

## TROMBOFILNÍ MUTACE V SOUVISLOSTECH S HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCÍ A HORMONÁLNÍ SUBSTITUCÍ

Thrombophilic mutations in the context of hormonal contraceptives and hormone substitutions

Lenka Rosková<sup>1</sup>, Dagmar Bystřická<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Zdravotně sociální fakulta, katedra právních oborů, řízení a ekonomiky

<sup>2</sup>GENLABS s. r. o – genetická laboratoř, České Budějovice

### Summary

This paper deals with issues of the thrombophilic mutations related to hormonal contraceptives and hormone replacement therapy. The issue of inherited thrombophilic mutations such as Factor V Leiden mutation (Factor V Leiden – FVL) and prothrombin mutation (Factor II prothrombin) is explained. Case studies of already known health complications are presented. Related complications may have fatal consequences. The aim of this paper is to inform about the problems, to warn about wide and uncontrolled use of hormonal contraceptives and hormone replacement therapy and also to challenge young girl's generation and women in taking responsibility for their own health and future life.

**Key words:** *Leiden mutation – hormonal contraceptiv – venous thromboembolism – pulmonary embolism*

### Souhrn

Příspěvek se zabývá problematikou trombofilních mutací v souvislosti s užíváním hormonální antikoncepce a hormonální substituce. Vysvětluje problematiku dědičných trombofilních mutací, jako jsou mutace leidská (faktor V Leiden – FVL) a mutace protrombinu (faktor II protrombin), představuje kazuistiky již známých případů zdravotních komplikací s leckdy fatálními následky. Cílem příspěvku je informovat o problematice, varovat před příliš liberálním užíváním hormonální antikoncepce a hormonální substituce a vyzvat mladou generaci dívek a žen k převzetí zodpovědnosti za své zdraví a budoucí život.

**Klíčová slova:** *leidská mutace – hormonální antikoncepce – hluboká žilní trombóza – plicní embolie*

### ÚVOD

Vzhledem k množícím se zprávám o případech velkých zdravotních problémů souvisejících s masovým užíváním hormonální antikoncepce bychom rády vnesly jasno do mnohdy matoucích a nepřesných informací, které jsou jednak dílem neznalosti a jednak dílem tendencí současného mainstreamu tyto informace tajit nebo alespoň příliš nezveřejňovat. Co kdyby si

současná populace mladých dívek všimla, jaká rizika jí hrozí, a rozhodla se zaujmout informovaný postoj k vlastnímu zdraví? O co tedy jde?

Hormonální antikoncepci (HAK) dnes užívá každodenně více než 100 000 000 žen na celém světě (Dulíček et al., 2013); 42 % adolescentních dívek v USA mezi 15. a 19. rokem, které již měly pohlavní styk, užívá v 55 % orální hormonální antikoncepci, v 10,5 % antikoncepční náplast,

Submitted: 2014-09-14 • Accepted: 2014-11-05 • Published online: 2014-12-31

PREVENCE ÚRAZŮ, OTRAV A NÁSILÍ: 10/2: 158–163 • ISSN 1801-0261 (Print) • ISSN 1804-7858 (Online)

v 7 % vaginální kroužek a v 10,5 % hormonální injekce (Mosher, Jones, 2010). Celkově 84 % adolescentů již využilo některou z forem antikoncepce a z 30 % to byla právě její hormonální forma. I když níže popisovaná rizika venózního tromboembolismu (TEN) v souvislosti s užíváním HAK nejsou tak častá, celkově se týkají poměrně velké skupiny žen ve fertlím a produktivním věku. Dle ÚZIS užívalo v roce 2012 v České republice HAK 51,6 % žen, tzn. 1 281 005 žen ve věkovém rozmezí od 15 do 49 let. Zvýšené relativní i absolutní riziko trombózy během užívání HAK je ovlivněno nejen dávkou hormonů estrogenu a progestinu, ale také typem antikoncepce (orální, vaginální, transdermální atd.) a délkou jejího užívání (Hadačová, 2012) a dalšími faktory, jako jsou obezita, kouření, drogy a lékové interakce nebo dlouhé cestování. Součet těchto faktorů ohrožuje populaci mladých dívek a žen a je potřebné otevřeně o těchto rizicích informovat a nabízet možná řešení v podobě genetických vyšetření, která jsou pro mladé dívky a ženy cenově dostupná. Zároveň je potřeba otevřít širší celospolečenskou diskusi o těchto nebezpečných aspektech zdravotních, ale i etických a sociálních.

