

**Univerzita Pardubice**  
**Fakulta zdravotnických studií**

**Trombofilní stavy a gravidita**  
**Adriana Pondělíčková**

**Bakalářská práce**

**2015**

Univerzita Pardubice  
Fakulta zdravotnických studií  
Akademický rok: 2012/2013

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Adriana Pondělíčková**  
Osobní číslo: **Z11016**  
Studijní program: **B5349 Porodní asistence**  
Studijní obor: **Porodní asistentka**  
Název tématu: **Trombofilní stavy a gravidita**  
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 stanovené metodiky.
4. Analýza a interpretace získaných dat.
5. Zhodnocení výsledků práce.

Rozsah grafických prací: **dle doporučení vedoucího**

Rozsah pracovní zprávy: **35 stran**

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná/elektronická**

Seznam odborné literatury:

1. ČECH, Evžen; HÁJEK, Zdeněk et al. Porodnictví. 2. přepr. vyd. Praha: Grada Publishing, 2006. ISBN 80-247-1313-9.
2. BINDER, Tomáš; SALAJ, Petr; VAVŘINKOVÁ, Blanka. Hematologické nemoci a poruchy v porodnictví a gynekologii. 1. vyd. Praha: TRITON, 2004. ISBN 80-7254-540-X.
3. KVASNIČKA, Jan. Trombofilie a trombotické stavy v klinické praxi. 1. vyd. Praha: Grada, 2003. ISBN 80-7169-993-4.
4. HÁJEK, Zdeněk. et al. Rizikové a patologické těhotenství. 1. vydání. Praha: Grada, 2004. ISBN 80-247-0418-8.
5. ROZTOČIL, Aleš. Moderní porodnictví. 1. vyd. Praha: Grada, 2008, ISBN 978-80-247-1941-2.

Vedoucí bakalářské práce:

**MUDr. Zuzana Kokrdová, Ph.D.**

Katedra porodní asistence a zdravotně sociální práce

Datum zadání bakalářské práce: **1. října 2012**

Termín odevzdání bakalářské práce: **27. dubna 2015**

  
prof. MUDr. Arnošt Pellant, DrSc.  
děkan

L.S.

  
Mgr. Markéta Moravcová, Ph.D.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 26. ledna 2015

## **PROHLÁŠENÍ AUTORA**

Prohlašuji, že předloženou práci jsem vypracovala samostatně. Veškerou literaturu a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou v práci řádně citovány a 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 26. 3. 2014

.....

Adriana Pondělíčková

## **PODĚKOVÁNÍ**

Touto cestou bych chtěla poděkovat paní MUDr. Zuzaně Kokrdové za odborné vedení mé bakalářské práce, za její cenné rady a připomínky. Dále bych chtěla poděkovat svým respondentkám, které byly ochotné a díky kterým jsem mohla svou práci uskutečnit.

V neposlední řadě děkuji své rodině za podporu a vytvoření vhodných podmínek ke zpracování bakalářské práce.

.....

Podpis

## **SOUHRN**

Bakalářská práce nese název Trombofilní stavy a gravidita. Práce je teoreticko – výzkumná, skládající se ze dvou hlavních částí. První část je zaměřena na část teoretickou a druhá na část výzkumnou. Teoretická část se zabývá změnami organismu ženy v průběhu gravidity, fyziologií a patofyziologií krevního srážení a samotnou problematikou trombofilních stavů. Druhá část je výzkumná a zabývá se informovaností porodních asistentek o trombofilních stavech včetně rizikových faktorů, klinických projevů a prevenci.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

trombofilní stavy, tromboembolická nemoc, patofyziologie hemokoagulace, dědičné trombofilie

## **TITLE**

Thrombophilic states and pregnancy

## **ANNOTATION**

The thesis is titled Thrombophilic conditions and gravidity. This task is divided into two parts, theoretic and experimental. The first theoretic part concerns about the changes of woman's organism during pregnancy, physiology and pathophysiology of haemocoagulation and the issue of thrombophilic conditions. The second experimental part deals with the familiarity of midwife assistants with the thrombophilic conditions including the risk factors, clinical manifestation and prevention.

## **KEYWORDS**

thrombophilic states, tromboembolic disease, pathofysiology of coagulation, hereditary trombofile

## Obsah

Cíl práce .....	10
Úvod.....	9
1 Hemostáza .....	11
1.1    Přirozené ochranné inhibitory koagulace .....	14
1.2    Podmínky pro vznik trombů.....	14
1.3    Tvorba arteriálních a žilních trombů.....	17
2 Klinické komplikace trombofilních stavů .....	18
2.1    Hluboké žilní trombózy.....	18
2.1.1    Hluboké ileofemorální trombóza .....	18
2.1.2    Hluboká trombóza lýtkových žil dolních končetin .....	19
2.2    Plicní tromboembolie .....	19
2.3    Infarkt myokardu.....	19
2.4    Cévní mozková příhoda .....	20
3 Změny koagulace krve v těhotenství.....	20
3.1    Kompenzační mechanismy bránící vzniku trombózy během fyziologického těhotenství	21
4 Trombofilní stavy.....	21
5 Dědičné trombofilie .....	22
5.1.    Leidenská mutace.....	22
5.2.    Protrombinová mutace .....	23
5.3.    Hyperhomocysteinémie (MTHFR) .....	24
5.4.    Deficit antitrombinu .....	25
5.5.    Zvýšení faktoru VIII. ....	25
5.6.    Deficit proteinu C.....	26
5.7.    Deficit proteinu S .....	26
5.8.    Polymorfismus genu pro PAI-1 .....	27
5.9.    Polymorfismus G 455 - A genu .....	27
5.10.    Nedostatek faktoru XII.....	28
6 Vznik tromboembolických komplikací v těhotenství .....	28
7 Metodika .....	30
7.1.    Výzkumný vzorek .....	31
7.2.    Zpracování výsledků.....	31
7.3.    Použité veličiny a jejich symboly ve vyhodnocování tabulek a grafů .....	31
8 Výzkumné otázky .....	32

9	Analýza a interpretace výsledků .....	33
10	Diskuze.....	43
10.1	Výzkumné cíle .....	43
10.2	Výzkumné otázky .....	44
12	Použitá literatura a internetové zdroje.....	49
13	Příloha - Dotazník .....	51



## SEZNAM GRAFŮ A TABULEK

Obrázek 1 - Graf délky praxe respondentek.....	33
Obrázek 2 - Setkání s trombofilními stavy .....	34
Obrázek 3 - Dědičné trombofilní mutace.....	35
Obrázek 4 - Rizikový faktor BMI.....	36
Obrázek 5 - Rizikový faktor věk ženy .....	37
Obrázek 6 - Rizikový faktor hypertenzní onemocnění.....	38
Obrázek 7 - Diagnostické metody .....	39
Obrázek 8- Klinické komplikace .....	40
Obrázek 9 - Příznaky žilní trombózy.....	41
Obrázek 10-Preventivní opatření.....	42
Tabulka 1 - Délka praxe respondentek.....	33
Tabulka 2 - Dědičné trombofilní mutace .....	35
Tabulka 3- Rizikový faktor BMI.....	36
Tabulka 4 - Rizikový faktor věk matky .....	37
Tabulka 5 - Diagnostické metody.....	39

## **SEZNAM ZKRATEK**

APC	Aktivovaný protein C
CT	Počítačová tomografie
DVT	Hluboká žilní trombóza
EKG	Elektrokardiogram
F	Faktor
IUGR	Intrauterinní růstová retardace
PAI-1	Inhibitor aktivátoru plazminogenu
PAI-2	Inhibitor aktivátoru plazminogenu
PS	Plicní embolie
RNA	Ribonukleová kyselina
RTG	Rentgenové vyšetření
TAFI	Trombinem aktivovaný inhibitor fibrinolýzy
TEN	Tromboembolická nemoc
TFPI	Inhibitor tkáňového faktoru
TF	Tkáňový faktor
TK	Krevní tlak

## Úvod

Trombofilní stav může být závažnou komplikací gravidní ženy, který může vážně ohrožovat nejen její zdravotní stav, ale i zdravotní stav plodu.

V současné moderní medicíně je možno včasnou diagnostikou případné genetické dispozice k trombofilnímu stavu předcházet těmto komplikacím vhodnou léčbou a dalšími preventivními opatřeními a tím eliminovat závažné důsledky neléčeného, či pozdě diagnostikovaného trombofilního stavu, jako je např. hluboká žilní trombóza DK, plicní embolie. Právě plicní embolie patří ke komplikacím, které mohou vést až k úmrtí klientky.

V teoretické části jsem se zabývala charakteristikou onemocnění, mechanismem vzniku trombofilního stavu, komplikacemi, které toto onemocnění může přinést.

V části praktické jsem chtěla zmapovat míru informovanosti porodních asistentek o problematice trombofilních stavů. K získání výzkumných dat jsem použila metodu dotazníku. Chtěla jsem zjistit, jaká je úroveň teoretických znalostí této problematiky a zejména pak úroveň praktická, kdy je důležitá schopnost porodních asistentek zajistit preventivní opatření u klientky, aby nedocházelo k rozvoji stavu, aby nedocházelo trombembolické nemoci (TEN) a následně pak byly včas rozpoznány komplikace.

Porodní asistentka je v bezprostředním kontaktu s gravidní ženou od počátku těhotenství až do konce šestinedělí, kdy je riziko vzniku trombózy zvýšené. Je tedy na místě, aby informovanost porodních asistentek s touto problematikou byla co největší. Porodní asistentky by měly být schopné nejen samy včas zajistit preventivní opatření u klientky a tím eliminovat případné komplikace, včas rozpoznat příznaky komplikací, ale i vhodně a dostatečně erudovaně informovat klientku o této problematice.

Zpracováním této bakalářské práce jsem získala nové poznatky. Nejpodstatnějším poznatkem pro mne bylo zjištění nutnosti následného vzdělávání v oboru po skončení studia. V oboru porodní asistence je nutné zvyšovat svou kvalifikaci, znalosti v rámci celoživotního vzdělávání.

## **Cíl práce**

Trombofilní stavy v graviditě jsou velmi vážnou komplikací a je důležité se snažit snížit výskyt komplikací. Proto je důležitá informovanost porodních asistentek o této problematice. Vzhledem k těmto skutečnostem jsme si zvolila v mé práci cíle, které mi ukáží stupeň informovanosti porodních asistentek v dané problematice a odhalí případné nedostatky a oblasti, kde je třeba informovanost zvýšit.

### **Stanovení cílů**

1. Zjistit stupeň informovanosti porodních asistentek v problematice trombofilních stavů
2. Zjistit, ve kterých oblastech této problematiky jsou porodní asistentky málo informované

# 1 Hemostáza

Pro život člověka je důležité udržet krev v tekutém stavu. Koagulační systém se skládá z kaskády proteolytických reakcí, které se snaží udržet rovnováhu v krevním oběhu, aby nedocházelo k dvěma závažným situacím. Krvácivým stavům při porušení cévní stěny a tvorbě trombů v cévním řečišti. Při porušení cévní stěny dochází ke spuštění hemostatických procesů a tím dojde k jejímu uzavření. Hemostáza je souhrnný děj, díky kterému dochází k zástavě krvácení. Tento děj je závislý na věku člověka, ale při fyziologických stavech nedochází k rozvratu hemostatické rovnováhy. Hlavními položkami hemostázy je cévní stěna, tkáňová složka, trombocyty a plazmatický koagulační systém. Specifické proteiny a adhezivní molekuly jsou velice důležitými složkami hemostázy, které cirkulují a jsou na buněčnou membránu endotelií navázané. Je nezbytné, aby specifické buněčné a proteinové interakce neustále probíhaly, aby udržovaly krev v tekutém stavu. Pokud dojde k poškození toho systému, začínají pracovat hemokoagulační procesy s následnou fibrinolýzou a reparací cévy. Musí se jednat o přesnou spolupráci mezi jednotlivými složkami, jinak může dojít k nežádoucím krvácivým stavům či naopak k nekontrolovatelnému krevnímu srážení. Mnoho dějů, které se dějí během hemostázy, nejsou ještě zcela objasněny. Je známo, že existuje množství přímých, nepřímých a zpětných vazeb, které působí na hemostázu (Šlechtová, 2007, Navrátil, 20008).

Cévy tvoří v lidském těle největší endokrinní orgán. Endotel, což je cévní výstelka, zaručuje endokrinní funkci. Díky buňkám endotelu je cévní povrch nesmáčivý a je udržován otevřený cévní lumen. Endotel má také podíl na regulaci vazomotoriky a na funkci trombocytů v hemostáze. Endotelie se starají o selektivní propustnost pro molekuly a proteiny z cirkulace do okolního prostředí a zároveň, syntetizují a vylučují množství mediátorů a cytokinů. Předpokládá se, že různé abnormality ve funkci endotelových buněk jsou jen součástí patogeneze celé řady onemocnění např. aterosklerózy, hypertenze, diabetes mellitus i dalších (Šlechtová, 2007).

Na procesu hemostázy se podílejí hlavně koagulační faktory. Ty jsou označovány římskými číslicemi a to v pořadí, ve kterém byly objeveny. Faktory, které jsou aktivovány, jsou označeny písmenem „a“. Většina z koagulačních faktorů je tvořena v játrech a některé potřebují ke své syntéze vitamín K. Kromě tkáňového faktoru, se všechny faktory nacházejí v plazmě jako proenzymy a by se staly aktivní, potřebují proteolytické štěpení, při kterém vzniká koagulačně aktivní enzym. Jediný faktor, který se v plazmě nachází v aktivované fázi

je F VIIa a to sice v malém množství. F VII se nachází v krvi i v neaktivované formě. Mezi serinové proteázy patří faktory II, VII, IX, X, XI, XII a prekalikrein a ty po štěpení vykazují enzymatickou aktivitu. Další skupina faktorů se chová jako kofaktory a po rozštěpení se účastní tvorby koagulačně aktivních komplexů, jako je například vnitřní tenáza, protrombináza apod. U protrombinu je glykoprotein fibrinogen jako substrát. Mezi serinové proteázy se kromě již uvedených faktorů také řadí i faktory z oblasti fibrinolýzy-plazminogen, t-PA, u-PA a faktory z oblasti serpinů. Faktory II, IX, X, protein C a jeho kofaktor protein S patří mezi faktory, které jsou vitamin K dependentní. Aktivaci plazmatického koagulačního systému vzniká při kontaktu s tkáňovým faktorem (TF). Buňky subendoteliálních struktur exprimují TF. V cirkulující krvi jsou považovány monocyty za zdroj TF (Šlechtová, 2007).

