

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



Užití trombelastografie při hodnocení koagulace
u žen s fyziologicky a patologicky probíhajícím
těhotenstvím

MUDr. Ferdinand Polák

2011

Doktorské studijní programy v biomedicině

*Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd
České republiky*

Obor:

Fyziologie a patofyziologie člověka

Předseda oborové rady:

Prof. MUDr. Jaroslav Pokorný, DrSc.

Školící pracoviště:

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní
medicíny 1. LF UK a Všeobecné fakultní
nemocnice v Praze

Školitel:

MUDr. Josef Závada, CSc.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

Obsah:

1. Abstrakt v českém jazyce	3
2. Abstract in English	4
3. Úvod	5
4. Hypotézy	7
5. Cíle	7
6. Soubor a metodika	8
7. Výsledky	11
8. Diskuse	15
9. Závěr	20
10. Použitá literatura	20
11. Odborné publikace autora	25

Tato práce byla podpořena grantem Interní grantové agentury
Ministerstva zdravotnictví České republiky č. NR/8157-3.

1. Abstrakt

Úvod: Cílem této práce bylo porovnat trombelastografické koagulační parametry zdravých těhotných žen, zdravých netěhotných žen a žen s patologicky probíhajícím těhotenstvím (preeklampsie, mrtvé plody) a dále tyto výsledky porovnat s referenčními hodnotami používanými pro běžnou populaci. V případě zjištění významných rozdílů mezi těhotnými a netěhotnými ženami vypracovat nová referenční rozmezí pro použití u těhotných žen.

Soubor a metody: Prospektivní observační studie porovnávající trombelastografické parametry zdravých těhotných žen ve třetím trimestru gravidity (skupina GRAV, 60 žen), zdravých netěhotných žen ve fertlním věku (skupina NON-GRAV, 43 žen) a žen s patologicky probíhajícím těhotenstvím (skupina PATOL, 50 žen). Výběrová percentily byly použity pro vytvoření nových referenčních rozmezí.

Výsledky a závěry: Zjistili jsme statisticky významné rozdíly mezi skupinami GRAV a NON-GRAV. Proto jsme, na základě získaných výsledků, vypracovali nová referenční rozmezí trombelastografie pro těhotné ženy. Dále jsme zjistili, že koagulační změny u žen s patologicky probíhajícím těhotenstvím jsou hůře předvídatelné a mohou vést nejen k hyperkoagulačním, ale i k hypokoagulačním stavům.

Klíčová slova: trombelastografie, těhotenství, koagulace, referenční rozmezí, preeklampsie, mrtvý plod

2. Abstract in English

Introduction: The target of this study was to compare thromboelastography coagulation parameters in the following three groups: a) healthy pregnant women, b) healthy non-pregnant women and c) pregnant women with pathological pregnancy and also to compare it to reference limits for the common population. If appropriate, we would propose recommendations for new reference ranges for pregnant women in their third trimester.

Materials and methods: Prospective observational study, comparing, by using thromboelastography, the blood samples of 60 healthy women in their third trimester of pregnancy (group GRAV) to the samples of the control group of 43 healthy non-pregnant fertile women (group NON-GRAV) and to the samples of 50 women with pathological pregnancy (preeclampsia, fetal death) in their third trimester (group PATOL). Selective percentiles were used to determine new reference limits.

Results and conclusions: We found statistically significant differences between groups GRAV and NON-GRAV. Therefore, we established, based on our results, new thromboelastography reference limits for pregnant women. Coagulation changes during pathological pregnancy are less predictable and can lead to hypercoagulation, but also to significantly hypocoagulation status.

Keywords: thromboelastography, pregnancy, coagulation, reference ranges, preeclampsia, fetal death

3. Úvod

V průběhu těhotenství dochází k fyziologickému posunu koagulační rovnováhy ve smyslu hyperkoagulace (1, 2, 3, 4, 5). Základním principem je pravděpodobně na jedné straně aktivace koagulačního systému a na druhé straně aktivace fibrinolýzy (3, 6). V časném poporodním období dochází navíc k dalšímu vystupňování hyperkoagulace, protože jsou odbourány některé kompenzační vlivy. K celkové úpravě hemokoagulační rovnováhy na předtěhotenskou úroveň dochází zhruba po třech až šesti týdnech po porodu (7, 8).

Ačkoliv je tato skutečnost obecně známa, není v klinické praxi vždy dostatečně brána na zřetel a pro těhotné ženy bývají mnohdy používány stejné normy koagulačních vyšetření jako pro běžnou populaci (9). Pro některé laboratorní koagulační parametry již bylo doporučeno vypracování a použití „těhotenských“ norem (10, 11).

U většiny žen s patologicky probíhajícím těhotenstvím je popisována dále vystupňovaná hyperkoagulace, existují ale i ženy s hypokoagulačním stavem (12). Z hlediska prevalence a hematologických změn patří mezi nejzávažnější komplikace těhotenství preeklampsie a odumření plodu.

Preeklampsie je nozologická jednotka vyskytující se u těhotných žen. Její prevalence se ve střední Evropě udává v rozmezí 3,5-8,5% všech porodů (13). Koagulační změny u preeklampsie jsou dány především fibrotickou přestavbou cévní stěny s následnou nadměrnou aktivací trombocytů.