Za normálních okolností o dědičné mutaci FVL a protrombinové mutaci vůbec nevíme a právě proto je velmi významná primární prevence. Odebrání rodinné anamnézy je velice důležité, ale může být také velmi zavádějící. V dnešní době, kdy se bezmezně věří metodám moderní medicíny, buď nejsou diagnózy vždy přesně a jasně objasněny pacientkám, anebo jsou objasněny v celé své medicínské složitosti, které naprostá většina populace vůbec nerozumí. Velice často rodinní příslušníci, a zvláště ti nejmladší, ani nevědí a netuší, jaké choroby trápily jejich blízké příbuzné. Skrytý význam trombofilní mutace se pak projeví až ve spojení s dalšími rizikovými faktory působícími na zvýšenou srážlivost krve. Nejčastěji je popisován vznik hlubokých žilních trombóz dolních končetin u nositelů leidenské mutace v souvislosti s HAK, kterou v ČR užívá až 80 % dívek od 15 do 18 let, velice často se souhlasem matky. Existují případy, kdy zdánlivě zdravá dívka ve věku 20 let přestane chodit, mluvit a ochrne na polovinu těla, důvodem je mozková mrtvice s následným ochrnutím. Na základě průzkumu Evropské společnosti pro antikoncepci (ESC) z roku 2007 bylo zjištěno, že názor českých žen na užívání HAK patří k nejliberálnějším na světě a za přirozenou součást života ji považuje celkem 91 %. Pouhé 1 % Češek je zcela proti jakékoli formě antikoncepce (Dvořák, 2014). Důvodem tohoto postoje je jistě pokles významu víry v Boha v České

republice, ale také nedostatečná informovanost o „druhé straně mince“ užívání HAK.

### **Dědičné trombofilní mutace**

Incidence žilního tromboembolismu (VTE) je udávána v populaci 1/1 000, přičemž u dětí je ve srovnání s dospělými výrazně nižší (Hadačová, 2012). Jedná se o multifaktoriální onemocnění, kdy se na jeho vzniku podílejí faktory vrozené (FVL, mutace ve FII protrombinu, deficit antitrombinu, deficit proteinu S, proteinu C, hyperhomocysteinémie, hyperlipoproteinémie) i získané (nádorová onemocnění, centrální žilní katétr, úrazy, léky, obezita, kouření a další provokační momenty jako nehybnost po zlomeninách a chirurgických operacích, těhotenství, dlouhodobé cestování v autobuse nebo v letadle atd.). VTE je popisován jako třetí nejčastější kardiovaskulární onemocnění. Teprve na základě publikace prof. Hyánka z roku 2010, který poskytl informace o závažných formách VTE u mladistvých dívek a opakovaných referencích primářů dětských oddělení o závažných komplikacích HAK (tromboflebitidy, tromboembolické příhody, jako jsou plicní embolie, náhlé mozkové příhody), se sešly některé odborné společnosti: Česká pediatriká společnost, Česká gynekologická a porodnická společnost a Česká hematologická společnost. Společně byl ustanoven „Doporučený postup pro indikaci molekulárně genetického vyšetření v rámci diagnostiky trombofilních stavů v žilním systému“ (Kvasnička, 2010). Česká pediatriká společnost iniciovala dotazníkové šetření sledující informace o dívkách, u kterých došlo ke vzniku trombózy v období užívání HAK. Výsledkem zpracovaných údajů je doporučení strukturované anamnézy, která by měla být součástí preventivní prohlídky ve 13 letech (Dvořák, 2014). Přesto je velice pozoruhodné, že v „Doporučení k předpisu kombinované hormonální antikoncepce“, které bylo schváleno 17. 5. 2012 výborem České lékařské společnosti JEP, je popsáno kardiovaskulární riziko venózní formy (konkrétně absolutní riziko žilní trombózy a plicní embolie) pouze jako mírně zvýšené. Přitom obsáhla meta-analýza čerpající z celkem 26 studií z celého světa z roku 2013 popisuje 4x zvýšené absolutní riziko VTE u uživatelů HAK (Stegeman et al., 2013).

