

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12, 87/13, 164/13, 39/14 и 43/14), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О
ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ
ПРИ НАСЛЕДНА ТРОМБОФИЛИЈА

Член 1

Со ова упатство се пропишуваат медицинското згрижување при наследна тромбофилија преку практикување на медицина заснована на докази.

Член 2

Начинот на медицинско згрижување е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на медицинско згрижување при наследна тромбофилија, по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот, може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на постапката, при што од страна на докторот тоа соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на неговото донесување.

Бр. 07-2950/1
12 март 2014 година
Скопје

МИНИСТЕР
Никола Годоров

НАСЛЕДНА ТРОМБОФИЛИЈА

- Основи
- Причини за вродена тромбофилија
- Индикации за скрининг за тромбофилија
- Третман
- Референци

ОСНОВИ

- Наследната тромбофилија ја зголемува веројатноста од венска тромбоза.
- Највисокиот ризик е асоциран со тешка наследна тромбофилија, која, доколку се дијагностицира често, ќе влијае на должината на лекувањето на пациентите со венска тромбоза. Високо ризична тромбофилија е поврзана со:
 - Дефицит на антиромбин.
 - Хомозиготни мутации за FV Лајден или протромбин G20210A.
 - Едновремена хетерозиготност за неколку генски дефекти (двојни хетерозиготи).
 - Дефицит на протеин С и, можеби, на протеин S.
- Изолирани хетерозиготни мутации за FV Лајден или мутација на протромбинот водат до само лесно наголемен ризик за тромбоза.
- Поврзаноста помеѓу наследна тромбофилија и артериска оклузија е помалку јасно докажана. Во пракса, сомнение за наследна тромбофилија се поставуваа кога артериска опструкција се среќава кај младо лице без познати ризик фактори.
- Предиспозицијата кон тромботични епизоди може исто така да биде предизвикана од стекнати нарушувања на системот за коагулација од кои најзначајно е присуството на циркулирачки антифосфолипидни антитела.

ПРИЧИНИ ЗА ВРОДЕНА ТРОМБОФИЛИЈА

- Предиспозицијата кон тромбози заради внатрешни наследни фактори се нарекува наследна тромбофилија.
- Тромбофилиите кои досега се идентифицирани се наследуваат автосомно доминантно. Повеќето пациенти се хетерозиготи. Хомозиготните пациенти имаат значајно зголемен ризик за појава на тромбоза, а хомозиготноста за дефицит на антиромбин на пр. може да доведе до фетална смрт.
- Наследна тромбофилија треба да се земе предвид кај пациенти со позитивна фамилна анамнеза, кога тромбозата се јавува во млада возраст или кога често се повторува.
 - Треба да се има на ум дека и кога фамилната предиспозиција за тромбози е јасно установена, со сегашните достапни методи причината може да се докаже кај само 60% од случаите. Така, ако пациент со јасна фамилна анамнеза развие тромбоза, лекувањето треба да се спроведува како пациентот да има тромбофилија, дури и ако резултатите од тестовите за тромбофилија се нормални.
- Преваленцата на наследните предиспозиции за тромбоза и пратечкиот ризик за венска тромбоза се прикажани на Табела 1. Преваленца на абнормалности на коагулационите фактори кои предизвикуваат тромбофилија и пратечкиот ризик за тромбоза. Дијагнозата на наследна тромбофилија поради мутација во FV Лајден или мутација на G20210A може да се постави врз основа на еден абнормален резултат. Меѓутоа, дијагноза на друга форма на наследна тромбофилија изискува абнормален резултат во два одвоени примероци и сличен резултат кај сродник од прво колено.

Етиологија на венски тромбози (според опаѓачка зачестеност)

1. Резистенција кон активиран протеин С (APC резистенција, FV Лајден, FV R506Q, FV G1691A)
 - Најчест генски дефект кој предизвикува тромбофилија.
 - Дефектот е мутација на коагулациониот фактор V (FV). Мутацијата го менува FV и го прави поотпорен кон инактивација од активираниот протеин С. Оттаму, оваа состојба се нарекува APC резистенција.
2. Полиморфизам на генот за протромбин G20210A (FII G20210A)
3. Дефицит на протеин С
 - Може да постои квантитативен дефицит на протеин С (Тип 1 дефицит) или да постои квалитативен дефицит во неговата функционална активност (Тип 2 дефицит). Опишани се преку 160 генски дефекти. (реф 1)
4. Дефицит на протеин S
 - Може да постои квантитативен дефицит на протеин S или да постои квалитативен дефицит во неговата функционална активност. Опишани се преку 200 генски дефекти. (реф 1)
5. Дефицит на антитромбин III
 - Може да постои квантитативен дефицит на антитромбин (Тип 1 дефицит) или да постои квалитативен дефицит во неговата функционална активност (Тип 2 дефицит). Познати се 130 генски дефекти. Ризикот за тромбоза е поврзан со типот и степенот на дефицит. (реф 1)
6. Други наследни причини за тромбофилија
 - Зголемена активност на коагулациониот FVIII (во однос на тераписките упатства има мало клиничко значење, не е вклучен во тестирање за тромбофилија). (реф.1)
 - Дисфибриногемимија (ретка).
 - Наследна хиперхомоцистеинемиија (нема докази дека е од корист одредувањето на ниво на хомоцистеин кај пациенти со тромбоза). (реф.1)
 - Нарушувања на фибринолитичкиот систем (недоволно јасна е поврзаноста со тромбоза; не постојат докази за корист од иследување на фибринолитичкиот систем кај пациенти со тромбоза). (реф.1)