Hemostáza se skládá z několika fází. První fáze se nazývá primární hemostáza, kdy dochází k tvorbě fibrinové zátky, která uzavře poškozenou cévní stěnu a tím zastaví krvácení. Cévní stěna a trombocyty se podílejí na této fázi. Pokud dojde k poškození cévní stěny a obnažení subendoteliálních struktur (kolagenu), trombocyty se zachytí receptory glykoproteinové povahy ke kolagenním vláknům. Tento proces se nazývá adheze kvůli adhezivním proteinům, které se na něm podílí. Trombocyty změni tvar, díky procesu adheze a společně s aktivací receptorů glykoproteinové povahy začne kaskáda biochemických pochodů, během nich dojde k aktivaci trombocytů. Během této aktivace trombocytů jsou uvolněny silně působících proagregačních působky. Také dochází k přesunu fosfolipidů z vnitřní membrány dvojvrstvy do vnějších membránových struktur (Kvasnička, 2003, Šlechtová, 2007).

Tato situace se nazývá flip-flop fenomén. Díky obnažení dalších glykoproteinových receptorů a za pomoci bivalentních proteinů se trombocyty začnou navzájem spojovat. Toto se nazývá agredace. Vzniká tak bílý rozpustný trombus neboli primární destičková zátky. Další fáze je plazmatický koagulační systém (hemokoagulace), kterých se účastní procesy, které vedou ke zrodu nerozpustného fibrinu. Vlivem trombinu dochází ke štěpení fibrinogenu.

Nejdříve dojde k odštěpení fibrinopeptid A a následně i fibrinopeptid B. Odštěpením obou fibrinopeptidů vznikne fibrin monomer, který je kvůli své změněné struktuře náchylný k polymeraci. Vlivem FXIIIa se monomery fibrinu spojí s kovalentními vazbami za vzniku nerozpustného fibrinu. Krevní destičky se opět účastní retrakce krevní sraženiny. Následující fáze je označována jako primární systém aktivace, který je aktivován spojením volně kolujícího faktoru VIIa a TF (Šlechtová, 2007, Kvasnička, 2003).

„ Do aktivace se zapojují destičkové fosfolipidy  $Pl$  a  $Ca^{2+}$  a dochází ke vzniku tetramerního komplexu zvaného vnější tenáza -  $FX$  se mění na  $FXa$ .  $FXa$  vstupuje společně se svým kofaktorem,  $FVa$ , destičkovými fosfolipidy a  $Ca^{2+}$  do komplexu protrombinázy (protrombináza =  $[FXa \cdot FVa \cdot Pl \cdot Ca^{2+}]$ ). Protrombináza konvertuje přeměnu malého množství protrombinu na trombin. Takto vzniklý trombin není schopen rozštěpit dostatečné množství fibrinogenu, ale je schopen zpětně aktivovat koagulační  $FXI$ ,  $FIX$ , kofaktory  $FVIII$ ,  $FV$  a trombocyty  $T$ “ (Šlechtová, 2007, s. 38).

Tato fáze koagulace je označována jako iniciace. Spolu se vznikem vnější tenázy a protrombinázy dochází k spuštění tkáňového faktoru. Působení vnější tenázy je závislé na buňkách exprimujících tkáňový faktor, proto je při navázání tkáňového faktoru na inhibitory aktivace zablokována. Koagulace tak se uskutečňuje pouze přídatnou cestou koagulace ve fázi amplifikace a propagace. Přídatný systém aktivace koagulace je aktivována zpětnými mechanismy (Šlechtová, 2007).

„Malým množstvím trombinu, vzniklým cestou vnější tenázy a protrombinázy, se aktivuje  $FXI$ ,  $FIX$  a kofaktory –  $FVIII$  a  $FV$ . Celý proces koagulace je touto cestou významně urychlen, amplifikován.  $FIXa$  se svým kofaktorem  $FVIIIa$  vytvářejí společně s destičkovými fosfolipidy a  $Ca^{2+}$  tetramerní komplex  $[FIXa \cdot FVIIIa \cdot Pl \cdot Ca^{2+}]$ , tzv. vnitřní tenázu. Vnitřní tenáza generuje již dostatečné množství  $FXa$ .  $FXa$  společně se svým kofaktorem  $FVa$  konvertuje v komplexu protrombinázy  $[FXa \cdot FVa \cdot Pl \cdot Ca^{2+}]$  již dostatečné množství protrombinu na trombin“ (Šlechtová, 2007, s. 38).

Vzniklý trombin spouští přeměnu glykoproteinu fibrinogen na fibrinové spontánně polymerující monomery. Dochází ke stabilizaci polymerů fibrinu působením aktivovaného  $FXIIIa$  a tím vzniká nerozpustné fibrinové koagulum. Oba systémy účinkují v organismu spolu. Systém vnější tenázy je nezbytnou součástí při iniciaci koagulace a naopak vnitřní tenáza je nezbytná pro amplifikaci procesu. Kompletní proces se uskutečňuje na povrchu krevních buněk. Celý průběh reakcí není kaskádovitý, ale je zde celá řada zpětných vazeb. Za lýzu stabilních fibrinových koagul je zodpovědný fibrinolytický systém. Při fyziologických podmínkách udržuje systém hemostázy hemostatickou rovnováhu a tak nedochází ani ke krvácení či uzávěru cév. Nekontrolovatelný uzávěr cévy může vzniknout při nedostatečnosti fibrinolytického systému a tím vzniknou závažné trombotické komplikace. (Šlechtová, 2007, Kvasnička, 2003).

## 1.1 Přírozené ochranné inhibitory koagulace

Při nekontrolovatelném působení hemokoagulačních faktorů je organismus chráněn přírodními ochrannými inhibitory koagulace. Inhibitor tkáňového faktoru (TFPI) je první z těchto inhibitorů. Při vzestupu hladiny FXa dochází syntéze TFPI. Aktivovaný FX je blokován vazbou s TFPI. Tato vazba inhibuje činnost vnější tenázy, dojde k blokaci aktivity tkáňového faktoru (Kvasnička, 2003, Folsch et al, 2003).

Systém proteinu C je další inhibitor z této skupiny. Trombin se váže na transmembránový glykoprotein trombomodulin a tím se stává koagulačně neaktivní, ale je tím aktivován protein C. Aktivovaný protein C inhibuje kofaktory VIIIa<sup>i</sup> a Va<sup>i</sup>, tím se inhibuje systém vnitřní tenázy a protrombinázy a díky tomu dojde k degradaci trombinu. Účinnost proteinu C je podporována jeho kofaktorem proteinem S. (Šlechtová, 2007, Kvasnička, 2003)

Následujícím inhibitorem je antitrombin, který inhibuje nejen trombin, ale i další serinové proteázy. Takto vzniklé komplexy jsou odbourávány buňkami monocytomakrofágového systému. Rychlost vzniku komplexů je podporována heparinem. Vazba mezi heparinem a antitrombinem je reverzibilní. Na antitrombin se vážou jen hepariny, které mají sekvenci pentasacharidů. Při inaktivaci trombinu je potřeba vazba trombinu i antitrombinu na jednu molekulu heparinu. Heparinizovaný kofaktor II je posledním zmíněným inhibitorem ze skupiny přírodních ochranných inhibitorů. Jeho aktivita je zaměřena jen proti trombinu. Má zřejmě jen lokální význam. Obecně platí, že nedostatek těchto inhibitorů je rizikovým faktorem pro vznik tromboembolické nemoci (Folsch et al, 2003).

## 1.2 Podmínky pro vznik trombů

Důležité mechanismy z patofyziologického hlediska pro vznik venózní a arteriální trombózy jsou vaskulární, trombocytární, plazmatické (hyperkoagulabilita), fibrinolytické (hypofibrinolýza), reologické (zvýšení viskozity krve). Vaskulární příčiny trombózy jsou často kombinací vaskulárních a trombocytárních faktorů. Je známo z klinické praxe, že na vznik trombózy má často vliv několik příčin a jejich účinek se zvyšuje. (Hájek, 2004, Čech, 2006).

Především to bývá potenciál přírodní antitrombotické ochrany, který zabraňuje vzniku trombózy v nepoškozené žíle. Na to je potřeba dbát při diagnostice, léčbě a prevenci. Hlavní strategie je eliminace. Vznik sraženiny souvisí s přítomností tří podmínek označovaných jako Virchowova triáda.



Tři základní příčiny podle Virchowova:

1. Žilní stáza
2. Poškození cévní stěny
3. Neregulována aktivace koagulačního systému – hyperkoagualce

#### 1. Stáza

Stagnace žilního toku zvyšuje počet lokálních koagulačních plazmatických faktorů a leukocytů. Zánětlivé cytokiny se začínají uvolňovat z leukocytů a spolu s ischemií, která vzniká při stagnaci neokysličené krve, přispívají ke protrombotické aktivaci buněk žilní výstelky. Prvotní tromby vznikají nejčastěji v oblasti kapsiček chlopní, protože zde je tok krve nejpomalejší. Nejběžněji se na vzniku trombů a zpomalení žilního návratu se podílí imobilita s průvodní redukcí svalových kontrakcí. Určitý stupeň stázy v přítomných varixech a při porušených chlopních z předešlé trombotické příhody jsou stejně častým důvodem vzniku trombózy. V žilním řečišti dochází ke snížení proděnění krve také při mechanických překážkách (Kvasnička, 2003, Hájek, 2004).

*„Například v levé dolní končetině při tzv. Mayově-Thurnerově syndromu, který je způsoben útlakem pulzu pravé arteria ilica communis, která těsně naléhá na levou vena ilica communis. V místě tlakového nárazu vznikají mezi traumatizovanými žilními stěnami levé v. ilica vazivové můstky s vytvořením ostruh“ (Kvasnička, 2003, s. 35).*

Z důvodu tlaku dochází k zúžení průsvitu vény a tím vzniká překážka při odtoku z periferie. Tím vzniká hluboká ileofemorální trombóza. Uvádějí se také jako další příčiny, které vedou k mechanickému vzniku žilní trombózy, komprese žil přilehlým nádorem, hematomem, cystou nebo dilatovaným močovým měchýřem. Dále sem patří útlak v. poplitea, kdy žíla při průchodu hlavou m. gastrocnemius utlačována a tzv. „thoracic-outlet syndrom“ při útlaku vena subclavia perzistujícím krčným žebrem, při fraktuře klavikuly apod. Popsána je také „žilní trombóza ekonomické třídy“, která vzniká při dlouhotrvajícím letu (Kvasnička, 2003).

Vzniká zde pokles svalové kontrakce a je snížena čerpací funkce lýtky. Žilní trombóza ekonomické třídy více postihuje osoby s insuficiencí žilních chlopní, starší osoby nebo osoby s genetickou dispozicí k trombofilii. Zvýšení žilní „hypertenze“ zapříčiní stagnace krve, která je spojená s vyšší propustností kapilár. Tím vznikají otoky dolních končetin, a pokud dojde ke zvýšení koncentrace fibrinu v cévní stěně a extravazátu, vzniká „perivaskulární fibrinová manžeta“. Při uvolnění leukocytárních elastáz může dojít k nestabilitě vytvořených žilních

trombů, která bývá spojena s rizikem embolizace. Riziko vzniku žilního tromboembolismu je zvýšeno také u imobilizovaných osob např. po operacích, při sádrových obvazech apod. U interně nemocných pacientů je značné riziko žilní trombotizace, protože jsou dlouhodobě upoutáni na lůžko, např. po mozkové mrtvici, při městnavé srdeční nedostatečnosti apod. V průběhu ortopedických operací může též dojít k mechanicky indukované žilní trombóze vzhledem k manipulaci s končetinou během operace. Trombotická okluze lehce nastává při distorzi femorální žíly a v kombinaci s perioperační trombofilií. (Čech, 2006, Kvasnička, 2003)

Na vzniku žilní trombózy se také podílí zhoršení reologických poměrů. Vzniká při relativním nárůstu hematokritu po dehydrataci nebo při absolutní nárůstu erytrocytové, leukocytární či trombocytové masy v periferní krvi při leukemické proliferaci (u akutních i chronických leukemií, myeloproliferativních chorob a u polycytemia vera). U pacientů postižených těmito chorobami je žilní trombóza mnohdy lokalizována v portálních, jaterních nebo mezenterických žilách. Antitrombotické ochrany se odlišují podle orgánem, kterým céva prochází. Některé rozdíly v predilekci žilního tromboembolismu v různých orgánech a částech těla jsou ovlivněny těmito místními jevy (Folsch et al, 2003, Kvasnička 2003).

## 2. Poškození cévní stěny

Nejčastěji dochází k poškození cévní stěny důsledkem chirurgického výkonu nebo vlivem cytokinů, které jsou uvolňovány z poranění tkáně nebo při zánětu. Při poškození cévní stěny se aktivuje především tkáňový faktor a faktor VII, tím je zahájena koagulační kaskáda. Tyto situace však ovlivňují významněji vznik trombózy v tepenném než žilním řečišti (Folsch et al, 2003).

## 3. Neregulována aktivace koagulačního systému – hyperkoagulace

Je zde velký podíl mnoha různých faktorů. Jeden z faktorů je selhání inhibitorů koagulace nebo insuficience fibrinolytického systému, které kontrolují hemostázu. Dalším faktorem je nárůst prokoagulační aktivity v krvi, který je nazýván hyperkoagulační stav – trombofilie. Méně poznány jsou prozatím změny způsobené selháním regulačního působení žilního endotelu, kdy se stav „protitrombotický“ promění na „protrombotický“ a s tím závisí změna stavu z „protizánětlivého“ na stav „prozánětlivého“ (Folsch et al, 2003).