Trombofilní stavy jsou vrozené (dědičné po rodičích) nebo získané poruchy homeostázy, obojí se zvýšeným rizikem trombózy. V kontextu tématu užívání hormonální antikoncepce a jejích rizik se budeme zabývat především vrozenými trombofilními, a to mutací genu pro faktor V Leiden (FVL) a mutací genu pro protrombin. Prevalence trom-

bofilních mutací se liší u jednotlivých etnik. Velice vzácně se vyskytují u Afričanů a Asiatů a poměrně často se vyskytují v evropské populaci. Ve zdravé evropské populaci se udává průměrný výskyt od 5 do 15 %, ale u pacientek s prodělanou trombozou je výskyt FVL prokázán u 25 % případů, při opakované tromboze dokonce u 50 % případů (Hyánek et al., 2010). Konkrétně prevalence leidenské mutace jev Evropě poměrně vysoká, pohybuje se od 2 do 15 %, přičemž nejvyšší výskyt je popsán v Řecku a severním Švédsku (Kujovich, 2011). Populační frekvence FVL u neselektované populace českých novorozenců byla stanovena na 5 % (Raušová et al., 2005). V České republice se tedy jedná přibližně o půl milionu lidí postižených touto mutací.

### Leidenská mutace

Leidenská mutace, jinak také nazývaná Faktor V Leiden (FVL), je známa již od r. 1993, název má podle města, kde byla poprvé objevena (Dahlback et al., 1993). Jedná se o bodovou mutaci (tzn. o změnu jediné báze) v pozici genových bází 1691, kdy je guanin zaměněn za adenin a nevznikne tak správná molekula koagulačního faktoru V. Tato mutace je zásadní příčinou zvýšené srážlivosti krve, což může vést až k žilní tromboze, plicní embolii atd. Principem je ztráta správné funkce faktoru V, který se účinkem mutace stane rezistentním k účinku aktivovaného proteinu C (tzv. APC rezistence). Faktor V se tedy nerozštěpí a nesnižuje se množství generovaného trombinu. To vede ke zvýšené srážlivosti krve. Mutace se snad poprvé objevila v evropské populaci již před 21 000 až 34 000 lety a původně měla protektivní charakter v případech, kdy docházelo k život ohrožujícímu krvácení, např. při porodu, při traumatech, během válečných tažení atd. (Zivelin et al., 1997). U nositelů obou mutovaných alel genu pro faktor V (tzn. homozygotů) je popisováno 80× zvýšené riziko pro těžkou žilní tromboembolii. Výskyt homozygotů v naší populaci je udáván 1:5 000, což dokazuje nejvyšší výskyt právě v Evropě (Raušová et al., 2005; Hyánek et al., 2010). Nositelé jedné mutované alely (tzv. heterozygoti) mají relativní riziko pro žilní trombozu zvýšené 3–7×, v kombinaci s užíváním HAK je riziko 20–35× vyšší (Dulíček et al., 2002). Jinými možnými následky mutace FVL jsou i samovolné potraty, předčasné porody, odumírání plodu atd. (Gaillyová et al., 2005).

