumil BRADÁČ. Trombofilní stavy v těhotenství a šestinedělí - hereditární deficit antitrombinu. *Gynekolog* [online]. 2004, č. 3 [cit. 2014-04-12]. Dostupné z: <http://www.gyne.cz/clanky/2004/304c11.htm>.

KARETOVÁ, Debora a Jan BULTAS. *Farmakoterapie tromboembolických stavů: průvodce ošetřujícího lékaře*. Maxdorf, 2009, 136 s. Farmakoterapie pro praxi, sv. 38. ISBN 978-807-3451-844.

KONEČNÁ, Lenka. Pacient a trombofilie. *Zdraví E15: Sestra* [online]. 2005, 7-8 [cit. 2014-04-18]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/sestra/pacient-a-trombofilie-294458>.

KRŠKA, Zdeněk. *Tromboembolická nemoc v chirurgii*. 1. vyd. Praha: Galén, 1998, 166 s. Trendy soudobé chirurgie, sv. 2. ISBN 80-858-2475-2.

KŘEPELKA, Petr. Trombofilie a těhotenství. *Zdraví E15: Postgraduální medicína* [online]. 2007, č. 1 [cit. 2014-04-02]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/trombofilie-a-tehotenstvi-285073>.

KVASNIČKA, Jan. Trombofilní stavy v porodnictví. *Zdraví E15: Postgraduální medicína* [online]. 2012, č. 3 [cit. 2013-10-12]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/trombofilni-stavy-v-porodnictvi-463807>.

KVASNIČKA, Jan. Doporučený postup pro indikaci molekulárně genetických vyšetření v rámci diagnostiky trombofilních stavů v žilním systému. *Vnitřní Lékařství* [online]. 2010, roč. 56, č. 12 [cit. 2013-11-20]. Dostupné z: [http://www.hematology.cz/download/genet\\_vys\\_2.pdf](http://www.hematology.cz/download/genet_vys_2.pdf).

KVASNIČKA, Jan. *Trombofilie a trombotické stavy v klinické praxi*. 1. vyd. Praha: Grada, 2003, 299 s. ISBN 80-716-9993-4.

ĽUBUŠKÝ, Marek. Trombofilní stavy v porodnictví. *Praktická gynekologie* [online]. 2004, č. 4, s. 12-17 [cit. 2014-04-02]. Dostupné z: [http://www.lubusky.com/cc\\_36\\_trombofilni-stavy-v-porodnictvi-i-cast.html](http://www.lubusky.com/cc_36_trombofilni-stavy-v-porodnictvi-i-cast.html).

MALÝ, Radovan a Jiří MASOPUST. *Žilní trombóza a plicní embolie u psychiatrických nemocných*. 1. vyd. Praha: Mladá fronta, 2010, 171 s. Aeskulap. ISBN 978-80-204-2240-8.

MICROSOFT. *Microsoft Office Excel* [online]. 2014 [cit. 2014-02-26]. Dostupné z: <http://office.microsoft.com/cs-cz/>.

MICROSOFT. *Microsoft Office Word* [online]. 2014 [cit. 2014-02-26]. Dostupné z: <http://office.microsoft.com/cs-cz/>.

MIKŠOVÁ, Zdeňka, Marie FROŇKOVÁ, Renáta HERNOVÁ a Marie ZAJÍČKOVÁ. *Kapitoly z ošetrovatelské péče 1*. Aktualiz. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2006, 248 s. ISBN 80-247-1442-6.

PAŘÍZEK, Antonín. *Analgezie a anestezie v porodnictví*. 2., rozš. a přeprac. vyd. Kamenice: Galén, 2012, 427 s. ISBN 978-807-2628-933.



PAŘÍZEK, Antonín. *Kritické stavy v porodnictví*. 1. vyd. Praha: Galén, 2012, 285 s. ISBN 9788072629497.

PAVELKA, Karel. *Revmatologie*. 2., přeprac. vyd. Praha: Galén, 2010. ISBN 978-807-2626-885.