Hyperkoagulace může být vyvolána jednak vzestupem produkce koagulačních faktorů, které jsou podmíněné geneticky nebo sekundárně po traumatu, při zánětu nebo vlastním těhotenstvím, kde dochází ke zvýšení koagulačních faktorů jako prevence nadměrných krevních ztrát při porodu. Dále porušením regulace hemokoagulace vyvolané vrozeným nebo získaným deficitem přirozených inhibitorů koagulace, vrozenou nebo získanou rezistencí

koagulačních faktorů proti aktivitě jejich inhibitorů, nebo afunkcí receptorů k těmto inhibitorům. Může být také způsobena selháváním fibrinolýzy při deficitu aktivátorů plazminogenu nebo přebytkem jejich inhibitorů. Také při metabolických změnách při homocysteinemii nebo působením estrogenů je vyvolána hyperkoagulace. V neposlední řadě také u autoimunitního fenoménu působením autoprotilátek proti trombocytům, při antifosfolipidovém syndromu účinkem koagulačních fosfolipidů nebo působením protilátek proti proteáze štěpící multimery von Willebrandova faktoru při trombotickotrombocytopenické purpře dochází ke hyperkoagulaci (Hájek, 2004, Čech, 2006).

### **1.3 Tvorba arteriálních a žilních trombů**

Žilní trombus je tvořený sítí fibrinu, v něm jsou zachycovány erytrocyty, trombocyty a leukocyty. Uvolnění prokoagulačních faktorů podporuje růst trombu. Na vzniku žilního trombu se nepodílí volný fibrinogen. Ve fibrinovém trombu jsou trombocyty vystaveny nekróze. V arteriích jsou tromby vytvářeny agregovanými trombocytami (platelet rich) a leukocyty spojenými dohromady fibrinogenem. Fibrinogen je ustálený a účinkuje jako ligand upevněný na intergrinové receptory krevních destiček (Hájek, 2004).

*„Proces krevního srážení je in vivo regulován inhibitory koagulace antitrombinem III (AT III), inhibitory cesty tkáňového faktoru (TFPI), trombomodulinem a proteiny C a S“* (Hájek, 2004).

Trombofilie v arteriálním řečišti je nejčastěji způsobena aktivací destiček. Nejčastěji je podmíněna aterosklerotickým postižením cévní stěny. Vzniká při uvolňování trombinu a kontaktem destiček se smáčivým povrchem obnažených vláken kolagenu, k němuž dojde po porušení cévní stěny. V graviditě může tato situace nastat při tlakovém stresu zúženými spirálovitými arteriemi v myometriu a deciduální tkáni při preeklampsii. Reakce imunitního systému gravidní ženy způsobuje změnu průsvitu ve spirálních arteriích. V místě, kde se protilátky typu IgM hromadí, se kumulují makrofágy a aktivuje se komplement. Tím vzniká perivaskulární zánět s následnou fibrózní přestavbou a tím dojde k ztluštění cévní stěny a zúžení cévního. Vytvoří se tím stav, který je podobný arterioskleróze. V zúženém průsvitu arterií proudí krev se zvýšeným „shear stress“, která podnítl tvorbu destičkových trombů, okluzi a počátek placentárního infarktu. Selhávání placentárního krevního oběhu způsobuje vznik IUGR a chronickou hypoxii plodu (Hájek, 2004, Kessler 2006).

## **2 Klinické komplikace trombofilních stavů**

### **2.1 Hluboké žilní trombózy**

Gravidní ženy jsou bezprostředně ohroženy na životě hlubokou žilní trombózou. Klinické projevy nejsou vždy přesné a jednoznačně přesvědčivé. Bolesti dolních končetin a otoky mohou poukazovat na řadu jiných komplikací. Může jít o obstrukci lymfatických cév nebo ortopedické onemocnění. Pokud jde o otoky dolních končetin v graviditě, může se jednat o ortostatické otoky nebo součástí rozvíjející se preeklampsie (Hájek, 2004).

#### **2.1.1 Hluboké ileofemorální trombóza**

U toho onemocnění můžeme použít také synonymum phlegmasia cerulea dolens. Mezi nejčastější příznaky patří jednostranný otok DK, bolest a napětí nejčastěji v levé dolní končetině, změna barvy kůže, nevýrazná palčivá bolest, febrilie a tachykardie gravidní ženy. Onemocnění se také může projevovat i netypicky, např. bolestí břicha (Hájek, 2004).

V minulosti byly používány v diagnostice znamení (Homansovo, Lowenbergovo, plantární), které jsou nespecifická a pro diagnostiku nepřínosná. Mezi důležité znaky patří jednostranně zvýšená konzistence lýtkového svalu a možná dilatace podkožních vén. Při měření obvodu stehna, oblasti nad kolenem a lýtka bývá objem končetiny zvětšen o několik centimetrů. Důležité je také z laboratorních vyšetření hemokoagulační vyšetření (Ertlová, 2004).

Stanovení D-dimerů (degradačních produktů fibrinu) má nízkou specifitu (35%) a je proto v diagnostice žilní trombózy v těhotenství nepoužitelné. Ultrazvuková metoda (Doppler) je metodou základní orientace a vyžaduje další zpřesňující vyšetření. Nejčastěji se uplatňuje kontrastní flebografie, která bezpečně prokazuje trombózu ve vena femoralis, vena iliaca communis a vena poplitea. Flebografie používá nové kontrastní látky, jejichž použití je nebolestivé a neirituje žilní stěnu. Dnes je toto vyšetření nahrazováno duplexní sonografií (dvojrozměrné zobrazení v B-mode) a barevné dopplerovské mapování. Má vysokou senzitivitu i specifitu. Izotopová flebografie (izotopem značný fibrinogen, který se vychytává v trombu) není dostatečně citlivá, přináší riziko infekce a je v těhotenství kontraindikována (Ertlová et al, 2004).

### **2.1.2 Hluboká trombóza lýtkových žil dolních končetin**

Nejdříve se objeví flebotrombóza, ke které se později přidá zánět žilní stěny, tromboflebitida. Těhotná má bolesti v dolní končetině, hlavně během chůze, někdy může mít i křeče v lýtku (Hájek, 2004).

Na dotek je končetina bolestivá. Výraznější bolestivost bývá při pohybu, především při dorzální flexi v hlezenním kloubu. Noha bývá většinou zduřelá s edémem. Pokud se jedná o povrchové žíly (vena saphena), je zřetelně hmatný citlivý pruh a nad ním je kůže zarudlá. Pacient má tachykardii a zvýšenou tělesnou teplotu. Používá se obdobná diagnostika jako při hluboké ileofemorální trombóze. Nejčastěji používaná diagnostika je duplexní sonografie nebo kontrastní flebografie (Ertlová et al, 2004).

## **2.2 Plicní tromboembolie**

Plicní tromboembolie je nejtěžší trombotickou komplikací. Podílí se 5-8% na mateřské úmrtnosti. Celková úmrtnost při masivní plicní embolii je 50 – 60%. Polovina pacientek umírá do 15 minut od začátku příznaků, 5% náhlou smrtí. Klinický obraz onemocnění je akutně vzniklá dušnost, úzkost, pocení a cyanóza. U gravidní ženy se objeví tachykardie, pokles TK až k neměřitelným hodnotám, ztrátě vědomí a srdeční zástavě. Rozsah trombu v plicnici ovlivňuje závažnost stavu pacientky (Hájek, 2004).

Základní diagnostickou metodou je radiodiagnostika. Používá se ventilační perfúzní plicní scintigrafie, CT, plicní angiografie, venografie a magnetická rezonance. Radiační zatížení pacientky je malé. Jsou to dávky o několik řádů nižší, než je potenciálně škodlivá dávka pro plod. Alveolo-arteriální gradient (A-a) je u těhotných žen málo citlivým markerem plicní embolie. Pokud jde o vyšetření D-dimerů je neprůkazné, vzhledem k tomu, že zvýšené hladiny jsou přítomny i u fyziologicky gravidních žen. Při vyšetření EKG se může prokázat arytmie, která nepřímo vypovídá o plicní embolii. Obyčejné vyšetření RTG hrudníku nepotvrdí plicní embolii. Ve všech graviditách, kde se objevily trombotické komplikace, je nutná konzultace s hematologem a doplnění vyšetření na trombofilní stavy (Ertlová et al, 2004).

## **2.3 Infarkt myokardu**

U více jak 95% infarktů myokardu je příčina tromb, který uzavře koronární tepnu. Tromb se nejčastěji nachází na arterioskleroticky zúžené místo koronární tepny, kde díky ní dojde k nedokrvení a odumření části myokardu. Poškození se zhojí jizvou, která omezuje

funkci srdce. Uzavření tepny může být přechodné, ale někdy bývá trvalé. Pokud dojde k uzavření koronární tepny je tělo ve stresové situaci, která může způsobit arytmií, tachykardii až komorovou fibrilaci. Jde o život ohrožující situaci. Nejčastější příznaky, které udává pacient, jsou především pálivá, tlaková nebo křečovitá bolest za hrudní kostí (stenokardie), s šířením mezi lopatky, do krku nebo do levé ruky. Tuto bolest pacient pociťuje déle než 20 minut. Objektivně se může objevit tachykardie či bradykardie, bledost, zpotení, zvracení, nauzea a také dušnost. Infarkt diagnostikujeme pomocí EKG křivky, kde jsou zaznamenány typické biochemické změny. Dále se také využívá echokardiografie a selektivní koronarografie (Ertlová et al, 2004).

## **2.4 Cévní mozková příhoda**

Cévní mozkové příhody jsou způsobeny z 80-85% uzávěrem mozkové cévy trombem. Krevní sraženina ucpe tepnu. Trombus buď vznikne přímo v tepně anebo je vmeten z jiné části krevního řečiště. Tím může způsobit prasknutí cévy a následně krvácení. Krvácení můžeme rozlišit na tzv. subarachnoideální, kdy je zasažen prostor mezi povrchem vlastního mozku a pavučnicí. Dále pak na tzv. intracerebrální, krvácení do mozkové tkáně. Krvácení také může zasáhnout pod tvrdou plenu mozkovou a toto krvácení se nazývá tzv. subdurální. Cévní mozková příhoda se projevuje změnou vědomí, náhle vzniklou prudkou bolestí hlavy, poruchou řeči, oboustranným nebo jednostranným ochabnutím lícních svalů (pokles koutku úst), poruchou hybnosti, nekoordinovanosti pohybů, ochrnutím či ztrátou cití na jedné nebo více končetinách, poruchou rovnováhy, zhoršením chůze, poruchou vidění, jednostrannou ztrátou sluchu, závratí, nauzeou, zvracením atd. (Ertlová, 2004).

Mezi diagnostické metody patří CT, které nám umožní diferencovat ischemickou a hemoragickou mozkovou příhodu. Také se využívá laboratorní vyšetření, magnetická rezonance a ultrazvukové vyšetření.(Ertlová, 2004).

## **3 Změny koagulace krve v těhotenství**

V žilním systému dochází u těhotných žen ke zpomalení krevního toku a fyziologické těhotenské „hyperkoagulaci“. Vlivem těhotenských hormonů, především estrogenu, je zvyšována hladina fibrinogenu a dalších koagulačních faktorů (např. F V, F VII, F VIII, a von Willebrandova faktorů). Proteinu S se snižuje ve 2. a 3. trimestru a je zde také menší účinek aktivovaného proteinu C (sekundární syndrom APC rezistence), který je způsoben větší aktivitou protrombinu v krevní plazmě těhotných žen. Množství inhibitorů fibrinolýzy PAI-1 a PAI-2 (inhibitory aktivátorů plazminogenu) a TAFI (trombinem aktivovaný inhibitor

fibrinolýzy) stoupá. Placenta vytváří některé z těchto inhibitorů (Binder et al, 2004, Roztočil, 2008, Čech 2006).

### **3.1 Kompenzační mechanismy bránící vzniku trombózy během fyziologického těhotenství**

Tělo zdravé těhotné ženy vyvažuje stav „fyziologické těhotenské hyperkoagulace“ různými ochrannými procesy, jako je například hemodiluce nebo zvýšení činnosti některých přirozených inhibitorů koagulace, především inhibitoru tkáňového faktoru TFPI a annexinu V, který vytváří placenta (Hájek, 2004).

Útlum „transplantační“ imunitní reakce je navozená těhotenskými hormony. Výsledkem toho procesu je zabránění aktivace nukleárního faktoru kappa B v endotelu, který se projevuje snížením exprese zánětlivých adhezivních molekul E-selektinu a ICAM-1 ve 2. a 3. trimestru gravidity. Po přerušení gravidity, tedy při porodu a poté v šestinedělí, přestávají tyto zmíněné mechanismy kompenzace těhotenské trombofilie platit. Proto je tato etapa nejrizikovější pro gravidní ženy z pohledu možných poruch (Janků, 2007, Hájek, 2004).

## **4 Trombofilní stavy**

Jedná se zde o vrozené či získané poruchy hemostázy, které se podílí na vzniku rizika trombózy, kde je nejvýznamnější manifestací tromboembolismus. Na vzniku se podílí multifaktoriální procesy s podílem dočasných, získaných či prostředím podmíněných rizik a vrozených determinant. U lidí, kteří mají vrozenou trombofilii, je zvýšené riziko vzniku, především při prvním výskytu tromboembolické nemoci, oproti jedincům bez trombofilie (Kessler, 2006).

V graviditě je náchylnost k trombofilii fyziologicky vyšší. Působení těhotenských hormonů, především estrogenu, jsou zvýšeny hladiny fibrinogenu a dalších koagulačních faktorů – V, VII, VIII a von Willenbrandova faktoru. Také je to ovlivněno poklesem proteinu S a druhotnou rezistencí vůči aktivovanému proteinu C. Dále dochází ke zvyšování hladiny inhibitorů fibrinolýzy PAP-1 (inhibitor aktivátoru plazminogenu), TAFI (tkáňový inhibitor aktivátoru fibrinolýzy) a také se nově v graviditě objevuje i PAI-2. I placenta vytváří některé inhibitory. Během gravidity tělo ženy kompenzuje stav „fyziologické hyperkoagulace“ ochrannými procesy, např. hemodilutací, zvýšením aktivity přirozených inhibitorů koagulace, zejména TFPI (inhibitor cesty tkáňového faktoru) a alfa-2-makroglobulinu. A tím fyziologická hyperkoagulace sama o sobě nezpůsobuje trombotizaci (Folsh et al, 2003).