Табела 1. Преваленца на абнормалности на коагулационите фактори кои предизвикуваат тромбофилија и пратечкиот ризик за тромбоза реф. 1

Предиспонирачки фактор	Преваленца во западните земји	Ризик за тромбоза во споредба со генералната популација (приближно)
Фактор V Лајден, хетерозигот	3-8%	3 x
Фактор V Лајден, хомозигот	<0.2%	> 30 x
G20210A точкаста мутација во генот за протромбин, хетерозигот	0.7-4%	3 x
G20210A точкаста мутација во генот за протромбин, хомозигот	< 0.1%	> 30 x
Дефицит на протеин С	0.2-0.5	10 x
Дефицит на протеин S	0.2-0.5	10 x
Дефицит на антитромбин	0.02-0.1%	Голема варијација меѓу фамилиите, и до >100 x

- Ризикот од тромбофилија најсилно е поврзан со:
 - Дефицит на антитромбин.
 - Хомозиготност за FV Лајден или протромбин G20210A мутацијата.
 - Едновремена хетерозиготност за неколку генски дефекти (двојна хетерозиготност).
 - Дефицит на протеин С.
 - Можеби дефицит на протеин S.

- Горенаведените состојби се означуваат како тешка наследна тромбофилија која, доколку се дијагностицира, честопати ќе влијае врз траењето на лекувањето на пациенти со венска тромбоза.
- Меѓутоа, хетерозиготни форми на фактор V Лајден или протромбинска мутација како поединечен наод не го зголемуваат многу ризикот за рекурентна тромбоза и присуството на овие мутации се смета дека има толку минорно клиничко значење (тромбофилија од низок ризик) што според последните упатства обично не е потребна промена во лекувањето на венската тромбоза. (реф.2)
- Асоцијацијата со компликации при бременост е многустрана и многу аспекти остануваат нејасни. Оваа тема е обработена во неодамнешните препораки. (реф.3)

Причини за стекната (ненаследна) тромбофилија

- Присуството на фосфолипидни антитела е важна и прилично честа причина за стекната тромбофилија.
- Фосфолипидни антитела, на пр. лупус антикоагулант, антикардиолипински антитела и антитела кон бета2-гликопротеин I го зголемуваат ризикот од венска и артериска тромбоза и од компликации на бременоста.
- Антифосфолипидните антитела се вклучуваат во иследувањата за тромбофилија, иако не се асоцирани со наследна тромбофилија.

ИНДИКАЦИИ ЗА СКРИНИНГ ЗА ТРОМБОФИЛИЈА

- Не постои универзален меѓународен консензус во поглед на индикациите за скрининг за тромбофилија.
- Главна цел на скринингот треба да биде откривање на пациенти со тромбофилија од висок ризик (види подолу, индикации за скрининг).
- Меѓутоа, скринингот за тромбофилија треба да се прави за дадените индикации доколку резултатот ќе влијае на лекувањето на пациентот (или на негов близок сродник).
- Лабораториски тестови за наследна тромбофилија обично не се индицирани доколку венската тромбоза се јавува во присуство на јасен провоцирачки фактор, како на пр. имобилизација, хируршки зафат или малигно заболување.

Фактори кои укажуваат на тромбофилија од висок ризик (= индикации за скрининг)

- Венската тромбоза е асоцирана со следниве карактеристики:
 - Идиопатска (без провоцирачки фактори) венска тромбоза кај пациент на возраст под 50 години.
 - Рекурентни спонтани венски тромбози.
 - Невообичаени места на венска тромбоза (портна, мезентеријална, спленична, хепатична, мозочен синус или ренална вена).
 - Невообичаено екстензивна спонтана венска тромбоза.
 - Позитивна фамилна анамнеза за спонтани венски тромбози.
 - Рекурентни венски тромбози во текот на терапевска антикоагулантна терапија.
- Артериска тромбоза кај млад пациент без ризик фактори за артериосклероза и без потенцијална кардијална причина за емболизам.
- Асимптоматски пациент со фамилна анамнеза за тромбофилија од висок ризик (дефицит на антиромбин, хомозиготност за мутации на FV Лајден или протромбин G20210A, едновремена хетерозиготност за неколку генски дефекти, на пр. двојна хетерозиготност, дефицит на протеин C И, можеби, дефицит на протеин S) треба да се тестира. Доколку во фамилијата е откриена само тромбофилија од низок ризик (хетерозиготност за FV Лајден или протромбин мутација) дискреционо е правото за тестирање на асимптоматските членови на фамилијата. Меѓутоа и во овие случаи доаѓа во предвид скрининг на млади женски членови на фамилијата заради хормонска контрацепција или бременост.
 - Асимптоматските членови на фамилијата се скринираат само за специфичниот тип на наследна тромбофилија кој е откриен.