Také v případě odumření plodu je matka kromě nesporné psychologické zátěže ohrožena četnými komplikacemi, přičemž poruchy koagulace patří mezi nejzávažnější (14).

V posledních letech je k vyšetření aktuálního stavu koagulace stále častěji využívána, kromě běžných laboratorních testů, také trombelastografie (TEG[®]) (15, 16, 17). Tato metoda je rychlá, použitelná přímo u lůžka či na operačním/porodním sále jako tzv. „bed-side monitoring“, eventuálně může sloužit ke zjištění aktuálního stavu koagulace před kanylací arterií, centrálních žil či provedením centrální nervové blokády (18, 19).

Principem trombelastografie je in vitro měření viskoelastických vlastností plné krve. Sledujeme křivku s pěti základními specifickými parametry (čas r, čas k, úhel alfa, maximální amplituda, LY60), ze kterých je vypočítán tzv. koagulační index (CI) vyjadřující velmi srozumitelně souhrnný koagulační potenciál vyšetřovaného vzorku. Normou jsou hodnoty CI v rozmezí od minus 3 do plus 3 (-3 do +3). Hodnoty pod -3 ukazují na hypokoagulační stav, hodnoty nad +3 signalizují hyperkoagulační stav.

Trombelastografie se jako metoda hodnocení aktuálního stavu koagulace uplatnila především v oborech, kde dochází v krátkém čase k významným změnám koagulačního stavu, např. v kardiochirurgii (20) a transplantační medicíně (21, 22). Dalším oborem, kde trombelastografie nachází dobré uplatnění, je porodnictví. Využití trombelastografie je praktické a výhodné jak u fyziologicky probíhajícího těhotenství (např. hodnocení koagulace před zavedením epidurálního katetru), tak především u patologicky probíhajících těhotenství, zvláště preeklampsie (4, 9, 23, 24).

4. Hypotézy

1. Koagulační změny v průběhu těhotenství jsou natolik významné, že pro těhotné ženy není možné používat stejná referenční rozmezí trombelastografického vyšetření jako pro běžnou populaci. Předpokládáme, že je třeba pro těhotné ženy vypracovat speciální „těhotenské“ normy trombelastografických parametrů. Při použití takto upravených norem bude možné přesněji interpretovat výsledky koagulačních vyšetření a lépe tak identifikovat koagulačně „rizikové“ pacientky.
2. U žen s preeklampsii a/nebo s mrtvým plodem, jsou změny v koagulaci v porovnání se zdravými těhotnými výraznější a hůře předvídatelné. Koagulační stav této skupiny těhotných žen je vhodné na konci těhotenství a v průběhu porodu monitorovat.

5. Cíle studie

1. Porovnat trombelastografické koagulační parametry zdravých těhotných žen ve třetím trimestru jejich gravidity s koagulačními parametry zdravých netěhotných žen ve fertilním věku a s referenčními hodnotami užívanými pro běžnou populaci. V případě zjištění významných rozdílů vypracovat na základě získaných výsledků nová referenční rozmezí trombelastografie pro těhotné ženy.
2. Porovnat trombelastografické koagulační parametry žen s fyziologicky a s patologicky probíhajícím těhotenstvím. Vzhledem k prevalenci a závažnosti stavů byly do skupiny patologicky probíhajících těhotenství zařazeny ženy s preeklampsii a/nebo mrtvým plodem.

6. Soubor a metodika

6.1. Místo a čas provádění studie

Tato prospektivní observační studie probíhala na Klinice anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Gynekologicko-porodnické klinice a v Trombotickém centru 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice (VFN) v Praze od 1.11.2003 do 31.10.2010. Do souboru bylo zařazeno celkem 153 žen.

6.2. Soubor

6.2.1. Skupina GRAV - zdravé těhotné ženy

Do této skupiny bylo zařazeno 60 náhodně vybraných zdravých žen ve III. trimestru fyziologicky probíhajícího těhotenství, které se ve sledovaném období dostavily na uvedenou kliniku ke kontrole svého zdravotního stavu nebo k porodu. Z toho bylo 30 žen před začátkem porodu (prokazatelně bez děložní činnosti - pořízen kardiotokografický záznam) a 30 žen v 1. době porodní.

Vylučovací kritéria – skupina GRAV: věk pod 15 nebo nad 45 let; anamnéza hemokoagulační poruchy a/nebo tromboembolické nemoci; antikoagulační a/nebo antiagregační terapie během těhotenství (před zařazením do studie); nesouhlas ženy se zařazením do studie

6.2.2. Skupina NON-GRAV – zdravé netěhotné ženy

Zařazeno bylo 43 netěhotných žen ve fertilním věku.

Vylučovací kritéria – skupina NON-GRAV: věk pod 15 nebo nad 45 let; anamnéza hemokoagulační poruchy a/nebo tromboembolické nemoci; antikoagulační a/nebo antiagregační terapie v období 30 dnů před zařazením do studie; užívání hormonální antikoncepce v posledních 6 měsících; aktuálně

probíhající těhotenství; porod, potrat nebo umělé přerušeni těhotenství v posledních 6 měsících; nesouhlas ženy se zařazením do studie

6.2.3. Skupina PATOL – ženy s patologicky probíhajícím těhotenstvím

V této skupině bylo vyšetřeno 50 žen s patologicky probíhajícím těhotenstvím, a to ve třetím trimestru při přijetí do nemocnice. Z toho bylo 41 žen s mírnou preeklampií, 5 žen s těžkou preeklampií a 4 ženy s mrtvým plodem.