*„Arteriální a venózní trombóza stejně tak i embolie jsou velmi významné, protože se často stávají příčinou smrti. 36% případů úmrtí v Německu je zaviněno infarktem myokardu (koronární trombóza), příčinou 12% smrtelných případů je mozková příhoda (trombotický uzávěr mozkové tepny), 1-2% připadají na embolii plicních tepen. Celkem 50% úmrtí mají tedy na svědomí trombotické nebo tromboembolické příhody“ (Folsh et al, 2003, s. 202).*

## **5 Dědičné trombofilie**

Každý člověk dědí jeden gen od své matky a jeden od otce pro daný znak. Díky tomu může být porucha srážení krve dědičná. Předpokládá se, že zde dochází, vlivem mutace příslušného genu, k poruše transkripcí na mRNA. Tím dochází k přepisu mRNA spojenou s nadměrnou tvorbou příslušného proteinu. U pacientů s touto mutací se vyskytuje vrozená porucha koagulačního systému a to blokátory koagulace. V genetické informaci mají poruchu, která způsobuje poškození funkce látek, které se podílejí na srážení krve. Konkrétně ty, které brání ve srážení krve (Kvasnička, 2010).

Základní rozdělení dědičných trombofilních mutací je podle počtu postižených genů. Má-li pacient jeden gen v pořádku a druhý mutovaný, jedná se o heterozygota. Pokud jsou oba geny poškozeny, jde o homozygota. U homozygota je riziko vzniku trombózy nesrovnatelně vyšší než u heterozygota (Kvasnička, 2010, Nemoci Vitalon, 2013).

### **5.1. Leidenská mutace**

Nejběžnější genetickou predispozicí k trombózám je Leidenská mutace v genu pro faktor V. Jedná se o dědičně podmíněnou rezistenci aktivovaného faktoru Va vůči vlivu aktivovanému proteinu C (Kvasnička, 2010).

*„Je to způsobeno bodovou mutací v genu pro koagulační faktor V, kterou je záměna nukleové base guaninu za adenin v nukleotidu 1691 (F5 G1691A). Ta způsobí tvorbu variantní formy proteinu FV se záměnou aminokyselin argininu za glutamin. Vytvořený FV Leiden se pak stává rezistentním vůči štěpení aktivovaným PC“ (Kvasnička, 2010, s. 425).*

Přirozeným inhibítorem koagulační kaskády je protein C, který má protisrážlivou účinek v krevní koagulační kaskádě a jako neaktivní prekurzor se nachází v plazmě. Trombin vázaný na trombomodulin působí na povrch endotelu cév a tím způsobí změnu proteinu C na jeho aktivovaný stav (APC). APC spolu s proteinem S je schopen deaktivovat koagulační faktor V. a VIII a proto je přirozeným inhibítorem aktivovaného faktoru V. Právě tento mechanismus



brání nadměrné tvorbě trombinu. Pokud tedy dojde k mutaci, stává se faktor V rezistentní k APC a tím dochází k narušení rovnováhy koagulační kaskády (Hirmerová, 2003).

Jedná se o mutaci autozomálně intermediárně (neúplná dominance) dědičnou. V genomu každého člověka je jedna kopie genu pro faktor V, který má získaný od matky, a druhá kopie tohoto genu od otce. Pokud má člověk jeden gen v pořádku a jeden poškozený, jedná se o heterozygota. U heterozygotů je 8krát vyšší riziko vzniku žilní trombózy. Jsou-li poškozené oba geny, hovoříme o tzv. mutovaném homozygotovi. U tohoto poškození je riziko vzniku žilní trombózy 80krát vyšší (Karetová, 2002).

*„Počet heterozygotů je v České republice asi 8,83 % a homozygotů je oproti tomu méně, jen 1/5000“ (Kvasnička, 2010).*

Výskyt této mutace je u nemocných s TEN vysoký, až 40%. U Leidenské mutace FV je 7 x vyšší riziko vzniku hluboké žilní trombózy, ale k rozvoji tromboembolické nemoci jsou potřeba i další rizika. Tím je myšlen například pooperační stav s nedokonalou profylaxí žilní trombózy, léčba estrogeny, patologické těhotenství, obezita, imobilizace atd. Žilní trombóza nemusí být vždy doprovázena plicní embolií. Je zde souvislost s relativně nižší výskytem žilních trombóz v ileofemorální oblasti. Je zajímavé, že na výskytu Leidenské mutace se podílí rasa a zeměpisné faktory. Nejčastěji se vyskytuje u kavkazské populace v severovýchodních zemích, hlavně ve Skandinávii a severním Německu. Je popisován velký výskyt ve Švédsku a směrem dolů Evropou klesá počet nemocných. Nízký výskyt je v Itálii a ve Španělsku (Redakce Zdravotnických novin, 2000).

## **5.2. Protrombinová mutace**

V genu pro faktor II byla nalezena Poortem v roce 1996 protrombinová mutace, kdy protrombin se nachází na chromozomu 11p11q12. Hladina protrombinu se zvýší záměnou guaninu za adenin v poloze 20210(G20210A) genu pro protrombin. Mutace se nalézá v 3' konci genu, kdy se tato oblast nezapíše do genu. Je to jedna z gain-of-function mutací (mutace získání funkce) zvyšující efektivitu štěpení pre-mRNA. A tím je vyvoláno zvýšení produkce protrombinu a tím se zvyšuje riziko vzniku trombózy. Protrombinová mutace je autozomálně dominantně dědičná. Pokud je pacient heterozygot či dokonce tzv. mutovaný homozygot, je více ohrožen rozvojem žilní trombózy než zdravý člověk (Kvasnička, 2010).

Tato mutace tvoří druhý nejčastější trombofilní stav. Při mutaci protrombinového genu je 2-4 větší riziko vzniku hlubokých žilních trombóz. V Evropě je výskyt heterozygotů okolo

2% a u pacientů s první trombózou kolem 6%. Tato mutace velmi vzácná u Afričanů a Asiatů. U mutace V. faktoru je nezávislým rizikem mutace protrombinu a při přítomnosti obou faktorů zvyšuje riziko tromboembolické příhody (Hirmerová, 2003).

Prevalence heterozygotů s nálezem mutované alely je v české populaci dle našich vyšetření 1450 dárců krve asi 2,48 %. U nemocných s již vzniklou žilní trombózou je tato mutace FII zjišťována asi v 6 % (Kvasnička, 2010)

### **5.3. Hyperhomocysteinémie (MTHFR)**

*„Hyperhomocysteinémie je primárně vyvolána mutací genu pro cystathion  $\beta$ -syntázu, nebo genu pro reduktázu methylen tetrahydrofolátu (MTHFR). Dysfunkce obou enzymů pak vede k blokování jak metabolismu methioninu, tak i homocysteinu. Mutace MTHFR se záměnou cytosinu 677 thyminem (C 677 T) se homozygotní formě vyskytuje až u 8–10 % osob. Asociace mutace MTHFR se vznikem žilní trombózy je i v graviditě negativní (OR 0,75), proto se již dnes při pátrání po dispozici k TEN se mutace MTHFR nevyšetřuje“ (Kvasnička, 2010, s. 425).*

Při chronickém nedostatku vitamínu B12, kyseliny listové či vitamínu B6 se může objevit zvýšení hladiny homocysteinu. Deficit je způsoben poruchou vstřebávání anebo jejich nedostatkem v potravě, především u alkoholiků a v menopauze. Hyperhomocysteinémie se rovněž může nacházet u osob s renální insuficiencí (Hirmerová, 2003).

Homocystein má vysokou chemickou aktivitu, která při vysoké koncentraci v krvi může způsobit agresivitu až toxicitu. Díky mutaci MTHFR vznikne enzym s vyšší termolabilitou, se sníženou aktivitou a vysokou hladinou homocysteinu v plazmě. Homocystein napomáhá protrombotické aktivitě ve stěně cévy a tím vyvolává vznik aterosklerózy a trombózy. Díky tomu se hyperhomocysteinémie může řadit mezi rizikové faktory pro žilní tromboembolismus, aterosklerózu, mozkovou mrtvici, infarkt myokardu, plicní embolii, sklerotické a trombotické onemocnění periferních žil a defekty neurální trubice během prenatálního vývoje (Kvasnička, 2010).

Hyperhomocysteinémie se řadí mezi autozomálně recesivní mutace U lidí s touto mutací je vyšší riziko vzniku tromboembolické nemoci a kardiovaskulárních onemocnění. Je zde také 10-50 vyšší riziko flebotrombózy než u zdravé populace. U těhotných žen může tato mutace vyvolat spontánní aborty a u plodů může dojít k defektům neurální trubice, u homozygotních matek je 2krát vyšší riziko než u zdravých žen (Procházka et al., 2010).

## 5.4 Deficit antitrombinu

Výskyt deficitu antitrombinu v populaci není příliš častý, ale u pacientů s TEN je nacházen asi u 1%. Riziko TEN je 10x krát zvýšeno. Klinický průběh TEN je závažnější při manifestaci tohoto deficitu. Dysfunkci nebo deficit antitrombinu způsobuje asi 92 různých mutací (Kvasnička, 2010).

Tento vrozený defekt má tři typy:

Typ I – kvantitativní nedostatek antitrombinu (nízká aktivita i hladina antigenu) – u tohoto typu není homozygotní forma slučitelná se životem. Heterozygotní forma je spojována s hlubokou žilní trombózou a plicním embolismem.

Typ II – kvalitativní nedostatek antitrombinu (nízká funkční aktivita, normální hladina antigenu) – tento typ rozdělujeme ještě do třech podtypů:

1. RS typ – dysfunkce antitrombinu v reaktivním místě (porucha schopnosti vázat aktivované faktory).
2. HBS typ – přítomna mutace, která negativně ovlivňuje vazbu antitrombinu s heparinem (dysfunkce vazby s heparinem).
3. PE typ – s mutací, která má pleiotropní efekt.

Typ III – chybí receptor pro heparin (nedostatečná odpověď na heparin)

U tohoto deficitu se často objevují u pacienta hlavně hluboké žilní trombózy a plicní embolie. První trombóza se u více než poloviny postižených tímto deficitem objevuje již ve věku mezi 10-35 rokem. Riziko se také zvyšuje během těhotenství a používání antikoncepce. Největší riziko trombózy má pacient s vrozenou koagulopatií a s deficitem antitrombinu. Deficit získaný je mnohem častější než vrozený. Někdy se může vyskytovat u fyziologických stavů (těhotenství) nebo u řady onemocnění (cirhóza jater, gastrointestinální choroby, sepse, nefrotický syndrom, pooperační stavy atd.). Provádíme vyšetření výše aktivity a antigenu antitrombinu v plazmě, genetické vyšetření se neprovádí (Kvasnička, 2003, Procházka, 2010).

## 5.5. Zvýšení faktoru VIII.

Trombóza je také spojována se zvýšením F VIII. Je zde také souvislost s krevní skupinou pacienta. Lidé s krevní skupinou 0 mají nižší hladinu F VIII než jedinci s A, B a AB krevní skupinou. Tato mutace patří mezi významné vzhledem k jejímu zastoupení v populaci. Uvádí

se výskyt 11% v populaci a v 21% se objevuje u pacientů s žilní trombózou . Je také zajímavé, že u pacientek s konstitučně zvýšenou hladinou FVIII a po prodělané žilní trombóze, dochází u 37% k onemocnění po vysazení 2leté antikoagulační léčby . Hladina F VIII. se určuje koagulačně nebo ELISA testy (Kvasnička, 2010).

## 5.6 Deficit proteinu C

Protein C je vitamin K-dependentní plazmatický glykoprotein, který je aktivován trombinem. Proces bývá silnější, pokud se trombin naváže na trombomodulin 28 na endoteliálních buňkách v malých cévách nebo pokud je protein C navázán na endoteliální receptor proteinu C, který se nachází hlavně ve velkých cévách, především v arteriích. Aktivovaný protein C tlumí koagulační systém deaktivací faktoru VIIIa a Va prostřednictvím selektivního štěpení. Kofaktor u této reakce je protein S. Reakce probíhá na fosfolipidovém povrchu. Rozlišují se 2 typy deficitu proteinu C. U typu I je snižená hladina proteinu C. Typ II se vyznačuje normální hladinou proteinu, ale je snížena funkční aktivita, špatná interakce s kofaktory, chybná aktivace komplexu trombin-trombomodulin. Jedná se o autozomálně dominantní dědičnou mutaci. U heterozygotních forem se vyskytuje zvýšené riziko žilní tromboembolie a povrchové tromboflebitidy. Pokud se jedná o homozygotní formu, ta může vyvolat u novorozenců purpuru fulminans, kde dochází k trombóze v malých cévách a ischemické nekróze kůže a podkoží. U lidí s deficitem proteinu C je riziko TEN 10x vyšší než u osob s normální hladinou proteinu C (Kvasnička, 2010, Turgeon, 2005).

Dědičný deficit proteinu C se vyskytuje v evropské populaci asi 0,2–0,4 %. Deficit proteinu C se objevuje asi u 3 % nemocných s TEN (Kvasnička, 2010).

## 5.7 Deficit proteinu S

Protein S má společné vlastnosti s proteinem C. Jeho syntéza je také vitamin K-dependentní a má rovněž inhibiční funkci. Afinitu aktivního proteinu C pro negativně nabitě fosfolipidové povrchy na endotelu nebo krevních destičkách zesiluje volný protein S. Také se zvyšuje účinnost štěpení faktorů Va a VIIIa aktivním proteinem C. Funkce autonomního proteinu S je kofaktorová, inhibiční a je nezávislá na proteinu C. Na faktory se váže a inhibuje faktor Xa. Při navázání na faktor VIII, je protein S schopen zpomalit aktivaci faktoru X. Gen pro syntézu proteinu S se nachází na 3. chromozomu. Pro každou rodinu je mutace jedinečná. Zatím bylo objeveno 157 mutací. Deficit proteinu S je autozomálně dominantní dědičný (Brenner, 2002).