### Mutace protrombinového genu

Protrombin, označovaný také jako Faktor II (FII), je jedním z faktorů nezbytně důležitých pro srážlivost

krve. Genetická varianta nebo také polymorfismus G20210A v protrombinovém genu byl poprvé popsán v roce 1996 dr. Swibertusem. Tato varianta je nazývána mutací a je spojována se zvýšenou aktivitou protrombinu, což vede k 2–4× zvýšenému riziku pro vznik žilního i arteriálního tromboembolismu (Rosendaal et al., 1998; Zivelin et al., 1998). V evropské populaci je popisován výskyt FII G20210A mutace v heterozygotním stavu, tzn. je přítomna pouze jedna mutace ze dvou možných, u 1–6 % jedinců, zatímco v neevropské populaci se tato genetická změna vyskytuje velice zřídka nebo vůbec. Frekvence této mutace u neselektované skupiny českých novorozenců byla stanovena na 1,5 % (Raušová et al., 2005). Mechanismus účinku mutace není dosud přesně objasněn, poslední práce však poukazují na více efektivní poly(A) konec u 20210A varianty, který vede k vyšší expresi mRNA a vyšší produkci proteinu protrombinu, bez ohledu na promotor a gen jako takový (Ceelie et al., 2004). Důsledkem mutace je zvýšená koncentrace protrombinu v krevní plazmě a s tím související zvýšená pohotovost pro vznik trombu (krevní sraženiny). Nositelé jedné mutované alely (heterozygoti) mají hladinu protrombinu zvýšenou přibližně o 30 %, nositelé dvou mutovaných alel (homozygoti) o 70 %. Tento fakt logicky koreluje se zvýšenou generací trombinu a konečným výsledkem je tzv. hyperkoagulační stav manifestující se klinicky jako VTE.

Nemůžeme opominout existenci dalších získaných rizikových dispozic pro předčasný vznik tromboembolie, jako jsou výrazně zvýšená hladina celkového homocysteinu (tHcy), antifosfolipidový syndrom (APS), deficit vitamínu B<sub>12</sub> – jeho aktivní formy holotranskobalaminu (HTC), relativně často vyvolaný u adolescentů hlavně vegetariánskou stravou, zvýšená hladina lipoproteinu(a), zvláště v interakci se zvýšenou hladinou tHcy, deficit trombolytického systému PAI 4G/G, chronické jaterní postižení, drogové a lékové interakce nebo jaterní selhání a výskyt dalších, ale méně častých mutací v lidském genomu, které mohou být z hlediska VTE daleko závažnější (Hyánek et al., 2010).

### Trombofilní mutace v praxi

V letech 2005 až 2013 bylo v české odborné literatuře popsáno více závažných až smrtelných kazuistik v souvislosti s výskytem VTE a užíváním HAK (Raušová et al., 2005; Hyánek et al., 2010; Ludka et al., 2010). Na vzniklá rizika nejčastěji upozorňují pediatři, což je dáno současnou sníženou věkovou hranicí pro předepisování HAK. Faktorem je, že nej-

více ohroženou skupinou jsou velice mladé dívky začínající s užíváním HAK z různých důvodů již ve 12 letech věku. Ludka et al. (2010) uvádějí 8 případů, kdy byly ženy užívající HAK hospitalizovány z důvodu vzniku hluboké žilní trombózy. Průměrný věk pacientek byl 26 let a u poloviny z nich byla jasně prokázána leidenská mutace, u třech pacientek nebyly trombofilní mutace vyšetřeny (Ludka et al., 2010). Hyánek et al. (2010) popisují několik kazuistik smrtelných nebo život ohrožujících plicních embolií u dívek a mladých žen do 30 let užívajících HAK a důrazně upozorňuje na tromboembolická rizika, způsobená dědičnými dispozicemi pro familiární hypercholesterolemii a hyperhomocysteinemii, vyskytujícími se současně s trombofilními mutacemi. Jeho práce poukazuje především na nedostatečně odborně zajištěné předepisování HAK mladým dívkám, kdy jsou zdůrazněna pouze pozitiva HAK, podpořená komerčními tlaky, a o jejích možných fatálních dopadech se většinou vůbec nemluví (Hyánek et al., 2010).