PENKA, Miroslav a Alena BULIKOVÁ. *Neonkologická hematologie*. 2., dopl. a zcela přeprac. vyd. Praha: Grada, 2009, 240 s. ISBN 978-802-4722-993.

PETRÁŠOVÁ, Lenka a Kateřina KOUBOVÁ. Hormonální antikoncepce může zabít. S testy se nikdo neobtěžuje. *IDnes.cz* [online]. 2013 [cit. 2014-02-11]. Dostupné z: [http://zpravy.idnes.cz/antikoncepce-mrtvice-05x-/domaci.aspx?c=A130109\\_195234\\_domaci\\_ert](http://zpravy.idnes.cz/antikoncepce-mrtvice-05x-/domaci.aspx?c=A130109_195234_domaci_ert).

Pregnancy Weight Gain. In: *American Pregnancy Association* [online]. 2013 [cit. 2014-04-14]. Dostupné z: <http://americanpregnancy.org/pregnancyhealth/aboutpregweightgain.html>.

PROCHÁZKA, Martin, Jana PROCHÁZKOVÁ a Luděk SLAVÍK. Antitrombotická terapie v graviditě. *Zdraví E15: Postgraduální medicína* [online]. 2010, č. 2 [cit. 2014-03-10]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/antitromboticka-terapie-v-gravidite-449545>.

ROZTOČIL, Aleš. *Moderní porodnictví*. 1. vyd. Praha: Grada, 2008. ISBN 978-802-4719-412.

SILVER, Robert M., Yuan ZHAO, Catherine Y. SPONG, Baha SIBAI, George WENDEL, Katharine WENSTROM, Philip SAMUELS, Steve N. CARITIS, Yoram SOROKIN, Menachem Miodovnik, Mary J. O'SULLIVAN, Deborah CONWAY a Ronald J. WAPNER. Prothrombin Gene G20210A Mutation and Obstetric Complications. *Obstetrics* [online]. 2010, vol. 115, issue 1, s. 14-20 [cit. 2014-04-13]. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181c88918. Dostupné z: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage>.

STATSOFT CR S.R.O. *Statistika 12* [online]. 2014 [cit. 2014-02-26]. Dostupné z: <http://www.statsoft.cz/>.

ŠEVČÍKOVÁ, Kateřina. *Možnosti prevence TEN* [online prezentace]. 2011 [cit. 2014-04-18]. Dostupné z: <http://www.akutne.cz/res/publikace/profylaxe-ten-kov-k.pdf>.

ŠTOURÁČ, Petr a Gabriela CHLUPOVÁ. Antikoagulancia při regionální blokádě v porodnictví – kdy, jak a proč [online prezentace]. 2009 [cit. 2014-04-15]. Dostupné z: <http://www.csarim.cz/Public/csarim/doc/prednaskyXVI.kongresCSARIM/51-CSARIM2009-Stourac.pdf>.

TED stockings. In: *London Health Sciences Centre* [online]. 2009 [cit. 2014-04-20]. Dostupné z: [http://www.lhsc.on.ca/Patients\\_Families\\_Visitors/CCTC/Words/dvt.htm#3](http://www.lhsc.on.ca/Patients_Families_Visitors/CCTC/Words/dvt.htm#3).

*Tep 24*, Historie i přítomnost radiologie. Intervenční radiologie a hluboká žilní trombóza. Antikoncepce. ČT24, 22. června 2013. Dostupné z: <http://www.ceskatelevize.cz/porady/10315080042-tep-24/213411058130013/video/>.

Trombofilní mutace (mutace Leiden, protrombinová mutace, MTHRF). In: *LékařiOnline* [online]. 2010 [cit. 2014-04-10]. Dostupné z: <http://www.lekari-online.cz/lecba-neplodnosti/nemoci/trombofilni-mutace-mutace-leiden-protrombinova-mutace-mthrf>.