Deficity proteinu S můžeme rozdělit na 3 základní formy:

1. Typ I – pokles hladiny celkového i volného antigenu, pokles funkční aktivity.
2. Typ II – normální hladiny volného i celkového antigenu, pokles funkční aktivity – projeví se jako funkční deficit.
3. Typ III – snížena hladina volného antigenu, normální celkový antigen, pokles funkční aktivity - odpovídá stavu, kdy je zvýšena hladina C4bBP buď jako reakce na infarkt, nebo jako vrozená porucha regulace jeho syntézy

V evropské populaci je deficit proteinu S zastoupen v asi 0,1–1,0 % a 1–5 % u nemocných se žilní trombózou. U lidí s touto mutací je riziko tromboembolické nemoci zvýšeno 5-10x. V těhotenství nebo při užívání hormonální antikoncepce dochází k fyziologickému poklesu proteinu S. Během gravidity je riziko vzniku trombózy až 6%, v šestinedělí 7-22%. Také je zvýšeno riziko intrauterinního úmrtí plodu (Kvasnička, 2010, Brenner 2002).

Stejně jako u deficitu proteinu C se neprovádí genetické vyšetření, ale sleduje se výše aktivity volného PS, nebo antigenu PS v plazmě (Kvasnička, 2010).

### **5.8 Polymorfismus genu pro PAI-1**

Dochází zde ke zvýšení primární hladiny inhibitoru aktivátoru plazminogenu PAI-1. Tato mutace spíše vede k většímu nárůstu tepenných trombóz. U žilních trombóz je její podíl na vzniku velmi malý (Kvasnička, 2010).

Tento druh mutace bývá většinou spojena s dalšími riziky, jako jsou například obezita, diabetes mellitus, hypertenze, kouření, operační zákroky, maligní onemocnění aj. Zvýšená hladina se také může vyskytovat u kardiovaskulárních onemocnění. Při chirurgických zákrocích v oblasti ortopedie či onkologie zvýšená hladina PAI-1 znamená výrazné trombofilní riziko (Penka, 2009).

U toho typu polymorfismu se používá genetické vyšetření a je zatím indikováno jako doplňující ve zvláštních případech v některých Trombotických centrech (Kvasnička, 2010).

### **5.9 Polymorfismus G 455 - A genu**

*„U osob s polymorfismem G 455 – A genu pro beta řetězec fibrinogenu je zjištěna vyšší hladina fibrinogenu > 4 g/l“ (Kvasnička, 2001, s. 425)*

Na této mutaci se se také podílí vyšší věk, záněty nebo hojivé reakce po traumatech či operaci, stejně tak roční období (zvýšení v zimě) nebo gravidita, protože fibrinogen je protein akutní fáze. Díky tomu se v praxi mutace určuje jen koagulačně (Kvasnička, 2010).

### **5.10 Nedostatek faktoru XII**

Koagulační faktor XII je tvořen v játrech. Při poškození cév dochází k jeho aktivování. Předpokládalo se, že faktor XII aktivuje faktor XI. Později bylo zjištěno, že faktor XI je aktivován trombinem, aktivace faktorem XIIa nebyla vyloučena. Faktor XI může patřit mezi důležité složky u zánětlivých procesů nebo jiných obranných mechanismů. Méně je důležitý při koagulaci. U toho deficitu je větší riziko spontánních potratů. Porucha nepůsobí nadměrné krvácení, protože aktivní faktor XIIa nemá rozhodující vliv na tvorbu trombinu. Ale může zvýšit riziko trombózy kvůli neadekvátní aktivaci fibrinolytického systému. Jedná se o autozomálně recesivně dědičnou mutaci. Gen faktoru XII najdeme na chromozomu 5 (Kvasnička, 2010, Malý, 2004).

## **6 Vznik tromboembolických komplikací v těhotenství**

Na mateřské morbiditě a mortalitě v těhotenství a během šestinedělí má velký podíl tromboembolická nemoc (TEN). Riziko TEN v těhotenství, jak se obecně uznává, je 6x vyšší než u netěhotných žen a s věkem toto riziko stoupá (Binder, 2004).

*„Přesnou incidenci hluboké žilní trombózy v těhotenství je vzhledem k variabilitě použitých diagnostických kritérií obtížné stanovit, ale v průměru se pohybuje mezi 0,05% a 1,8%. Až v 16% případů nevyлéčených DVT v těhotenství dochází k následné plicní embolizaci, která je zatížena vysokou mortalitou. Incidence mateřského úmrtí v důsledku PE je 0,03/10 000 porodů vedených vaginální cestou a 0,05/10 000 porodů císařským řezem, přičemž celkový výskyt PE (fatální a nonfatální) v těhotenství je 0,1 až 1 případ na 1000 gravidit. V 55-75% k DVT dochází před porodem a většina autorů přijímá názor, že incidence je zhruba stejná ve všech trimestrech“ (Binder et al, 2004, s.160)*

Hemodynamické, prokoagulační a hormonální změny mají svůj podíl na vzniku TEN v těhotenství.

A) Z hemodynamického hlediska se v graviditě zvětšuje roztažnost cév a dochází ke snížení se jejich tonu. Těhotná děloha působí jako mechanická překážka ve III. trimestru, kdy snižuje žilní návrat z dolních končetin až o 50%.

B) Na hyperkoagulačním stavu v těhotenství má vliv více faktorů. Řadí se k nim především zvýšení hladiny fibrinogenu, faktoru VIII. a von Willebrandova faktoru. Další faktor je pokles hladiny proteinu S v kombinaci s rozvojem získané rezistence k aktivování proteinu C. V neposlední řadě sem patří výrazně redukováná fibrinolytická aktivita. Zvýšením agregace trombocytů dochází k poruše endotelu a podporuje vznik trombu.

C) Hyperkoagulační situaci napomáhají vysoké sérové hladiny estrogenů, vzestup progesteronu má tlumivý efekt na hladkou svalovinu, tedy i svalovinu cév a negativně ovlivňuje tonus cévní stěny. Tím spolu s rostoucím tlakem zvětšující se dělohy dochází ke zpomalení krevního proudu.

U žen nosiček tzv. trombofilních vrozených i získaných rizikových faktorů je zvýšené nebezpečí vzniku TEN, které lze prokázat u 50% žen s TEN v těhotenství. U hereditární trombofilní mutace je riziko TEN několikanásobné (Bindet et al, 2004, Hájek, 2004).

*„U nosiček mutace faktoru V Leiden (FVL), protrombinové mutace FII20210A a obou mutací bylo stanoveno riziko TEN v těhotenství na 0,2 % respektive 0,5% a 4,6%. K objektivnímu zhodnocení méně častých trombofilních stavů je zatím málo literárních údajů. Podle jedné retrospektivní studie se předpokládá riziko TEN v těhotenství u žen s vrozeným deficitem proteinů C a S 5-9% v případě, že jsou bez trombózy v anamnéze a 17-22% při anamnéze TEN před graviditou. Velice rizikovým faktorem je deficit antitrombinu III, u kterého je riziko TEN v těhotenství až 29% a to i v případě negativního výskytu trombóz v anamnéze. Výsledky studií hodnotících rizikovost mutací metyilentetrahydrofolát reduktázy (MTHFR) jsou rozporné“ (Binder, 2004, s. 161).*

Přítomnost TEN v předchozí graviditě je významným rizikovým faktorem. U žen, u kterých se v dřívější graviditě objevilo onemocnění TEN, v 7,5 – 15% dojde k trombóze i během příští gravidity, jak prokázaly retrospektivní studie (Binder, 2004)

## II Výzkumná část

### 7 Metodika

Bakalářská práce je teoreticky – výzkumného charakteru. Jejím cílem bylo zjistit stupeň informovanosti porodních asistentek o trombofilních stavech. Především mi šlo o zmapování znalostí v preventivních opatřeních, diagnostických metod, příznaků žilní trombózy a klinických komplikacích. Nemohla jsem také opomenout na dědičné trombofilní stavy a rizikové faktory trombofilních stavů. K získání informací do výzkumné části práce jsem použila dotazníkové šetření. Byl sestaven dotazník s 10 otázkami. Získané informace budou interpretovány pomocí grafů a tabulek.

V dotazníku byly různé druhy otázek. U otázek uzavřeného typu měly respondentky na výběr z několika odpovědí. Mezi uzavřené otázky patřily trichotomické, kde měla dotazovaná 3 na výběr ze dvou vylučujících se odpovědí. U otázek otevřeného typu mohly respondentky volně odpovídat. Polytomické výčetové otázky nabízely několik možností a dotazované mohly označit více odpovědí. Identifikační otázky sloužily k třídění výzkumného vzorku dle délky praxe porodní asistentky.

Pilotáž byla provedena konce února 2015 před definitivním rozdělením. Dotazník nemusel být s ohledem na srozumitelnost upravován. Dotazníkové šetření probíhalo na přelomu března a dubna. Část dotazníků byla v elektronické podobě a druhá část v tiskové formě. Elektronickou podobu dotazníku jsem rozeslala porodním asistentkám do Fakultní nemocnice. Návratnost dotazníků v elektronické podobě byla 75%. U tiskové formy jsem rozdala 35 dotazníků v Ústavu pro péči o matku a dítě Podolí (ÚPMD) a z toho se mi vrátilo 30 vyplněných dotazníků. Celkem mi dotazník vyplnilo 55 porodních asistentek. Dotazník je uveden v příloze.



## **7.1 Výzkumný vzorek**

Dotazník byl rozdán porodním asistentkám různého věku a na různých odděleních. Výběr byl zcela náhodný. Jedna část porodních asistentek byla z Ústavu pro péči o matku a dítě Podolí a část z Fakultní nemocnice Ostrava.

## **7.2 Zpracování výsledků**

Ke zpracování a zhodnocení výsledků jsem použila počítačový program Microsoft Excel. Výsledky jsou uváděny pomocí absolutní a relativní četnosti.

## **7.3 Použité veličiny a jejich symboly ve vyhodnocování tabulek a grafů**

Suma:  $\Sigma$

Absolutní četnost:  $n_i$

Relativní četnost:  $f_i$  v %

Rozsah souboru:  $n$

Vzorec pro výpočet relativní četnosti:  $f_i = n_i / n \times 100$

## **8 Výzkumné otázky**

Výzkumná otázka č. 1: Je dostatečná informovanost porodních asistentek v otázce dědičných trombofilních stavů?

Výzkumná otázka č. 2: Má délka praxe vliv na hlubší informovanost o této problematice?

Výzkumná otázka č. 3: Jsou porodní asistentky dostatečně informovány o možných vyšetřovacích metodách, které jsou používány při diagnostice trombofilních stavů?

Výzkumná otázka č. 4: Mají porodní asistentky dostatečné znalosti o klinických komplikacích trombofilních stavů?

Výzkumná otázka č. 5: Znají porodní asistentky rizikové faktory pro vznik tromboembolické nemoci?

Výzkumná otázka č. 6: Setkávají se porodní asistentky během své praxe s trombofilními stavy v graviditě?

Výzkumná otázka č. 7: Jsou porodní asistentky dostatečně informovány o typických příznacích žilní trombózy?

Výzkumná otázka č. 8: Je dostatečná informovanost porodních asistentek o možnostech prevence u žen s trombofilními stavy v klinické praxi?

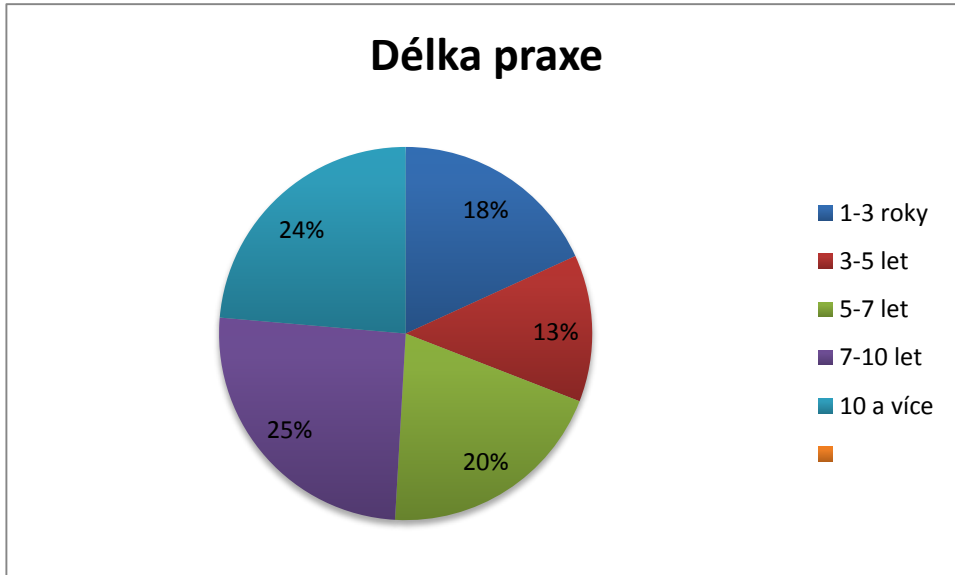
## 9 Analýza a interpretace výsledků

### Otázka č. 1: Jak dlouho pracujete jako porodní asistentka?

Na otázku jak dlouho pracují respondenty jako porodní asistentky, nejvíce respondentek odpovídalo, že je jejich délka praxe 7- 10 let a to 13 (23%). 10 a více zaškrtno 13 respondentek (22%), 5-7 let označilo 11 porodních asistentek (18%) a 10 respondentek (18%) odpovědělo, že pracují 1 -3 roky. Pouze 7 (12%) respondentek zaškrtno, že pracují 3-5 let.