Vstupní kritéria - definice preeklampsie:

mírná preeklampsie - arteriální hypertenze (systolický TK ≥ 140 mmHg či diastolický TK ≥ 90 mmHg po 20. týdnu těhotenství u předtím normotenzních žen) a dokumentovaná proteinurie $\geq 0,3$ g/24 hod.;

těžká preeklampsie - arteriální hypertenze (systolický TK ≥ 160 mmHg či diastolický TK ≥ 110 mmHg po 20. týdnu těhotenství u předtím normotenzních žen), dokumentovaná proteinurie (+++ či ≥ 5 g/24 hod.) a minimálně jeden z následujících symptomů: oligourie < 400 ml/24 hod., cerebrální či zrakové symptomy, plicní edém, cyanoza.

Vylučovací kritéria – skupina PATOL: věk pod 15 nebo nad 45 let; anamnéza hemokoagulační poruchy a/nebo tromboembolické nemoci; antikoagulační a/nebo antiagregační terapie během těhotenství (před zařazením do studie); nesouhlas ženy se zařazením do studie

Etická komise VFN udělila souhlas s prováděnou studií.

6.3. Metodika odběrů a trombelastografického vyšetření

Před zahájením případně po přerušení infuzní terapie, byl ženám odebrán vzorek žilní krve z periferní žilní kanyly o průměru 18-20G metodou dvou injekčních stříkaček, přičemž na vyšetření byl použit vzorek ze druhé stříkačky po odtažení minimálně trojnásobku tzv. „mrtvého prostoru“ první stříkačkou. Z 1 ml celé krve aktivované kaolinem bylo trombelastograficky vyšetřeno 360 μ l vzorku (přesný postup viz doporučení výrobce - Haemoscope Corp., Skokie, IL, USA, www.haemoscope.com). Samotná analýza přístrojem TEG[®] začala do 4 minut od náběru vzorku a probíhala při teplotě 37°C. Při tělesné teplotě rodičky nižší 36°C či vyšší 38°C by byla teplota přístroje příslušně upravena. (V našem souboru ale nebyla žádná žena s uvedenou výchytkou tělesné teploty.) Zaznamenávány byly tyto parametry: čas r, čas k, úhel alfa (AA), maximální amplituda (MA) a LY60 jako faktor fibrinolýzy. Z naměřených hodnot byl spočítán koagulační index (CI). Přístroj TEG[®] byl každodenně kalibrován a testován (viz doporučení Haemoscope Corp., Skokie, IL, USA, www.haemoscope.com).

Současně s vyšetřením na trombelastografu byla provedena tato hematologická laboratorní vyšetření: APTT, INR, trombinový čas (TT), fibrinogen (Fbg), antitrombin III (ATIII), D-dimery (DD), protein C (PC), protein S (PS), počet leukocytů (WBC), hladina hemoglobinu (Hb), počet trombocytů (PLT). Tato vyšetření byla provedena v laboratořích Trombotického centra 1. LF UK a VFN v Praze. Odběry na tato vyšetření byly prováděny ze stejné kanyly a shodným způsobem jako vzorek na vyšetření TEG[®].

6.4. Statistická analýza:

Pomocí programů MedCals a Excel (www.medcalc.be/index.php) byl proveden výpočet základních statistických charakteristik, tj. průměru, směrodatné odchylky (SD) a mediánu pro spojité veličiny. Ke srovnání dvou skupin byl použit neparametrický Mann-Whitneyův test pro dva nezávislé výběry. Rozdíly mezi skupinami byly hodnoceny jako statisticky významné při $p < 0,01$. Výběrové percentily byly použity pro stanovení nových referenčních rozmezí (25, 26, 27).

7. Výsledky

7.1. Skupina GRAV

Průměrný věk ve skupině GRAV byl 28,8 let. Průměry pěti sledovaných trombelastografických parametrů v této skupině žen se sice nacházely v referenčním rozmezí pro běžnou populaci, ale vždy velmi blízko „prokoagulační“ hranici této „běžné“ normy: čas r 4,7 (SD 1,7), „běžná“ norma 4-8 min.; čas k 1,5 (SD 0,5), „běžná“ norma 1-4 min.; úhel alfa 69,6 (SD 5,5), „běžná“ norma 47-74°; maximální amplituda 71,3 (SD 4,5), „běžná“ norma 55-73 mm; koagulační index 2,7 (SD 1,8), „běžná“ norma (-3)-(+3). Nebyl zjištěn větší sklon k fibrinolýze - LY60 1,1 (SD 1,6), „běžná“ norma 0-8%. Průměrné hodnoty sledovaných laboratorních parametrů se také pohybovaly blízko „prokoagulační“ hranice běžných norem, v případě fibrinogenu (Fbg), D-dimerů (DD) a proteinu S (PS) dokonce mimo tyto normy. Průměrné hodnoty a příslušné směrodatné odchylky laboratorních parametrů byly následující: INR 0,86 (SD 0,1), APTT 30,0 s (SD 3,9), TT 13,4 s (SD 1,4), Fbg 5,2 g/l (SD 0,6), ATIII 102,3 % (SD 14,8), DD 349,9 ug/l (SD 138,6), protein C 127,1 % (SD

25,1), protein S 42,4 % (SD 13,7), WBC $11,88 \cdot 10^9/l$ (SD 3,47), Hb 117,06 g/l (SD 10,99), PLT $222,13 \cdot 10^9/l$ (SD 64,35). Ani u trombelastografických ani u laboratorních parametrů nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly mezi ženami před a po začátku děložní činnosti.