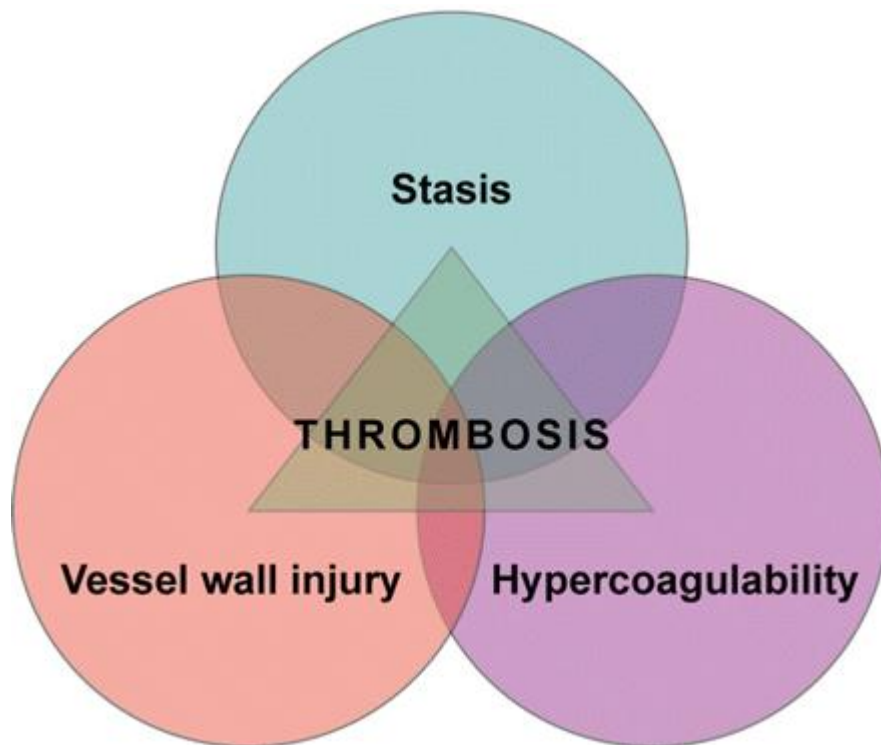
Truform Knee High Open Toe Anti-embolism Compression Stockings. In: *Compression Stocking* [online]. 2012 [cit. 2014-04-20]. Dostupné z: <http://www.compressionstocking.co/truform-808-compression-stockings>.

Virchow's triad. In: *Blood: Journal of the American society of hematology* [online]. 2009 [cit. 2014-04-16]. Dostupné z: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/114/6/1138/F1.expansion>.

## 11 PŘÍLOHY

Příloha A <i>Virchowova trias</i> .....	92
Příloha B <i>Zdravotní karta trombofilie</i> .....	93
Příloha C <i>Projevy trombofilii v těhotenství</i> .....	94
Příloha D <i>Kompresivní punčochy</i> .....	95
Příloha E <i>Záznamový arch pro sběr dat</i> .....	96

Příloha A *Virchowova trias*



Virchow's triad. In: *Blood: Journal of the American society of hematology* [online]. 2009 [cit. 2014-04-16].  
Dostupné z: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/114/6/1138/F1.expansion>

Příloha B *Zdravotní karta trombofilie*

<b>Trombofilie</b>	<b>informace</b>
<p>Držitel průkazky má vrozený defekt hemostázy- <b>mutace FV-Leiden (1691 G&gt;A) v heterozygotní konstituci</b>-se zvýšenou dispozicí k žilní trombóze. Ve všech rizikových situacích (operace, úrazy, hormonální léčba, těhotenství, porod, šestinedělí, fixace končetin sádrovou dlahou, dlouhodobá imobilita, cestování na delší vzdálenosti např. letadlem více než 5000km, aj.) je tedy nutná profylaxe trombózy s nízkomolekulárním heparinem, pokud není kontraindikace. V případě nejasností kontaktujte lékaře v našem trombotickém centru.</p>	
.....	
Příjmení, jméno	
.....	.....
Datum narození	rodné číslo
.....	.....
.....	
Adresa	
.....	
<b>Nález:</b>	
<b>Mutace FV-Leiden (1691 G&gt;A)/heterozygot</b>	
.....	
Datum vydání: .....	pořadové č.: .....