Tabulka 1 - Délka praxe respondentek

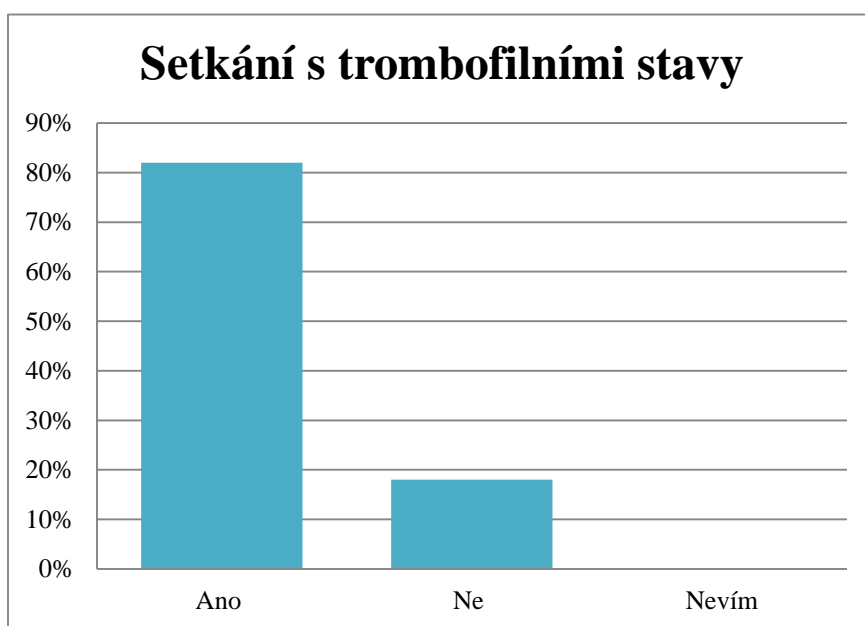
	$n_i$	$f_i$
1-3 roky	10	18%
3-5 let	7	12%
5-7 let	11	20%
7-10 let	14	26%
10 a více	13	24%



Obrázek 1 - Graf délky praxe respondentek

## Otázka č. 2: Setkala jste se někdy s trombofilním stavem v graviditě během vaší praxe?

U této otázky jsem se porodních asistentek ptala, zda se někdy setkaly během celé své praxe s trombofilním stavem během gravidity ženy. Většina respondentek odpověděla, že ano a to 45 (82%). Zbýlých 10 (18%) odpovědělo, že ne. Délka praxe u dotazovaných, které odpověděly, že se nikdy nesetkaly s trombofilním stavem byla: 3 dotazované uvedly 1 – 3 roky, 4 respondentky 3 – 5 let, 7 – 10 let zakroužkovala 1 žena a 10 a více označily 2 porodní asistentky. Nikdo nezaškrtl možnost nevím.



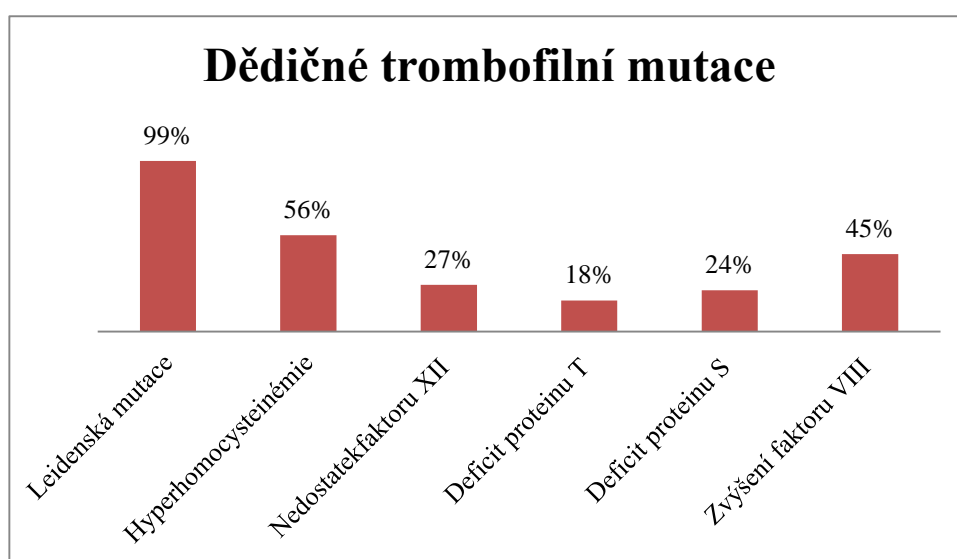
Obrázek 2 - Setkání s trombofilními stavy

### Otázka č. 3: Co patří mezi dědičné trombofilní mutace?

V této otázce jsem zjišťovala, zda porodní asistentky jsou dodatečně informovány o dědičných trombofilních mutacích. Měly na výběr 6 odpovědí a z toho 5 bylo správných. Jak je vidět na grafu, tak 54 (97%) dotazovaných zakroužkovala Leidenskou mutaci a 31 (54%) i hyperhomocysteinémií. Zvýšení faktoru VIII označilo 21 (39%) dotazovaných a nedostatek faktoru XII 15 (27%). Nejméně dotazované kroužkovaly deficit proteinu S a to 13 (22%). A jedinou špatnou odpověď (neexistující deficit proteinu T) označilo jako správnou odpověď 10 (20%) dotazovaných. Délka praxe u dotazovaných, které označily jedinou špatnou odpověď, byla: 2 respondentky uvedly 1 - 3 roky, 2 dotazované označily 3 – 5 let a 6 porodních asistentek uvedlo 5 – 7 let. Pouze 2 respondentky uvedly všechny správné odpovědi.

Tabulka 2 - Dědičné trombofilní mutace

	$n_i$	$f_i$
<b>Leidenská mutace</b>	54	99%
<b>Hyperhomocysteinémie</b>	31	56%
<b>Nedostatek faktoru XII</b>	15	27%
<b>Deficit proteinu T</b>	10	18%
<b>Deficit proteinu S</b>	13	24%
<b>Zvýšení faktoru VIII</b>	21	45%



Obrázek 3 - Dědičné trombofilní mutace

**Otázka č. 4: Myslíte si, že patří BMI těhotné ženy mezi rizikové faktory tromboembolické nemoci (TEN)?**

Při kladení této otázky jsme chtěla zjistit, kolik dotazovaných si myslí, že BMI ženy je rizikovým faktorem pro vznik TEN. BMI je jeden z rizikových faktorů u TEN a je důležitý při prevenci a diagnostice tromboembolické nemoci. Celkem 50 (92%) respondentek správně odpovědělo, že vysoký BMI patří k rizikovým faktorům TEN. Pouze 4 odpověděly negativně. Délka praxe u dotazovaných, které označily jedinou špatnou odpověď, byla: 2 dotazované označily 10 a více let a 2 porodní asistentky uvedlo 5 – 7 let. 1 respondentka uvedla, že neví. Délka její praxe byla 1 – 3 roky.

**Tabulka 3- Rizikový faktor BMI**

	$n_i$	$f_i$
<b>Ano</b>	50	91%
<b>Ne</b>	4	7%
<b>Nevím</b>	1	2%
<b><math>\Sigma</math></b>	55	100%



**Obrázek 4 - Rizikový faktor BMI**

### Otázka č. 5: Domníváte se, že věk ženy patří mezi rizikové faktory u TEN?

U této otázky jsem zkoumala, zda porodní asistentky považují věk ženy za rizikový faktor pro vznik tromboembolické nemoci. Jedná se o další rizikový faktor u této problematiky. Odpověď ano zaškrtnulo 50 (90%) respondentů. Zbytek 5 (10%) dotazovaných odpovědělo, že ne. Nikdo si nevybral odpověď nevím. Délka praxe u respondentek, které uvedly odpověď ne, byla: 1 dotazovaná zakroužkovala 1 – 3 roky, 3 – 5 let uvedla 1 žena, 5 – 7 let označily 2 dotazované a 7 – 10 let vybrala jedna porodní asistentka.

Tabulka 4 - Rizikový faktor věk matky

b	n <sub>i</sub>	f <sub>i</sub>
Ano	50	90%
Ne	5	10%
Nevím	0	0%
Σ	60	100%



Obrázek 5 - Rizikový faktor věk ženy

**Otázka č. 6: Myslíte si, že hypertenzní onemocnění patří mezi rizikové faktory u TEN?**

Šestou otázkou jsem chtěla určit, zda se porodní asistentky domnívají, že mezi rizikové faktory patří hypertenzní onemocnění. Hypertenzní onemocnění je považováno za rizikový faktor, protože často bývá spojen s obezitou. U této otázky si 48 (87%) respondentů vybralo, odpověď ano. 5 (10%) z dotazovaných zaškrtnulo, odpověď ne. A pouze 2 (3%) uvedla, že neví. Délka praxe u respondentek, které uvedly odpověď ne, byla: 2 dotazované označily 1 -3 roky, 2 respondentky uvedly 7 – 10 let a pouze jedna 10 a více let.



Obrázek 6 - Rizikový faktor hypertenzní onemocnění

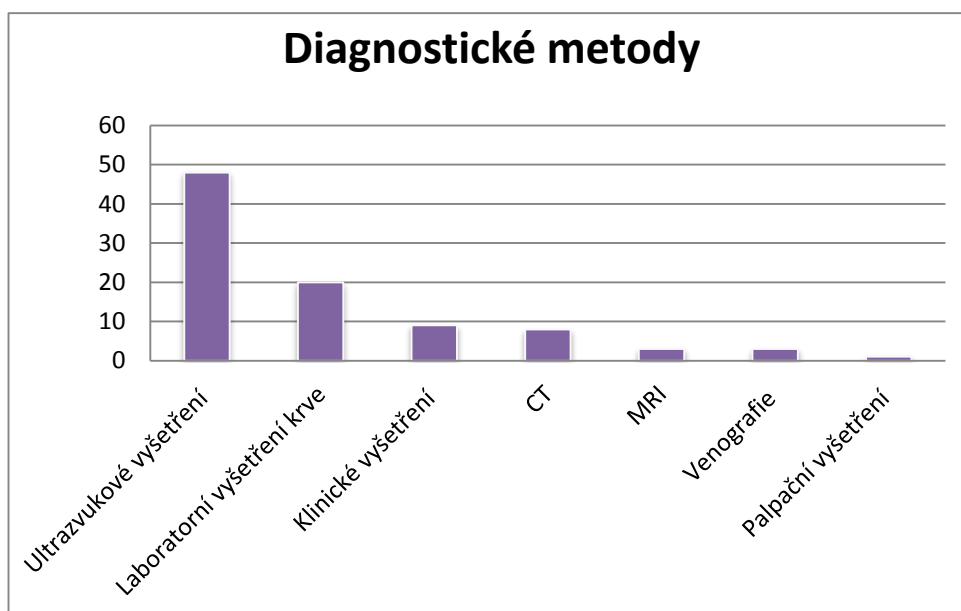


### Otázka č. 7: Jaké znáte vyšetřovací metody při diagnostice TEN?

Sedmá otázka byla otevřená a ptala jsem se, jaké diagnostické metody respondentky znají, které se používají při podezření na tromboembolickou nemoc. Nejčastější odpověď bylo ultrazvukové vyšetření, které napsalo 48 respondentek. Dále pak 21 dotazovaných uvádělo laboratorní vyšetření krve. Deset respondentek napsalo klinické vyšetření a 8 dotazovaných CT (výpočetní tomografie). Magnetickou rezonanci (MRI) napsaly jen 3 respondentky a stejně tak venografii.

Tabulka 5 - Diagnostické metody

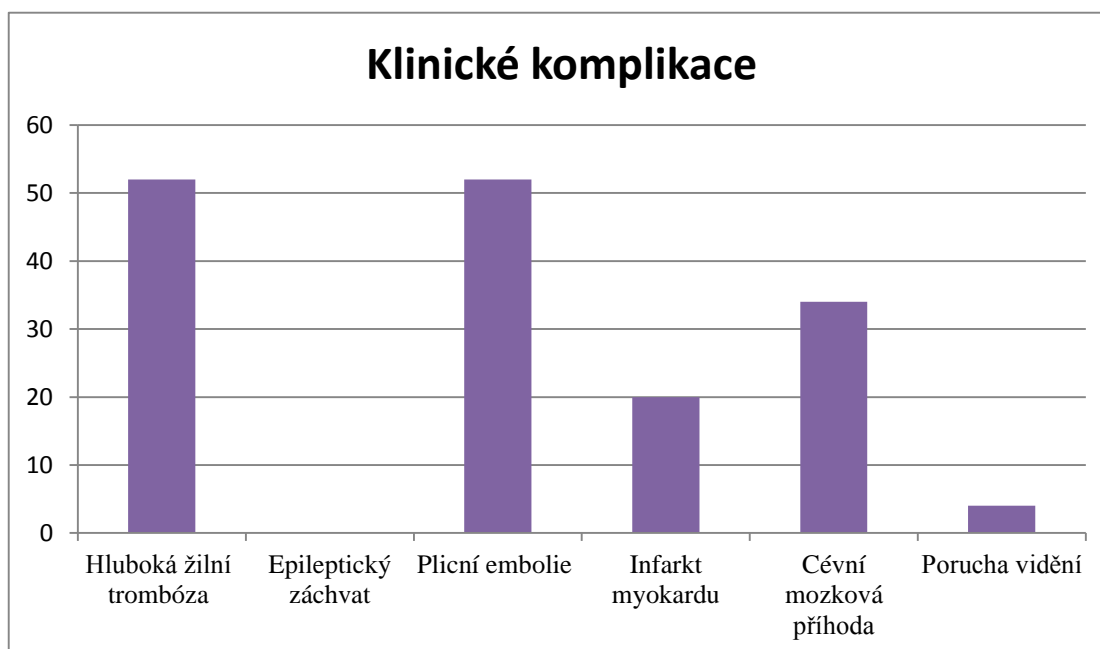
	$n_i$
Ultrazvukové vyšetření	48
Laboratorní vyšetření krve	20
Klinické vyšetření	10
CT	8
MRI	3
Venografie	3
Palpační vyšetření	1



Obrázek 7 - Diagnostické metody

### Otázka č. 8: Jaké jsou nejčastější klinické komplikace u trombofilních stavů?

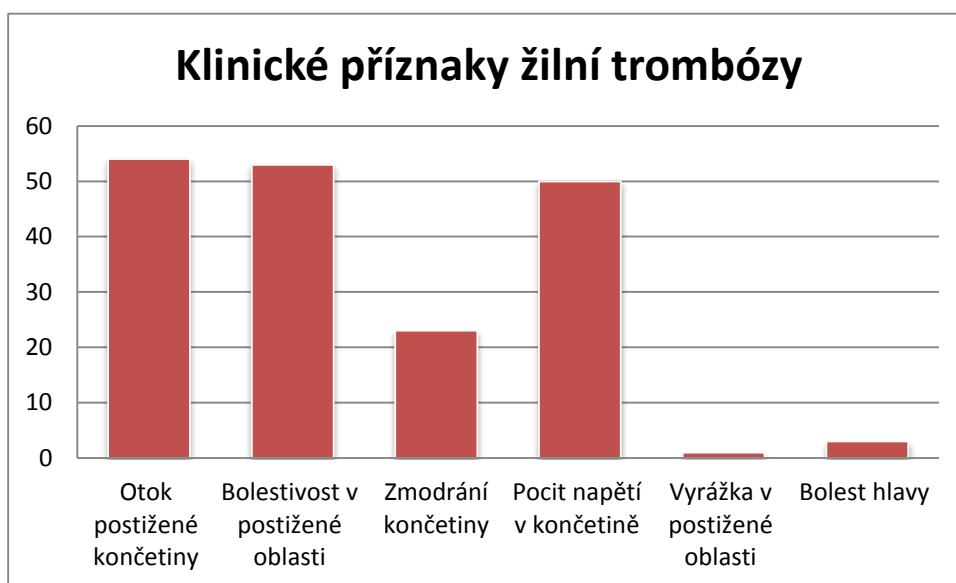
U této otázky jsem chtěla zjistit, jestli porodní asistentky znají klinické komplikace u trombofilních stavů. Jestli jsou dostatečně informovány. Respondentky si mohly vybrat z více možností a pouze 4 byly správné. Hlubokou žilní trombózu a plicní embolii uvedlo 52 dotazovaných. Jen 34 dotazovaný uvedlo cévní mozkovou příhodu a pouze 20 respondentek zaškrtno infarkt myokardu. Čtyři dotazované zakroužkovaly poruchy vidění, což je také možná komplikace. Pouze 15 respondentek uvedlo všechny 4 hlavní klinické komplikace.