7.2. Skupina NON-GRAV

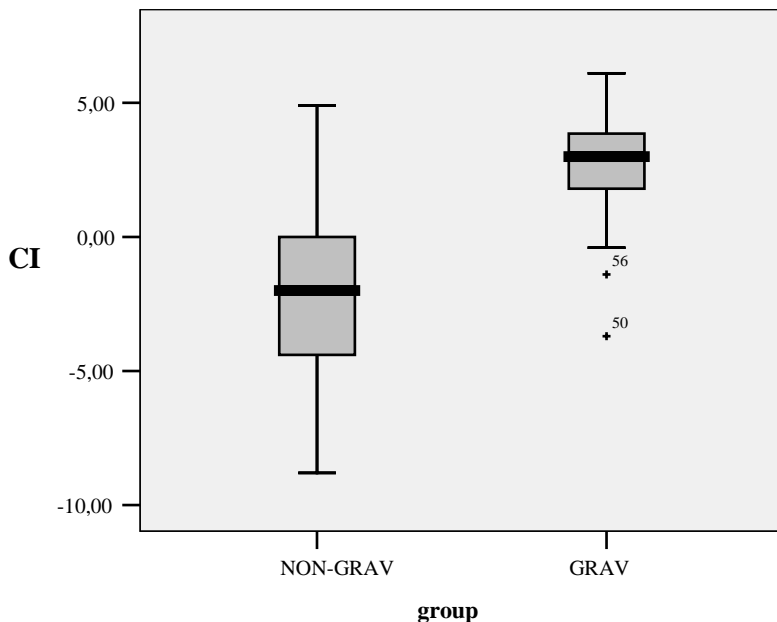
Průměrný věk žen ve skupině NON- GRAV se statisticky významně neliší od skupiny GRAV (30,9 vs. 28,8 let). Průměrné hodnoty sledovaných trombelastografických parametrů se nacházely v referenčním rozmezí pro běžnou populaci a lišily se statisticky významně od hodnot naměřených ve skupině zdravých těhotných žen. Výsledky skupiny NON-GRAV včetně jejich porovnání s výsledky ve skupině GRAV jsou uvedeny v Tabulce 1. a pro koagulační index také v Grafu 1.

Tab. 1 – Trombelastografické parametry zdravých těhotných (GRAV) a zdravých netěhotných (NON-GRAV) žen.

	GRAV (n=60)		NON-GRAV (n=43)		p-value
	průměr	SD	průměr	SD	
r	4.75	1.74	7.81	2.76	0.001
k	1.48	0.45	2.72	0.94	0.001
AA	69.58	5.52	54.38	11.48	0.001
MA	71.33	4.45	63.06	5.4	0.001
LY60	1.15	1.78	4.83	3.64	0.001
CI	2.68	1.79	-1.91	3.01	0.001

Zkratky: r – čas r (min), k – čas k (min), AA – úhel alfa (stupně), MA – maximální amplituda (mm), LY60 – faktor fibrinolýzy (%), CI – koagulační index, SD – směrodatná odchylka

Graf 1. – Koagulační index. Porovnání skupiny zdravých netěhotných (NON-GRAV) se skupinou zdravých těhotných (GRAV) žen



Vysvětlení: V “boxu” se nachází 50% sledovaných hodnot, čára uvnitř je medián. Od horní hrany boxu k čáře nahoře je 25% hodnot a od spodní hrany boxu k dolní čáře je rovněž 25% sledovaných hodnot. Značky mimo jsou extrémní hodnoty a jsou označeny pořadovým číslem účastníka studie v testovaných souborech.

Na základě výsledků zdravých těhotných žen jsme pomocí výběrových percentilů vypracovali nová referenční rozmezí (5.-95. percentil) pro použití trombelastografie v těhotenství. Tato naše doporučení uvádíme v Tabulce 2.

Tab. 2 – Doporučení na nová referenční rozmezí trombelastografie pro těhotné ženy

	TROMBELASTOGRAFICKÉ PARAMETRY*					
	r (min)	k (min)	AA (°)	MA (mm)	LY60 (%)	CI
Rozmezí pro běžnou populaci	4 - 8	1 - 4	47 - 74	55 – 73	0 - 15	(-3) – (+3)
Naše doporučení pro těhotné ženy	2 - 8	1 - 3	60 - 77	64 – 76	0 - 3	0 - 5

*pro kaolinem aktivované vzorky

Statisticky významné rozdíly byly také ve většině sledovaných laboratorních parametrů. Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 3.