Příloha C *Projevy trombofilii v těhotenství*

Typ trombofilie	Komplikace těhotenství				
	rekurentní potraty	IUGR	preeklampsie	HELLP	abrupce placenty
dATIII	++	++	+	-	-
dPC	+	++	+	-	-
dPS	+	++	+	+	-
dysfibrinogenémie	+	+	-	-	-
APC-r	++	++	++	+	++
FVL	++	++	++	+	+
MTHFR C 677T	+	+	+	-	++
hyperhomocystinémie	+	+	++	++	++
PG20210A	+	+	+	-	-
APS	++	++	++	+	-
kombinace trombofilii	++	++	+	+	-

IUGR – nitroděložní růstová retardace plodu, HELLP – hemolýza, zvýšení jaterních funkcí, trombocytopenie (tzv. HELLP syndrom), dATIII – deficit antitrombinu III, dPC – deficit proteinu C, dPS – deficit proteinu S, APC-r – rezistence vůči aktivovanému proteinu C, FVL – mutace faktoru V Leiden, MTHFR C 677 T – mutace genu pro metylentetrahydrofolát reduktázu – termolabilní forma, PG20210A – mutace genu pro protrombin, APS – antifosfolipidový syndrom  
 Stupeň příčinné souvislosti: + pravděpodobná souvislost, ++ prokázaná souvislost, - neprokázaná souvislost

KŘEPELKA, Petr. Trombofilie a těhotenství. *Zdraví E15: Postgraduální medicína* [online]. 2007, č. 1 [cit. 2014-04-02]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/trombofilie-a-tehotenstvi-285073>

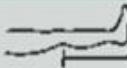
## Příloha D Kompresivní punčochy



TED stockings. In: *London Health Sciences Centre* [online]. 2009 [cit. 2014-04-20]. Dostupné z: [http://www.lhsc.on.ca/Patients\\_Families\\_Visitors/CCTC/Words/dvt.htm#3](http://www.lhsc.on.ca/Patients_Families_Visitors/CCTC/Words/dvt.htm#3)

For below knee make selection by measuring ankle, and calf circumference, and leg length from heel at floor to bend in knee. For thigh length make selection by measuring ankle, calf, and thigh circumference, and leg length from heel at floor to upper thigh.

### Anti-embolism Stockings Size Chart

Size	circumference			length
	ankle	calf	thigh	to thigh
<b>Small</b>	7" - 8 1/4"	11"-14"	up to 21"	up to 28"
<b>Medium</b>	8 3/8" - 9 5/8"	13 1/2"-16"	up to 22"	up to 29"
<b>Large</b>	9 3/4" - 11"	15 1/2"-18"	up to 24"	up to 30"
<b>X-Large</b>	11 1/8" - 12 3/8"	17 1/2"-20"	up to 26"	up to 32"
<b>2X-Large</b>	12 1/2" - 13 3/4"	19 1/2"-22"	N/A	N/A
<b>3X-Large</b>	12 1/2" - 13 3/4"	21 1/2"-24"	N/A	N/A
	Regular: greater than 15" Short: 15" or less		Short below knee stockings are available only in sizes <b>S</b> thru <b>XL</b>	

Truform Knee High Open Toe Anti-embolism Compression Stockings. In: *Compression Stocking* [online]. 2012 [cit. 2014-04-20]. Dostupné z: <http://www.compressionstocking.co/truform-808-compression-stockings>

Příloha E Záznamový arch pro sběr dat

	Věk	Hmotnost před otěhotněním	Hmotnost při přijetí na PS	Výška	BMI před otěhotněním	BMI při přijetí na PS	Způsob vedení porodu	Váha novorozence	Gestační stáří
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									
15									