Obrázek 8- Klinické komplikace

### Otázka č. 9: Jaké jsou typické příznaky žilní trombózy?

Touto otázkou jsem chtěla zjistit, jak dobře porodní asistentky znají příznaky žilní trombózy. Dotazované měly vybrat z 6 možností ty správné. Otok postižené končetiny zaškrtnulo 54 respondentek a bolestivost v postižené oblasti 53. Dále pak 50 dotazovaných označilo pocit napětí v postižené oblasti a jen 23 uvedlo zmodrání končetiny. Bolest hlavy zaškrtnuly 3 dotazované a pouze 1 respondentka označila vyrážku v postižené oblasti. Všechny čtyři správné odpovědi zakroužkovalo jen 22 respondentek.

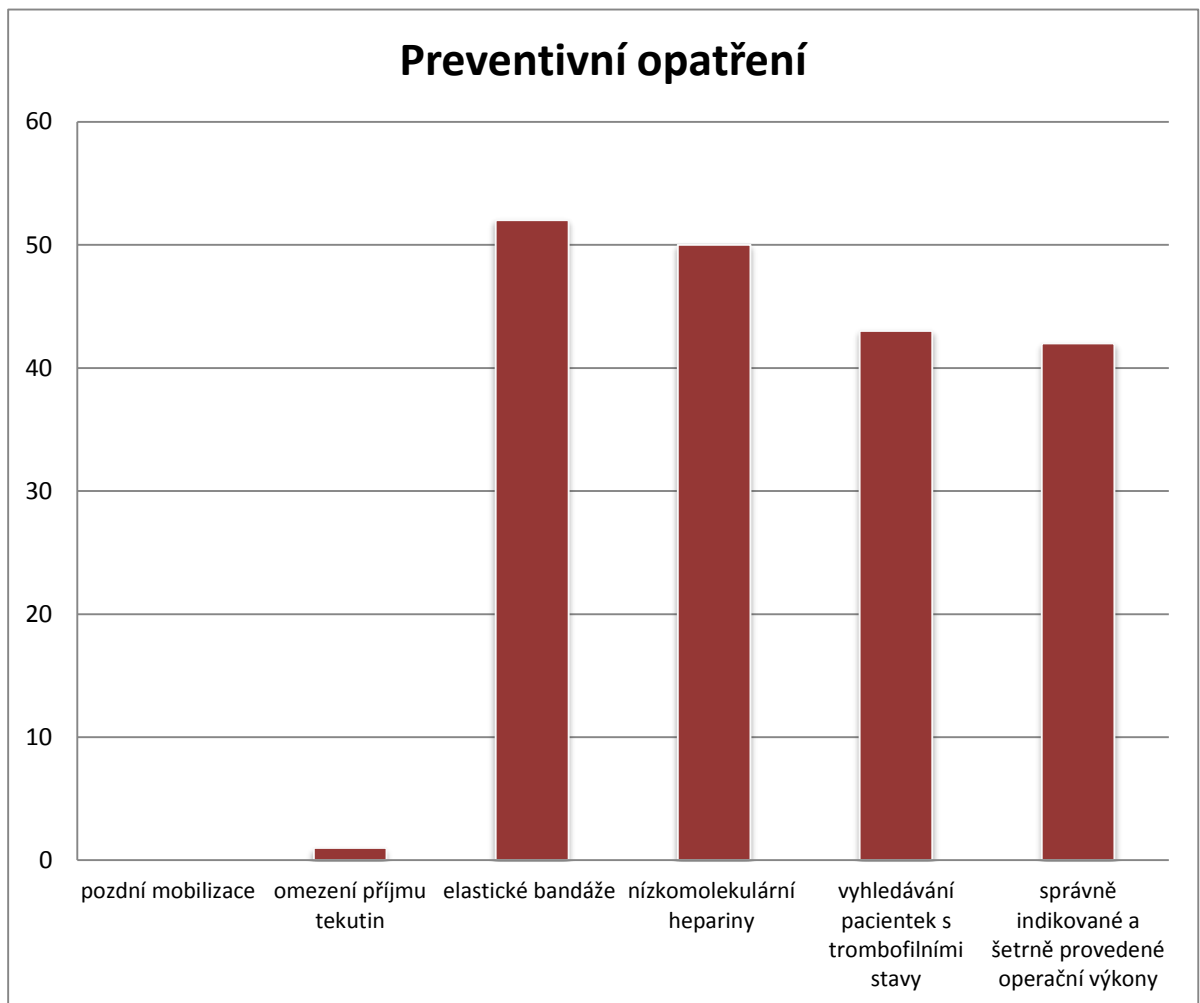


Obrázek 9 - Příznaky žilní trombózy

### Otázka č. 10: Jaká preventivní opatření u žen s trombofilními stavy se používají v klinické praxi?

Desátá otázka mi měla určit, jak jsou porodní asistentky poučeny o preventivních opatřeních u trombofilních stavů. Respondentky měly na výběr 6 možností, z něhož byly 4 správné. Padesát čtyři dotazovaných označilo elastické bandáže a 50 z nich nízkomolekulární hepariny. Dále pak 43 respondentek uvedlo vyhledávání pacientek s trombofilními stavy a také 42 žen zaškrtnulo správně indikované a šetrně provedené operační výkony. Pouze jedna dotazovaná uvedla omezení příjmu tekutin. Jen 42 dotazovaných uvedlo všechny správné odpovědi.

..



Obrázek 10-Preventivní opatření

## 10 Diskuze

V bakalářské práci jsem zkoumala informovanost porodních asistentek o trombofilních stavech. Zajímalo mě, zda jsou dostatečně informované o dědičných trombofilních stavech, o preventivních opatřeních a možných diagnostických metodách. Také jsme chtěla zjistit, jestli znají rizikové faktory, příznaky žilní trombózy a možné klinické komplikace.

V následujících odstavcích se budeme zabývat splněním výzkumných cílů a výzkumných otázek závěrečné práce.

### 10.1 Výzkumné cíle

1. Zjistit stupeň informovanosti porodních asistentek v problematice trombofilních stavů.  
Vzhledem k výsledkům dotazníků se domnívám, že porodní asistentky nejsou dostatečně informovány. Jejich znalosti nejsou kompletní a při vybírání z více možností jen malé procento z nich uvedlo všechny správné odpovědi.
2. Zjistit, ve kterých oblastech této problematiky jsou porodní asistentky málo informované.

Podle mého šetření si myslím, že porodní asistentky nemají dostatečné informace o dědičných trombofilních mutacích. Pouze jen 2 porodní asistentky zakroužkovaly všechny správné odpovědi.

## 10.2 Výzkumné otázky

### 1. VO - Je dostatečná informovanost porodních asistentek v otázce dědičných trombofilních stavů?

Dědičné trombofilní mutace jsou rizikovým faktorem u trombofilních stavů. Zvláště u žen s dědičnou trombofilní mutací je potřeba sledovat stav těhotné a popřípadě určit vhodnou léčbu. Proto je důležitá informovanost porodních asistentek.

K hodnocení této otázky jsem použila otázku č. 3. Podle získaných dat z dotazníků se ukázalo, že znalosti porodních asistentek o dědičných trombofilních stavech jsou nekompletní. Většina porodních asistentek uvedla, jen některé druhy mutací. 54 (99%) dotazovaných vybralo Leidenskou mutaci, která patří mezi nejznámější trombofilní mutace, protože má velké zastoupení v populaci s trombózou. 31 respondentů (56%) zakroužkovalo Hyperhomocysteinémie a zvýšení faktoru VIII už jen 21 (45%). Ovšem už jen 15 (27%) dotazovaných uvedlo nedostatek faktoru XII a deficit proteinu S si vybralo jen 13 (24%) dotazovaných. Jedinou špatnou odpověď deficit proteinu T si vybralo 10 (18%) porodních asistentek. Je alarmující, že pouze 2 respondentky uvedly správně všechny dědičné trombofilní stavy. Je potřeba více informovat o této problematice.

### 2. VO - Má délka praxe vliv na hlubší informovanost o této problematice?

Mým cílem bylo zjistit, jestli má nějaký vliv délka praxe porodních asistentek na informovanost o trombofilních stavech. Většina dotazovaných zná jen ty trombofilní mutace, se kterými se konkrétně setkaly. Můžeme tedy předpokládat, že své teoretické znalosti, které načerpaly ve škole, ztrácejí během své praxe. Rozhodla jsem se stanovit hranici 5 let. Rozdělila jsem si tím respondentky na ty, které pracovaly méně jak 5 let a více než 5 let.

Pro zhodnocení této otázky jsem použila otázky č. 1 a č. 3 – č. 10. V mém souboru se prokázalo, že má délka praxe vliv na informovanost. Respondentky, které pracují déle jak 5 let, častěji odpovídaly špatně než asistentky s kratší praxí.

U otázky č. 3 vybralo špatnou odpověď 10 respondentek a z toho 6 respondentek pracovalo déle než 5 let. Na otázku č. 4 odpověděly špatně jenom porodní asistentky, které pracovaly déle než 5 let. U otázky č. 5 bylo 5 špatných odpovědí a tři z nich byly zaškrtnuty respondentkami, které pracují déle jak 5 let. U otázky č. 6 špatně odpovídaly 3 porodní asistentky s praxí 1 – 3 roky a pouze 2 dotazované s praxí delší než je 5 let. V otázce č. 7 uváděly respondentky, které pracují déle než 5 let, především ultrazvukové vyšetření a laboratorní vyšetření krve. Při odpovídání na otázku č. 8 uvádělo 35 respondentek, které mají praxi delší než 5 let, hlubokou žilní trombózu, 36 plicní embolii. 27 dotazovaných ze stejné

skupiny uvedlo cévní mozkovou příhodu a 18 infarkt myokardu. Správně všechny možnosti zakroužkovalo 10 respondentek. Také možnou správnou odpověď (porucha vidění) 4 uvedly respondentky s delší praxí než je 5 let. Na otázku č. 9 odpovědělo správně 10 respondentek ze skupiny s delší praxí. Všech 38 respondentek z této skupiny uvedlo otok postižené končetiny a bolestivost v postižené oblasti. Pocit napětí už jen 28 dotazovaných a zmodrání končetiny jen 15 z nich. Tři špatné odpovědi (bolest hlavy) uvedly také respondentky, které pracují déle než 5 let.

U otázky č. 10 uvedlo 20 porodních asistentek s 5 a víceletou praxí všechny správné odpovědi. Zbytek z této skupiny 18 respondentek uvádělo elastické bandáže, 15 z nich nízkomolekulární hepariny a pouze 7 uvedlo vyhledávání pacientek s trombofilními stavy.

Z výsledků vyplývá, že porodní asistentky s delší praxí mají méně teoretických znalostí, ale zase mají více zkušeností a praktických znalostí.

3. VO - Jsou porodní asistentky dostatečně informovány o možných vyšetřovacích metodách, které jsou používány při diagnostice trombofilních stavů?

Porodní asistentky musí znát možné diagnostické metody, aby mohly správně edukovat pacientku o možném vyšetřovací metodě.

K vyhodnocení jsem použila otevřenou otázku č. 7, kde měly dotazované napsat vyšetřovací metody, které se používají při diagnostice trombofilních stavů. 48 (88%) respondentek napsalo ultrazvukové vyšetření. Pouze 21 dotazovaných uvedlo laboratorní vyšetření krve. Klinické vyšetření napsalo 10 porodních asistentek a jen 8 dotazovaných uvedlo CT. 3 respondentky napsaly magnetickou rezonanci a venografii.

Vzhledem k výsledkům se domnívám, že porodní asistentky nejsou dodatečně informovány. Sice většina uvedla ultrazvukové vyšetření, ale jen 21 porodních asistentek uvedlo laboratorní vyšetření krve a klinické vyšetření pouze 10 dotazovaných. V této oblasti je potřeba porodní asistentky více edukovat.

4. VO - Mají porodní asistentky dostatečné znalosti o klinických komplikacích trombofilních stavů?

Klinické komplikace trombofilních stavů mohou ohrozit těhotenství ženy a dokonce její život. Proto je důležité znát možné komplikace, aby porodní asistentky dokázaly rychle rozpoznat příznaky a byla v čas zahájena léčba.

K vyhodnocení jsem použila otázku č. 8. U této otázky 52 (92%) respondentek uvedlo hlubokou žilní trombózu a plicní embolii. 34 (56%) dotazovaný zakroužkovalo cévní mozkovou příhodu a pouze 20 (37%) porodních asistentek označilo infarkt myokardu.

Správně opovědělo 15 dotazovaných. Tento výsledek není příliš uspokojivý. Domnívám se, že by bylo potřeba více informovat porodní asistentky o těchto komplikacích.

5. VO - Znají porodní asistentky rizikové faktory pro vznik tromboembolické nemoci?

Trombofilní stavy jsou vážnou komplikací během těhotenství, které mohou ohrozit graviditu a v některých případech i život ženy. Proto je důležité vyhledávat rizikové skupiny žen a tím snížit možné komplikace.