Tab. 3 – Laboratorní parametry těhotných (GRAV) a netěhotných (NON-GRAV) žen.

	GRAV (n=60)		NON-GRAV (n=43)		p-value
	mean	SD	mean	SD	
INR	0,86	0,07	0,99	0,06	0,001
APTT	29,97	3,92	34,09	4,1	0,001
TT	13,41	1,4	14,32	1,45	0,002
Fbg	5,16	0,61	3,15	0,55	0,001
ATIII	102,32	14,84	98,93	9,26	0,183
DD	349,46	139,7	83,09	76,95	0,001
WBC	11,88	3,47	6,42	1,69	0,001
Hb	117,06	10,99	130,05	12,57	0,001
PLT	222,13	64,35	260,93	61,3	0,004

Zkratky: APTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas (s), INR – international normalized ratio, TT – trombinový čas (s), Fbg – fibrinogen (g/l), ATIII – antitrombin III (%), DD – D-dimery (ug/l), WBC – počet leukocytů (10*9/l), Hb – hemoglobin (g/l), PLT – trombocyty (10*9/l), SD – směrodatná odchylka

7.3. Skupina PATOL

Průměrný věk žen ve skupině PATOL se statisticky významně nelišil od skupiny GRAV (28,7 vs. 28,8 let). Ve skupině PATOL byly při přijetí do nemocnice zjištěny mírně prokoagulační hodnoty naměřených trombelastografických parametrů ve srovnání se skupinou GRAV, rozdíly ale nebyly statisticky významné. Jsou uvedeny v Tabulce 4.

Výsledky sledovaných laboratorních parametrů ve skupině PATOL byly následující: INR 0,87 (SD 0,07); APTT 32,02 (SD 5,10); Fbg 5,08 (SD 1,10); DD 355,22 (SD 162,04); PLT 203,3 (SD 67,89); protein S 72,11 (SD 28,70); protein C 123,3 (SD 30,35).

Tab. 4 – Trombelastografické parametry žen s fyziologicky (GRAV) a patologicky (PATOL) probíhajícím těhotenstvím.

	GRAV (n=60)		PATOL (n=50)		p-value
	Průměr	SD	průměr	SD	
r	4.75	1.74	4.44	1,99	0.461
k	1.48	0.45	1.27	0.39	0.030
AA	69.58	5.52	70,98	7.70	0.324
MA	71.33	4.45	73.13	4.67	0.079
LY60	1.15	1.78	2,59	3,5	0.008
CI	2.68	1.79	3.18	1.84	0.219

Zkratky: r – čas r (min), k – čas k (min), AA – úhel alfa (stupně), MA – maximální amplituda (mm), LY60 – faktor fibrinolýzy (%), CI – koagulační index

8. Diskuse

I během fyziologicky probíhajícího těhotenství je zvýšené riziko trombózy a tromboembolické nemoci (28, 29). Posun

koagulační rovnováhy během fyziologického těhotenství ve smyslu hyperkoagulace byl prokázán i pomocí rotační trombelastometrie (ROTEM) (30). U žen s patologicky probíhajícím těhotenstvím (např. preeklampsie, mrtvý plod) dochází k ještě výraznější změně koagulační rovnováhy než u žen s fyziologicky probíhajícím těhotenstvím. Většinou se jedná o dále vystupňovanou hyperkoagulaci s následným zvýšeným rizikem komplikací včetně úmrtí plodu (31, 32). V některých případech (např. u těžkých preeklampií s trombocytopenií) však naopak hrozí i hypokoagulační stavy (33). Do tří až šesti týdnů po porodu dochází potom k úpravě koagulačních poměrů a návratu k předtěhotenské rovnováze.

Při hodnocení určitého parametru u konkrétního jedince by měla být použita referenční rozmezí, která byla získána vyšetřením přiměřeně velkého vzorku zdravé skupiny stejných či podobných jedinců (25). To platí samozřejmě i pro hodnocení koagulace u těhotných žen. Nabízí se otázka, zda se koagulační stav u těhotných žen natolik liší od běžné populace, že je potřeba vypracovat zvláštní normy pro těhotné, či zda je tento rozdíl zanedbatelný a můžeme i pro těhotné ženy používat „běžné“ normy. Za tímto účelem jsme trombelastograficky a laboratorně vyšetřili koagulační stav 60 zdravých těhotných žen v posledním trimestru těhotenství a porovnali jejich koagulační parametry s kontrolní skupinou 43 zdravých netěhotných žen ve fertilním věku. Dále jsme získané hodnoty porovnali s normami používanými rutinně pro běžnou populaci. U většiny sledovaných zdravých těhotných žen jsme prokázali prokoagulační stav, nepotvrdili jsme ale teorii o zvýšené aktivaci fibrinolýzy. Rozdíly mezi skupinami zdravých těhotných a zdravých netěhotných žen byly statisticky významné.

Z výsledků, které jsme získali, je patrné, že použití „běžných“ norem by mohlo vést při posuzování koagulačního stavu v těhotenství k nepřesné interpretaci. Proto jsme na základě zjištěných výsledků vypracovali nová, speciální referenční rozmezí pro těhotné ženy. Konkrétní stanovení nových „těhotenských“ norem pro trombelastografii je jedním z hlavních výsledků této práce, která v tomto směru přináší nový posun oproti dosud publikovaným pracím.