#### **Vybrané kazuistiky z práce prof. Hyánka et al. (2010)**

*Osmnáctiletá studentka prodělala smrtelnou příhodu následkem embolie a. pulmonalis po přeletu do Austrálie, kde nastoupila jako „au pair“. Důvodem byla kombinace leidenské mutace v homozygotní formě, homozygotní polymorfismus MTHFR 677 T/T, vysoký homocystein (>50  $\mu\text{mol/l}$ ), nízké hodnoty HTC (<10  $\text{pmol/l}$ ), MMA zvýšená nad 500  $\text{nmol/l}$ , trombotická indispozice z dlouhého letu a nedostatečná lékařská péče na místě. Všechna tato vyšetření byla u dívky provedena bohužel až post mortem a následovalo také vyšetření celé velmi rizikové rodiny. Gynekoložka, která v tomto případě HAK podala, neprovedla u pacientky žádné anamnestické ani laboratorní vyšetření.*

*Dalším případem je 16letá studentka užívající HAK bez vědomí rodičů, kuřačka, u které došlo k trvalému mozkovému poškození. Leidenská mutace se u ní vyskytovala v heterozygotní formě, stejně tak i polymorfismus MTHFR 677 C/T, homocystein (62  $\mu\text{mol/l}$ ) a HTC neměřitelný z důvodu vegetariánství. Kombinace vrozených i získaných rizik vyústila do rozsáhlé plicní embolie, trombózy břišních tepen, omezené srdeční činnosti, poškození psychosomatických funkcí mozku.*

*Třetí kazuistika se týká 40leté pacientky s familiární hypercholesterolemií (8,5  $\text{mmol/l}$ ),  $\text{Lp}(a) >1$  500  $\text{mg/ml}$  a s vysokým rizikem kardiovaskulárního one-*

*mocnění v rodině. V 15 letech prodělala tato žena při náročném autobusovém zájezdu flebotrombózu, po prvním těhotenství další hlubokou žilní trombózu. Přesto dále dlouhodobě užívala HAK. Jedná se o heterozygota pro MTHFR A1298C a homozygota pro mutaci v protrombinovém genu, hladina fibrinogenu 3,3  $\text{g/l}$ , pozitivní protilátky proti vnitřnímu faktoru a proti parietálním buňkám, fibroskopický nále v normě. V současné době je pacientka v péči trombotického centra.*

#### **ZÁVĚR**

Tromboembolii provokujících faktorů existuje celá řada. Za všechny jmenujme např. velké kostní operace, onkologická onemocnění, polytraumata DK a pánve, dlouhodobá imobilizace včetně dlouhých letů letadlem (long distance travel) nebo cestování autem, gravidita, kouření, obezita, estrogenní substituce a hormonální antikoncepce, hormonální léčba během menopauzy atd. Všechny tyto situace jsou většinou plánované, nenastávají náhle (samozřejmě s výjimkou polytraumat) a lze se na ně tedy dobře připravit, naplánovat profylaxi, případně účinnit kvalifikované rozhodnutí, zvolit jiné řešení. Tím samozřejmě míříme právě do oblasti estrogenní léčby a užívání hormonální antikoncepce. Obzvláště v případech užívání hormonální antikoncepce, kdy se nejedná o léčbu a při rozhodování o preskripci nestojí proti sobě riziko plynoucí z nemoci proti riziku z užití léku jako u jiných léčiv používaných u nemocí, by bylo moudré uvažovat zodpovědně s ohledem na vlastní zdraví a budoucí život. Takové rozhodnutí ovšem vyžaduje dostatek kvalitních a pravdivých informací. Ty samozřejmě můžeme získat surfváním na internetu, ale upřímně – je běžná populace bez zdravotnického vzdělání schopna dobře rozlišit, které informace jsou pravdivé, neovlivněné osobním názorem autora, jeho přístupem k hodnotám a důstojnosti informované osoby, případně jinými tlaky na jednostrannou informovanost ze strany farmaceutických firem, které bohužel velice často v rámci svých propagačních programů zveřejňují pouze klady pro užívání HAK? Cenné a odpovědné informování o všech aspektech problému čekáme od svého ošetřujícího lékaře. Koneckonců jemu jsme s důvěrou vložili do rukou svůj zdravotní stav a na něj spoléháme. Ale i on, potažmo ona, jsou ve vleku různých existenčních či firemních zájmů, žebříčků hodnot a osobních názorů. Informace v příbalových letáčích jsou sice podrobné, ale dostatečně nevarují před možnými zdravotními komplikacemi.