- Поставување дијагноза на тромбофилија кај здрава индивидуа не значи започнување на антикоагулантна терапија, но профилаксата треба да се засили во состојби кои создаваат предиспозиција за тромбоза (бременост, хируршки зафат).
- Асимптоматски носител не треба да се доведе во состојба да верува дека има сериозна медицинска состојба; тромбоза ќе се развие само кај мал дел од носителите на генскиот дефект.
- Асоцијацијата помеѓу наследна тромбофилија и спонтани абортуси и компликации на бременоста, ако и индикациите за скрининг се разгледуваат во неодамнешните препораки на Американскиот колеџ на торакални лекари (ACCP). (реф.3)

Лабораториски тестови

- Се преферира примероците на крв да се земат или пред почетокот на антикоагулантната терапија или кога антикоагулантната терапија е завршена. Локалните лаборатории даваат упатства за тоа кои епрувети се користат, постапката со примероците, како и начинот на транспорт.
 - Варфаринот интерферира со лабораториските тестови и се препорачува примерокот да се земе кога поминале барем 4 недели од прекинот на антикоагулантната терапија. Доколку прекин на антикоагулантната терапија не е можен, некои аспекти на тромбофилијата можат со сигурност да се евалуираат и во текот на терапијата (FV Лајден, дефект на генот за протромбин, антитромбин, тромбинско време, антикардиолипински антитела и антитела за бета2-гликопротеин I.).
 - Друга антикоагулантна терапија (нискомолекуларен хепарин, хепарин итн.) може исто така да интерферира со резултатите од некои тестови (на пр. антитромбин, лупус антикоагулант) и треба да се назначи во лабораторискиот упат.
 - Доколку на пр. асимптоматски сродник треба да се тестира единствено за мутација на FV Лајден (FV Лајден или резистенција на APC) или дефект на генот за протромбин (FII G20210A) тестирањето може да се направи со ДНК техника со користење на крв од епрувета со ЕДТА или цитрат и овие примероци можат да се пратат по нормална пошта.
- Овие тестови не се прават рутински во сите лаборатории и потребно е да се следат локалните упатства.

ТРЕТМАН

- Антикоагулантната терапија спречува епизоди на тромбоза.
- Антикоагулантната терапија не се започнува само врз основа на откриен дефицит или генска мутација, индикацијата за започнување на терапијата е присуството на тромбоза.
- Потребата за продолжување на антикоагулантната терапија подолго од вообичаено се оценува индивидуално, како и потребата од доживотна антикоагулантна терапија. Овие одлуки обично ги носи лекар специјалист.
- Според сегашните сознанија и упатства, траењето на лекувањето не треба да се заснова толку врз типот на тромбофилија, туку врз клиничките карактеристики на тромбозата каде спаѓаат клиничката слика (примарна или рекурентна епизода?), етиологијата (провоцирана или идиопатска епизода?), како и распространетоста (под коленото или проксимално од него?). (реф.2). Меѓутоа, доколку се открие тромбофилија од висок ризик, треба да се разгледа можноста од долготрајна или доживотна антикоагулантна терапија.
- Во предвид треба да се земат фамилната анамнеза, како и други предиспонирачки фактори за тромбоза. Натомошни информации – в. Терапиското упатство на ACCP од 2008. (реф.2)
- Траењето и дозите на хепаринска профилакса во текот на бременоста се одредуваат не само според типот на тромбофилија кој е откриен, туку и според, на пр., личната анамнеза за тромбоза.
- Контрацептиви кои содржат естрогени, по правило, се контраиндирани.
- Кај одбрани пациенти можна е хормонска супституциона терапија во текот на менопауза.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Foy P, Moll S. Thrombophilia: 2009 update. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2009 Apr; 11(2): 114-28.
2. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ, American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008 Jun; 133(6 Suppl): 454S-545S.
3. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J, American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008 Jun; 133(6 Suppl): 844S-886S.
4. Pirjo Mustonen Article ID: ebm00107 (005.041) © 2012 Duodecim Medical Publications Ltd

1. EBM-Guidelines, 05.03.2010

2. Упатството треба да се ажурира еднаш на 3 години.

3. Предвидено е следно ажурирање до јуни 2015 година.