Dále jsme stejným způsobem vyšetřili 50 žen s patologicky probíhajícím těhotenstvím. Vzhledem k prevalenci jsme do této skupiny zařadili ženy s preeklampií a ženy s mrtvým plodem. U těchto žen s patologicky probíhajícím těhotenstvím byl sice v průměru zjištěn více prokoagulační stav než u zdravých žen, ale rozdíly překvapivě nebyly v porovnání se skupinou zdravých těhotných žen statisticky významné. Pozorovali jsme zde ale větší rozptyl v naměřených hodnotách, což odpovídá naší hypotéze o hůře předpověditelných koagulačních změnách v této skupině žen. Domníváme se, že použití nových „těhotenských“ norem, vytvořených v předchozí fázi studie, umožňuje lépe identifikovat ženy, u kterých v souvislosti s patologicky probíhajícím těhotenstvím dochází k patologickým koagulačním změnám, a to ve smyslu hyperkoagulace i hypokoagulace.

V praxi může být trombelastografie využitelná například u preeklampsie k identifikaci žen s hypokoagulačním stavem, u kterých by rutinní nemonitorovaná antikoagulační terapie (např. nízkomolekulárním heparinem, LMWH) mohla dále zvyšovat riziko krvácení. Pokud je u i těchto žen antikoagulační terapie lékařem indikována, pak je vhodná její monitorace - nejlépe hodnocením aktivity faktoru anti Xa.

Pomocí trombelastografie je možné tuto monitoraci provádět také, jde však spíše o monitoraci celkového aktuálního stavu koagulace než o čistou monitoraci účinnosti LMWH. U ostatních žen s patologicky probíhajícím těhotenstvím (tedy u žen s hyperkoagulačním stavem, kterých je většina) je terapie nízkomolekulárním heparinem výhodná, protože vede k příznivé úpravě jejich prokoagulačního stavu. Nedochází přitom k výrazným výkyvům koagulačního stavu a riziku krvácení. Monitorace terapie nízkomolekulární heparinem v této skupině žen pomocí trombelastografie je možná, ale není nezbytná.

Určitou nevýhodou trombelastografie je nutnost poměrně precizního dodržení postupu při odběru krve a jeho následném vyšetření na trombelastografu. Při nedodržení všech výrobcem doporučených postupů (včetně nutnosti zpracovat vzorek do 3-4 min. od odběru) dochází k artefaktům a výsledek je potom neinterpretovatelný. I v našem souboru jsme měli poměrně velké procento „nepoužitelných“ trombelastografických křivek. Těmto ženám jsme provedli opakovaný odběr, případně jsme je ze studie vyřadili. Tato potřeba precizního provádění samotného vyšetření je z praktického hlediska neopomenutelným limitem trombelastografie. Při nutnosti „zbytečně“ opakovat vyšetření stoupají samozřejmě i finanční náklady.

Podobné práce popisující signifikantní rozdíly v koagulaci zdravých těhotných a netěhotných žen byly publikovány naposledy před více než deseti lety. Bohužel tyto práce mají určité zásadní limitace pro současné použití. Steer (34) a Koh (35) např. používali při vyšetřování kovové kyvetky pro opakované použití, u kterých lze předpokládat jiné parametry povrchu a tudíž aktivace koagulace než u jednorázových

plastových kyvetek, které jsou používány v současnosti. Sharma (4) sice již používal plastové kyvetky a zjistil ve své studii významné rozdíly trombelastografických parametrů u těhotných žen ve srovnání s netěhotnými ženami, a to při vyšetřování nativní krve i při vyšetřování celitem aktivovaných vzorků, nestanovil ale žádná doporučení pro úpravu referenčních rozmezí. Hlavním důvodem bylo to, že počty účastnic v jeho podskupinách byly pro taková doporučení nedostačující. Ve skupině netěhotných žen bylo totiž pouze 32 žen, rozdělených navíc do dvou podskupin dle techniky trombelastografického vyšetření (17 žen nativně, 15 žen s celitem aktivovanými vzorky).

Metodologicky kvalitnější práce byly publikovány při vyšetřování a určení specifických referenčních rozmezí trombelastografie event. rotační trombelastografie pro novorozence a děti (36, 37, 38).

Recentně byly publikovány i tři práce zabývající se zjišťováním vlivu věku, pohlaví, etnika a případně užívání orálních kontraceptiv na výsledky trombelastografického vyšetření u dospělých (39, 40, 41). Zatímco vliv pohlaví se zdá být přesvědčivý – ženy jsou více prokoagulační než muži (41), tak vliv věku (39, 40, 42) a etnika (40, 41) už tak jednoznačný není a bude vyžadovat další studie.

Jistě i studium fyziologického vlivu těhotenství na koagulaci vyžaduje další výzkum, a to základní i klinicky aplikovaný. Trombelastografie ve svých různých technických modalitách by měla být součástí tohoto klinického zkoumání, neboť je pro své výše uvedené přednosti stále více při vyšetřování těhotných žen v praxi využívána.