Dědičnost leidské mutace je poměrně jednoduše zjiřitelná pomocí genetického testu. Celoplošný screening mutace se zásadně nedoporučuje především z ekonomických důvodů. Žádná studie ovšem nepřináší informace o celkových sociálních a ekonomických dopadech a skutečných nákladech na léčbu postižených žen, ale i mužů vzhledem k nákladům na molekulárně genetické vyšetření, jehož cena se během posledních deseti let podstatně snížila. Užívání hormonální antikoncepce se stalo téměř normou u dívek a mladých žen, přičemž poučení o jejich vedlejších účincích je stále nedostatečné. A právě tento fakt není bez rizika v případě nosičství některé z trombofilních mutací. Proto je vhodné u těchto dívek a žen provést genetické vyšetření ještě před zahájením užívání HAK nebo je alespoň informovat o možnostech genetického vyšetření nabízeného v České republice samoplátcům (cena vyšetření se pohybuje okolo 500 Kč). Molekulárně genetické vyšetření je součástí rutinního screeningového panelu více než 25 laboratoří v České republice (údaje Národní referenční laboratoře pro DNA diagnostiku). Určitý posun v tomto ohledu představují některé pojišťovny, které v rámci svých preventivních programů genetické vyšetření svým klientkám zpětně doplácují. Je otázkou, kolik mladých žen ještě bude muset zemřít nebo minimálně bojovat s příznaky a následky tromboembolismu, aby zdravotnický systém a farmaceutický průmysl vyhodnotil celou problematiku jako dostatečně závažnou a začal jednat ve prospěch svých klientů a klientek. Přitom informovanost a jednoduchá preventivní opatření pomáhají předejít výše popsaným rizikům v kritických momentech a mohou zachránit životy zejména mladých lidí. Velmi častý argument ze strany odborné veřejnosti, že riziko není příliš velké, případně je přímo malé, padá v okamžiku, kdy onou postiženou ženou bude dcera, manželka, matka nebo dobrá přítelkyně. V tom případě se z čísla 1 z 1 000 stane noční můra. Lidé totiž nejsou čísla a za každou takovou statistikou je nutné vidět lidské bytosti.

#### Zkratky:

APC	aktivovaný protein C
APS	antifosfolipidový syndrom
ESC	Evropská společnost pro antikoncepci
FVL	Faktor V Leiden – leidská mutace
FII	Faktor II
HAK	hormonální antikoncepce
HTC	holotranskobalamin – aktivní vitamin B <sub>12</sub>
JEP	Jan Evangelista Purkyně
Lp(a)	lipoprotein(a)
MMA	methylnalonová kyselina (marker nedostatku vitamínu B <sub>12</sub> )
mRNA	jednovláknová nukleová kyselina
MTHFR	methylenetetrahydrofolát reduktáza
TEN	venózní tromboembolismus
tHcy	celkový (total) homocystein
ÚZIS	Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR
VTE	žilní tromboembolismus

---

#### Poděkování

Za redakční připomínky autorky děkují prof. MUDr. Josefu Hyánkovi, DrSc., z metabolické ambulance Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie Nemocnice Na Homolce.

#### Dodatek recenzenta:

Varující smutné kazuistiky z naší metabolické ambulance mi dovolují označit článek za velice užitečný. Přispívá ke zlepšení informovanosti mladé nezkušené generace o skutečnostech kolem perorální HAK nashromážděných za posledních 10 let. HAK přece nechceme zakazovat, jen omezovat pro ty pacientky, kterým škodí. Ženy samy by si měly uvědomovat svoji významnost a důstojnost v životě lidském a jako nositelky života starat se především o svoji bezpečnost. Myslíte, že by si muži jako „uživatelé“ nechali něco podobného líbit?