Pomocí otázek č. 4 – 5 jsem zjišťovala informovanost porodní asistentek o této problematice. Ze získaných dat z otázky č. 4 jsem zjistila, že 51 (93%) dotazovaných správně odpovědělo, že BMI je rizikovým faktorem a pouze 4 (7%) dotazované opověděli, že není. U otázky č. 5 jsem vyzkoumala, že 50 (90%) dotazovaných zaškrtnulo správnou odpověď a to, že věk matky se řadí mezi rizikové faktory. Pět (10%) respondentů odpověděli negativně. Při kladení otázky č. 6 jsem zjistila, že 48 (87%) respondentek se domnívá, že hypertenzní onemocnění patří mezi rizikové faktory, což je správná odpověď. Pouze 5 dotazovaných odpovědělo, že se nedomnívá, že se mezi ně řadí. A zbylé 2 (3%) dotazované uvedla, že neví.

Pokud se podíváme na zjištěná data, tak si myslím, že jsou porodní asistentky dostatečně informovány o rizikových faktorech.

6. VO - Setkávají se porodní asistentky během své praxe s trombofilními stavy v graviditě?

Dotazníkovým šetřením jsem chtěla zjistit, jestli je informovanost porodních asistentek ovlivněna také tím, jestli se setkávají s touto problematikou.

Využila jsem otázku č. 2 a zjistila jsem, že 45 (82%) respondentek se během své praxe setkala s trombofilním stavem. Zbylých 10 (18%) dotazovaných ne. Z toho vyplývá, že většina porodních asistentek se během své praxe setká s trombofilním stavem. Pokud srovnáme odpovědi z dotazníků respondentek, které se během své práce setkaly s touto problematikou a s těmi, které ne, zjistila, že porodní asistentky, které se s ní setkaly, odpovídají častěji správně než ty, které se s trombofilním stavem nesetkaly. Tři porodní asistentky, které pracují déle než 7 let, se během své praxe nikdy nesetkaly s trombofilním stavem, což je alarmující poznatek.

7. VO - Jsou porodní asistentky dostatečně informovány o typických příznacích žilní trombózy?

Žilní trombóza často postihuje gravidní ženy a ohrožuje je na životě. Je důležité, aby porodní asistentky znaly příznaky a tím byly schopné odhalit včas počínající trombózu.

K vyhodnocení jsem použila otázku č. 9. Správně uvedlo všechny 4 možnosti 22 dotazovaných. Otok postižené končetiny zakroužkovalo 54 (98%) dotazovaných a bolestivost v postižené oblasti 53 (96%). 50 (90%) respondentů označilo napětí v postižené oblasti a 23



(42%) dotazovaných zmodráni končetiny. Špatně odpověděly 4 porodní asistentky, 3 (5%) označily bolest hlavy a 1 (2%) respondentka vyrážku v postižené oblasti.

Z dat dotazníků se domnívám, že porodní asistentky nemají dostatečné znalosti o příznacích žilní trombózy. Je potřeba porodní asistentky o této problematice více edukovat.

8. VO - Je dostatečná informovanost porodních asistentek o možnostech prevence u žen s trombofilními stavy v klinické praxi?

Prevence je jedna důležitá součást péče porodní asistentky. Jak už jsme zmiňovaly, tak trombofilní stavy ohrožují těhotenství ženy a její život. Proto je důležité tímto případům předcházet a snažit se snižovat výskyt jejich komplikací.

Při hodnocení informovanosti jsme použily otázku č. 10. Správně na ní odpovědělo 42 respondentek. Nejvíce dotazovaných (54, 98%) označilo elastické bandáže a 50 (91%) dotazovaných nízkomolekulární heparin. Vyhledávání pacientek s trombofilními stavy uvedlo 43 (78%) respondentek a 42 (76%) dotazovaných zakroužkovalo správně indikované a šetrně provedené operační výkony. Špatnou odpověď (omezení příjmu tekutin) uvedla jen jedna respondentka.

Domníváme se, že mají porodní asistentky dostatečné znalosti o prevenci. Většina dotazovaných označila správné elastické bandáže, nízkomolekulární heparin, vyhledávání pacientek s trombofilními stavy a správně indikované a šetrně provedené operační výkony. A pouze jedna dotazovaná označila špatnou otázku.

## 11 Závěr

Mým hlavním cílem bylo zjistit úroveň informovanosti porodních asistentek o trombofilních stavech. V teoretické části je popsána jsme popsaly tuto problematiku – fyziologickou hemostázu, změnu koagulace v těhotenství, klinické komplikace spojené s touto problematikou, dědičné trombofilní stavy a vznik tromboembolických komplikací v těhotenství. Výzkumná část obsahuje výsledky mého průzkumu pomocí dotazníkového šetření. Porodním asistentkám v dvou nemocničních zařízeních, UPDM v Praze Podolí a Fakultní nemocnici v Ostravě Porubě byly předloženy dotazníky, ve kterých jsem vytvořila deset otázek týkajících se problematiky trombofilních stavů. Jsem si vědoma závažnosti problematiky trombofilních stavů a proto mě velmi zajímalo, s jakým stupněm informovanosti se mezi porodními asistentkami setkám.

Jak vyplývá ze závěru naší práce, není informovanost porodních asistentek dostatečná. Bylo zjištěno, že teoretické znalosti problematiky trombofilních stavů nejsou stoprocentní. Zajímavým zjištěním byla skutečnost, že délka praxe porodních asistentek má vliv na nedostatečné znalosti teoretické, naopak znalosti praktické jsou dostačující. Porodní asistentky znají např. pouze dědičné trombofilní stavy, se kterými se přímo setkaly v praxi.

Pro práci porodní asistentky je podstatná schopnost včas vhodně reagovat v praxi a vhodnými preventivními opatřeními eliminovat možnost vzniku komplikací trombofilních stavů popř. včasnou diagnostikou příznaků zajistit následnou lékařskou péči klientky. V této oblasti můžeme konstatovat, že jsou znalosti praktického rázu na slušné úrovni.

Dahlbäck a kol. popsal v roce 1993 tzv. rezistenci na aktivovaný protein C (APC-R), jejíž příčina bývá většinou v bodové mutaci FV. Roku 1995 skupina v čele s profesorem Bertinou učinila zásadní objev bodové mutace v genu pro koagulační faktor V. Podle místa objevu byla nazvána leidskou a mutovaný protein byl nazván FV Leiden. Zavedení těchto objevů do klinické praxe jistě nějakou dobu trvá. Tím si vysvětlujeme malou informovanost o trombofilních stavech u porodních asistentek s praxí delší než 10.

Dle našeho názoru by bylo vhodné pořádat školení, vzdělávací kurzy, kdy by byly porodní asistentky informovány o dané problematice připomenuly si i teoretické znalosti, se kterými se konkrétně v praxi zatím neselekaly, jelikož není vyloučeno, že se tak může stát v budoucnu. Je tedy žádoucí, aby porodní asistentky i nadále po skončení studií pokračovaly ve celoživotním vzdělávání daného oboru.

## 12 Použitá literatura a internetové zdroje

- 1) BINDER, Tomáš, Peter SALAJ a Blanka VAVŘÍNKOVÁ, *Hematologické nemoci a poruchy v porodnictví a gynekologii*. 1. vyd. Praha: Triton, 2004, 492 s. ISBN 80-7254-540-X
- 2) KVASNIČKA, Jan, *Trombofilie a trombotické stavy v klinické praxi*. 1. vyd. Praha: Grada, 2003, 300 s. ISBN 80-7169-993-4
- 3) FOLSCH, Ulrich Robert, Kurt KOCHSIEK a Ulrich Robert SCHMIDT, *Patologická fyziologie*. 1. vyd. České, Praha: Grada Publishing 2003, 588 s. ISBN 80-247-0319-X
- 4) HÁJEK, Zdeněk a kolektiv, *Rizikové a patologické těhotenství*. 1. vyd. Praha: Grada, 2004, 444 s. ISBN 80-247-0418-8
- 5) KVASNIČKA, Jan: *Dědičné trombofilie – doporučení k provádění genetických testů v klinické praxi*, Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Trombotické centrum VFN, Časopis lékařů českých: 2010, 424-427 s.  
Dostupné z: [http://www.hematology.cz/download/genet\\_vys\\_1.pdf](http://www.hematology.cz/download/genet_vys_1.pdf)
- 6) ŠLECHTOVÁ, Jitka: *Hemostáza – jak ji možná neznáme*, Ústav klinické biochemie a hematologie LF UK a FN Plzeň Klin. Biochem. Metab.: 2007, 15 (36), No. 2, p. 97–101
- 7) ČECH, Evžen, Zdeněk HÁJEK, Karel MARŠÁL, Bedřich SRP a kolektiv, *Porodnictví*, 2 přepracované a doplněné vyd. Praha: Grada, 2006, 544 s., ISBN 978-80-247-1303-8.
- 8) ROZTOČIL, Aleš, *Moderní porodnictví*, 1. vyd. Praha: Grada, 2007, 408 s. ISBN 978-80-247-1941-2
- 9) NAVRÁTIL, Leoš a kolektiv: *Vnitřní lékařství – Pro nelékařské zdravotnické obory*. 1. vyd. , Praha: Grada, 2008, 424s. ISBN 978-80-247-2319-8
- 10) ERTLOVÁ, Františka a MUCHA, Josef, *Přednemocniční neodkladná péče.. 2 přepracované vyd.* Brno: NCONZO, 2003, 368 s. ISBN 80-7013-379-1
- 11) JANKŮ, Karel, Petr JANKŮ a spol., *Kardiovaskulární choroby v těhotenství*, 2. přepracované vyd. Masarykova univerzita v Brně: 2005, 319 s. ISBN 80-210-3683-4.
- 12) KARETOVÁ, Debora: *Hyperkoagulační stavy*, Lékařské listy in Zdravotnické noviny, č. 11: 22 - 25, 2002.
- 13) REDAKCE ZDRAVOTNICKÝCH NOVIN: *Defekty inhibitorů koagulace a fibrinolytického potenciálu, rezistence na aktivovaný protein C*, Lékařské listy in Zdravotnické noviny, 43:2 - 8, 2000.
- 14) TURGEON, Mary Luise: *Clinical hematology – theory and procedures*. Lippincott Williams and Wilkins: 2005, 389s.

- 15) BRENNER, Benjamin, Victor J. MARDER a Jacqueline: *Women's issues in thrombosis and hemostasis*. Semin. Thromb. Hemost.: 81 – 85, 2002.
- 16) PENKA, *Hematologie I: Neonkologická hematologie*, 2 přepracované a doplněné vyd. Praha: Grada 2009, 248s., ISBN: 978-80-247-2299-3
- 17) MALÝ, Martin: *Arteriální a žilní trombóza v klinické praxi*, 1 vyd. Praha: Grada, 2004, 276 s., ISBN-10: 80-247-0501-X
- 18) <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/trombofilni-stavy-v-porodnictvi-463807>
- 19) <http://nemoci.vitalion.cz/trombofilni-stavy/>
- 20) <http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/trombofilni-stavy-156804>
- 21) <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/antitromboticka-terapie-v-gravidite-449545>

## 13 Příloha - Dotazník

Dobrý den,

Jmenuji se Adriana Pondělíčková a jsem studentkou bakalářského studijního oboru porodní asistentka na Univerzitě Pardubice. V rámci své bakalářské práce na téma Trombofilní stavy a gravidita se zabývám informovaností porodních asistentek o tuto problematiku. Obracím se na Vás se žádostí o vyplnění tohoto dotazníku. Vámi vyplněný dotazník bude sloužit jako podklad pro mou bakalářskou práci. Dotazník je zcela anonymní a informace z něj budou použity pouze k tvorbě mé bakalářské práce, proto Vás prosím o co nejpřesnější vyplnění. Vybranou odpověď tučně zvýrazněte nebo barevně označte, eventuálně dopište. Za vyplnění dotazníku Vám velmi děkuji. V případě jakékoliv nejasností mě můžete kontaktovat na email: [adriana.p@centrum.cz](mailto:adriana.p@centrum.cz)

### Dotazník

1. Jak dlouho pracujete jako porodní asistentka?

- 1-3
- 3-5
- 5-7
- 7-10
- 10 a více

2. Setkala jste se někdy s trombofilním stavem v graviditě během vaší praxe?

- Ano
- Ne
- Nevím

3. Co patří mezi dědičné trombofilní mutace? Vyberte z následujících možností (lze zaškrtnout více odpovědí)

- Leidenská mutace
- Hyperhomocysteinémie
- Nedostatek faktoru XII
- Deficit proteinu T
- Deficit proteinu S
- Zvýšení faktoru VIII

4. Myslíte si, že patří BMI těhotné ženy mezi rizikové faktory tromboembolické nemoci (TEN)?

Ano

Ne

Nevím

5. Domníváte se, že věk ženy patří mezi rizikové faktory u TEN?

Ano

Ne

Nevím

6. Myslíte si, že hypertenzní onemocnění patří mezi rizikové faktory u TEN?

Ano

Ne

Nevím

7. Jaké znáte vyšetřovací metody při diagnostice TEN?

.....

8. Jaké jsou nejčastější klinické komplikace u trombofilních stavů? Vyberte z následujících možností

(lze zaškrtnout více odpovědí)

Hluboké žilní trombózy

Epileptický záchvat

Plicní embolie

Infarkt myokardu

Cévní mozková příhoda

Porucha vidění

9. Jaké jsou typické příznaky žilní trombózy? Vyberte z následujících možností  
(lze zaškrtnout více odpovědí)

- Otok postižené končetiny
- Bolestivost v postižené oblasti
- Zmodrání končetiny
- Pocit napětí v končetině
- Vyrážka v postižené oblasti
- Bolest hlavy

10. Jaká preventivní opatření u žen s trombofilními stavy se používají v klinické praxi?  
Vyberte z následujících možností  
(lze zaškrtnout více odpovědí)

- pozdní mobilizace
- omezení příjmu tekutin
- elastické bandáže
- nízkomolekulární hepariny
- vyhledávání pacientek s trombofilními stavy
- správně indikované a šetrně provedené operační výkony