9. Závěr

Koagulační změny na konci těhotenství, v průběhu porodu a po něm jsou natolik významné, že je vhodné upravit referenční rozmezí sledovaných koagulačních parametrů. Navrhovaná úprava referenčních rozmezí trombelastografických parametrů může přispět k přesnějšímu hodnocení koagulačního stavu u těhotných žen, a to u žen s fyziologicky i patologicky probíhajícím těhotenstvím. Koagulační změny u žen s patologicky probíhajícím těhotenstvím jsou hůře předvídatelné než u zdravých těhotných žen. Po úpravě referenčních mezí je trombelastografie vhodná metoda k monitoraci koagulace u těhotných žen.

10. Použitá literatura

1. Maiello M, Torella M, Caserta L et al.: Hypercoagulability during pregnancy: evidence for a thrombophilic state. *Minerva Ginecol.* 2006; 58(5):417–422.
2. Borrelli AL, De Lucia D, Bernacchi M et al.: Haemocoagulative modifications correlated with pregnancy. *Minerva Ginecol.*, 2006; 58(4):315–322.
3. Cerneca F, Ricci G, Simone R et al.: Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy. Increased levels of procoagulants and reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive fibrinolysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997; 73(1):31-36.
4. Sharma SK, Philips J, Wiley J.: Thromboelastographic changes in healthy parturients and postpartum women. *Anesth Analg.* 1997; 85(1): 94–98.
5. Kvasnička J.: Trombofilie a trombotické stavy v klinické praxi. 2003; Praha, Grada

6. Uchikova EH, Ledjev II.: Changes in haemostasis during normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005; 119(2):185–188
7. Coolman M, de Groot CJ, Steegers EA et al.: Concentrations of plasminogen activators and their inhibitors in blood preconceptionally, during and after pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006; 128(1-2):22–28. Epub 2006 Apr 11
8. Saha P, Stott D, Atalla R.: Haemostatic changes in the puerperium '6weeks postpartum' (HIP STUDY) – implication for maternal thromboembolism. *BJOG.* 2009; 116(12):1602-12. Epub 2009 Aug 14
9. Wong CA, Liu S, Glassenberg R.: Comparison of thrombelastography with common coagulation tests in preeclamptic and healthy parturients. *Reg Anesth.* 1995; 20(6):521–527.
10. Wickstrom K, Edelstam G, Lowbeer CH et al.: Reference intervals for plasma levels of fibronectin, von Willebrand factor, free protein S and antithrombin during third – trimester pregnancy. *Scand J. Clin Lab Incest.* 2004; 64(1):31–40.
11. Shizuka R, Amagai H, Kojima J et al.: A trial of setting of the reference interval of trombin antithrombin III complex and fibrin.fibrinogen degradation products in pregnant women. *Rinsho Byori.* 1994; 42(11):1194–1198.
12. Orlikowski CE, Rocke DA, Murray WB et al.: Thrombelastography changes in pre-eclampsia and eclampsia. *Br J Anaesth.* 1996; 77(2):157–161.
13. Janků P.: Hypertenze v těhotenství. *Interní Med.* 2007; 2:91-95
14. Binder T.: Psychologické a medicínské aspekty porodu mrtvého plodu. *Prakt Gyn.* 2007; 11(2):61-64

15. Klein SM, Sloughter, TF, Vail PT et al.: Thromboelastography as a Perioperative Measure of Anticoagulation Resulting from Low Molecular Weight Heparin: A Comparison with Anti-Xa Concentrations. *Anesth Analg.* 2000; 91:1091-1095
16. Mallett SV, Cox DJA.: Trombelastography. *Brit J Anaesth.* 1992; 69:307-313
17. Gordon H, Lyons G.: Is it time to invest in a thromboelastograph? *Int J Obstetric Anesth.* 1999; 8:171-178
18. Frolich MA, Hobby G, Mahla ME.: Thrombelastography to assess coagulation in the thrombocytopenic parturient. *Can J Anaesth.* 2003; 50(8):853
19. Lowenwirt I, Dadic P, Krishnamurthy V.: Essential thrombocytopenia and epidural analgesia in the parturient. Does thromboelastography help? *Reg Anesth.* 1996; 21(6):525–528
20. Tuman KJ, McCarthy RJ, Djuric M et al.: Evaluation of coagulation during cardiopulmonary bypass with a heparinase modified thrombelastographic assay. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1994; 8:144-149
21. Pivalizza EG, Abramson DC, King FS Jr.: Thromboelastography with heparinase in orthotopic liver transplantation. *Cardiothorac Vasc Anesth.* 1998; 19(3):305-308
22. Hendriks HG, Meijer K, de Wolf JT et al.: Effects of recombinant activated factor VII on coagulation measured by thromboelastography in liver transplantation. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2002; 13(4):309-313
23. Gorton HJ, Warren ER, Simpson NA et al.: Thromboelastography identifies sex-related differences in coagulation. *Anesth Analg.* 2000; 91(5):1279-1281