---

#### LITERATURA

1. Ceelie H, Spaargaren-van Riel CC, Bertina RM, Vos HL (2004). G20210A is a functional mutation in the prothrombin gene; effect on protein levels and 3'-end formation. *J Thromb Haemost.* 2: 119–127.
2. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ (1993). Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 90/3: 1004–1008.
3. Dulíček P, Kalousek I, Malý J (2002). Hormonální antikoncepce a tromboembolická nemoc – jak je to ve skutečnosti. [online] [cit. 2014-08-12]. Dostupné z: <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2002/08/13.pdf>

4. Dulíček P, Ivanová E, Sadílek P, Beránek M (2013). Riziko trombózy při užívání hormonální antikoncepce z pohledu hematologa. *Prakt. Gyn.* 17/4: 277–282.
5. Dvořák J (2014). Užívání hormonální antikoncepce v České republice. *Lékařské listy.* 8: 4–5.
6. Gaillyová R, Čech Z, Vilémová M, Prášilová Š, Kalina Z, Šoukalová J, Oltová A, Višňová H, Penka M, Ventruba P (2005). Vrozené trombofilie a cytogenetické nálezy u pacientů s opakovanými fetálními ztrátami. *Praktická Gynekologie.* 9/3: 9–12.
7. Hadačová I (2012). Trombóza a hormonální antikoncepce u mladistvých dívek. *Pediatr. Praxi.* 13/4: 225–226.
8. Hyánek J, Maťoška V, Dubská L, Pejznochová H, Vaingátová S, Pehal F, Martiníková V, Privarová J. (2010). Tromboembolické příhody u dívek a mladých žen užívajících hormonální antikoncepci. *Česko-slovenská Pediatrie.* 65/6: 369–383.
9. Kujovich JL (2011). Factor V Leiden thrombophilia. *Genetics In Medicine.* 13/1: 1–16.
10. Kvasnička J (2010). Doporučený postup pro indikaci molekulárně genetických vyšetření v rámci diagnostiky trombofilních stavů v žilním systému. *Vnitř. Lék.* 56/12: 1251.
11. Ludka O, Špinar J, Musil V, Pozdíšek Z (2010). Perorální hormonální antikoncepce a riziko vzniku žilního tromboembolizmu. *Vnitřní Lékařství.* 56/5: 370–375.
12. Mosher WD, Jones J. Use of contraception in the United States: 1982–2008 (2010). *Vital Health Stat.* 23/29: 1–44.
13. Raušová E, Hadačová I, Macek M (2005). Hereditární trombofilie – jeden z modelů molekulární medicíny. *Klín. Biochem. Metab.* 13/34/2: 68–76.
14. Rosendaal FR, Doggen CJM, Zivelin A, Arruda VR, Aiach M, Siscovick DS, Hillarp A, Watzke HH, Bernardi F, Cumming AM, Preston FE, Reitsma PH (1998). Geographic distribution of the 20210 G to a prothrombin variant. *J Thromb Haemost.* 79: 706–708.
15. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM (2013). Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 347: f5298.
16. Zivelin A, Griffin JH, Xu X, Pabinger I, Samama M, Conard J, Brenner B, Eldor A, Seligsohn U (1997). A single genetic origin for a common Caucasian risk factor for venous thrombosis. *Blood.* 89: 397–402.
17. Zivelin A, Rosenberg N, Faier S, Kornbrot N, Peretz H, Mannhalter C, Horellou MH, Seligsohn U (1998). A single genetic origin for the common prothrombotic G20210A polymorphism in the prothrombin gene. *Blood.* 92: 1119–1124.

---

✉ **Kontakt:**

PhDr. Lenka Rosková, Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Zdravotně sociální fakulta, katedra právních oborů, řízení a ekonomiky, J. Boreckého 27, 370 11 České Budějovice  
E-mail: lroskova@zsf.jcu.cz