24. Harnett MJ, Datta S, Bhavani-Shankar K.: The effect of magnesium on coagulation in parturients with preeclampsia. *Anesth Analg.* 2001; 92(5):1257-1260
25. Hendl J.: Referenční hodnoty v klinické biochemii. 1987; Praha, Katedra klin. biochemie, ILF
26. Petrie A, Sabin C.: *Medical Statistics at a Glance.* 2000; Blackwell Science Ltd.
27. Armitage P, Berry G.: *Statistical Methods in Medical Research,* 3rd edn. 1994; Oxford, Blackwell Scientific Publications
28. Tan JY.: Thrombophilia in pregnancy. *Ann Acad Med Singapore.* 2002; 31(3):328–334
29. Martinelli I.: Thromboembolism in women. *Semin Tromb Hemost.* 2006; 32(7):709–715.
30. Huissoud C, Carrabin N, Benchaib M et al. Coagulation assessment by rotation thrombelastometry in normal pregnancy. *Tromb Haemost.* 2009; 101(4):755-61
31. Miall FM, Deol PS, Barnes TA et al.: Coagulation status and complications of pregnancy. *Tromb Res.* 2005; 115(6):461–467. Epub 2004 Nov 5
32. Rai R, Tuddenham E, Backos M et al.: Thromboelastography, whole-blood haemostasis and recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2003; 18/12:2540-2543
33. Sharma SK, Philips J, Whitten CW et al.: Assessment of changes in coagulation in parturients with preeclampsia using thromboelastography. *Anesthesiology.* 1999; 90(2):385–390
34. Steer PL, Krantz HB.: Thromboelastography and Sonoclot analysis in the healthy parturients. *J Clin Anesth.* 1993; 5(5):419-24

35. Koh SC, Viegas CC, Ng BL et al.: Thromboelastography in normal subjects and in various clinical states. *J Med Lab Sci.* 1993; 7:29-34
36. Oswald E, Stalzer B, Heitz E et al.: Thromboelastometry (ROTEM) in children: age-related reference ranges and correlations with standard coagulation tests. *Br J Anaesth.* 2010; 105(6):827-835. Epub 2010 Sep 29
37. Edwards RM, Naik-Mathuria BJ, Gay AN et al: Parameters of Thromboelastography in Healthy Newborns. *Am J Clin Pathol.* 2008; 130(1):99-102
38. Chan KL, Summerhayes RG, Ignjatovic V et al.: Reference Values for Kaolin-Activated Thromboelastography in Healthy Children. *Anesth Analg.* 2007; 105(6):1610-1613
39. Sucker C, Tharra K, Litmathe J et al.: Rotation thromboelastography (ROTEM) parameters are influenced by age, tender, and oral contraception. *Perfusion.* 2011 May 12. (Epub ahead of print)
40. Ji HW, Ma L, Gao XR et al.: Establishment of normal reference values for thromboelastography on Chinese population in Beijing. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2011; 91(14):980-983
41. Scarpelini S, Rhind SG, Nascimento B et al.: Normal range values for thromboelastography in healthy adult volunteers. *Braz J Med Biol Res.* 2009; 42(12):1210-1217
42. Ng KF.: Changes in thrombelastograph variables associated with aging. *Anesth Analg.* 2004; 99(2):449-454

11. Odborné publikace autora

1. **Polák F**, Kolníková I, Lipš M, Pařízek A, Bláha J, Stříteský M: New Recommendations for Thromboelastography Reference Ranges for Pregnant Women (Thromb Res – přijato do tisku) – **impakt faktor 2,4**
2. **Polák F**, Bedřichová H, Kříž P, Boháčková L, Lipš M, Pařízek A, Kvasnička J: Coagulation changes during pregnancy and delivery – adjustment of reference ranges for thrombelastograph and for some laboratory test is necessary. Critical Care (2005), 9(Suppl. 1):P347 - **impakt faktor 1,9**
3. **Polák F**, Lipš M, Bedřichová H, Kříž P, Pařízek A: Užití trombelastografie při hodnocení koagulace u žen s fyziologicky a patologicky probíhajícím těhotenstvím. Čas. Lék. Česk. (2007), 146/4:396-400
4. Bělohávek J, Schwarz J, Jirásek A, Krajina A, **Polák F**, Hrubý M: Idiopathic myelifibrosis complicated by portal hypertension treated with a transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). Wien Clin Wochenschr (2001), 113/5-6:208-211 – **impakt faktor 0,6**
5. **Polák F**: Výživa pacientů léčených kontinuálními hemoelminačními metodami na pracovištích intenzivní péče. Čas. Lék. Česk. (2004), 143/3:143-147
6. **Polák F**, Bělohávek J, Hrubý M, Novák F: Odvykání od umělé plicní ventilace. Vnitř Lék (2001), 47/9:613-620
7. Bělohávek J, Hrubý M, **Polák F**: Akutní nekrotizující pankreatitida. Čas. Lék. Česk. (2001), 140/16:483-486
8. Hrubý M, Novák F, Bělohávek J, **Polák F**: Metabolický rozvrat u nespecifických střevních zánětů. Čas. Lék. Česk. (2001), 140/15:456-459

9. Bělohávek J, Hrubý M, **Polák F**, Bortlík M: Nevarikózní akutní krvácení do horní části zažívacího traktu – terapeutický přístup. Čas. Lék. Česk. (2001), 140/10:295-298
10. **Polák F**: Ateroskleróza a její rizikové faktory. Prakt. Lék. (1999), 79/8:440-446