



НАСЛЕДСТВЕНА ТРОМБОФИЛИЯ

РИСКОВ ФАКТОР ЗА ИСХЕМИЧЕН МОЗЪЧЕН ИНСУЛТ ПРИ ПАЦИЕНТИ В МЛАДА ВЪЗРАСТ

Възможности за лечение

ИСХЕМИЧНИЯТ МОЗЪЧЕН ИНСУЛТ (ИМИ) Е СЕРИОЗНО СОЦИАЛНО-ЗНАЧИМО ЗАБОЛЯВАНЕ, с висока степен на инвалидизиране. Повече от 10% от пациентите с ИМИ са на възраст под 50 години. Тромботичните събития в млада възраст са източник на смъртност и заболеваемост^[1-4]. Предразположението към тромбообразуване може да е резултат от генетични фактори, придобити промени в механизма на кръвосъсирването или по-често от взаимодействие между двете. Доказана е ролята на тромбофилията в етиологията на венозните тромбози. Все още не е добре определена ролята им в етиологията на артериалния мозъчен инсулт (МИ), особено при наличието на комбинация от няколко рискови фактора. Целта на нашия обзор е да се определят терапевтичните стратегии за пациентите с мозъчен инсулт и рисков фактор тромбофилия.



Въведение

г-р Мария
Чолакова,
г-р Николай
Михнев,
проф. г-р Иван
Стайков

Клиника по
неврология,
Аджибадем Сити
Клиник УМБАЛ Токуда,
гр. София

Ключови думи:

тромбофилия,
исхемичен мозъчен
инсулт, лечение на
тромбофилия

Тромбофилията се определя от редица автори като предразположение за неправилно тромбообразуване. Тромботичните събития в млада възраст са източник на заболеваемост и смъртност. Предразположението към тромбообразуване може да е резултат от генетични фактори, придобити промени в механизма на кръвосъсирването или, по-често, от взаимодействие между двете. Тромбофилията е резултат на взаимодействието между наследствени фактори като дефицит на антитромбин III или протеин С. Хо-

мозиготното носителство или комбинацията от два или повече хетерозиготни аномални фактора може да доведе до тромботични нарушения в ранна възраст. По-леките хетерозиготни носителства, когато са изолирани, се откриват по-често чрез лабораторни изследвания.

От началото на миналия век се провеждат задълбочени изследвания, насочени към генетичните и придобитите причини за тромбофилия, като се обръща особено внимание на нарушенията в кръвосъсирването във венозното кръвообращение.

Доказана е ролята на тромбофили-

ите в етиологията на венозните тромбози. Все още не е добре определена ролята им в етиологията на артериалните, особено при наличието на комбинация от няколко фактора. Необходими са допълнителни клинични проучвания за определяне на най-често срещаните мутации като рискови фактори за артериални тромбози. Най-често срещаните тромбофилии са носителството на фактор V Leiden (FVL), протромбиновата мутация, ниското ниво на антитромбин, протеин С и S при дълбоки венозни тромбози (ДВТ). Взаимодействието между тромбофилия и ненаследствени рискови

фактори значително повишава риска от тромбоемболизационно образуване. Младите жени, носители на FVL, които използват перорални контрацептиви, имат от 9 до 13 пъти повишен риск от инсулт в сравнение с жени без рисков фактори. Комбинацията от алел на фактор V Leiden и един или повече традиционни сърдечно-съдови рисков фактори, се свързва с приблизително 11 пъти по-висок риск от ИМИ. Хомоцистеинът вече не се изследва рутинно, тъй като намаляването на хомоцистеинови нива с терапия не понижават риска от повтаряща се венозна или артериална тромбоза. Липсва и клинична обосновака за ДНК тестването на полиморфизмите на MTHFR.

Наследствените тромбофилии включват наследствени коагулационни дефекти в протеин С, протеин S и антитромбин, генетични мутации като фактор FVL и мутация на гена на протромбин G20210A (PTG), PAI-1 4G/5G мутацията.

Расата е важен фактор за оценката за наличие на тромбофилия. Генетичните мутации, причиняващи фактор V Лайден и протромбиновата мутация, са мутации от европейски произход^[5]. Расата трябва да се има предвид и при тълкуването на нивата на естествените антикоагуланти.

Проучване, сравняващо нивата на протеин С, протеин S и антитромбин между бели и чернокожи, е установило, че при използването на референтния диапазон за кавказката раса, е показан дефицит на протеин С и S при повече от една трета от здравите чернокожи индивиди^[6]. Въпреки че дефицитът на протеин С е по-често срещан при чернокожите, неочитането на расовите различия в референтни граници може

да доведе до свръхдиагностика при чернокожи пациенти^[5,6].

Все още е спорна ролята на PAI мутацията в етиологията на ИМИ, като не е рутинно изследването ѝ. Повишаването на плазмената активност на PAI-1 води до намалена фибринолитична активност и повишен риск за артериална и венозна тромбоза, като е значим рисков фактор за коронарно артериално заболяване и повтарящ се спонтанен аборт^[7].

В различните популации плазмените нива на PAI-1 антигена се свързват с 4/5 гуанозин (4G/5G) полиморфизъм в промоторния регион на PAI-1 гена^[8].

Хомозиготните носители на 4G алела имат най-високи нива на PAI-1, а 5G хомозиготните носители имат най-ниските нива на PAI-1^[9,10]. Връзката между 4G/5G полиморфизма на PAI-1 гена и исхемичния инсулт е все още неясна. В някои проучвания се съобщава, че 4G/5G генотипът води до повишен риск от инсулт, но други изследователи съобщават, че същият генотип е неутрален^[11-13]. Високите нива на PAI-1 са свързани със синдрома на инсулинова резистентност, но най-вече с хипертриглицеридемията^[11]. PAI-1 4G алелът е свързан с повишен риск от исхемичен инсулт при хипертриглицеридемия, като серумните триглицериди са предиктор на бъдещ инсулт само при 4G хомозиготи. Хипертриглицеридемията се свързва с повишени плазмени нива на PAI-1^[14]. Взаимодействието на триглицеридите с плазмената PAI-1 активност зависи от полиморфизма 4G/5G. Това се дължи на много нископлатен липопротеинов индуциращ транскрипционен фактор, свързващ се с PAI-1 промотора, припокривайки 4G/5G полиморфното място^[15]. Рискът от инсулт, свързан с хипертриглицеридемия, може да

се дължи на специфични за генотипа влияния върху PAI-1.

Има много причини, поради които резултатите от проучванията при общи заболявания са трудни за възпроизвеждане^[16]. Недостатъчният брой пациенти може да доведе до фалшиво отрицателни резултати и различия между популациите (напр. алелна хетерогенност).

При исхемичния инсулт има сложно взаимодействие между генетични фактори, начин на живот, социални и екологични фактори. Генетичните фактори могат да имат различно въздействие в дадена популация поради действието на придобитите рискови фактори за исхемичен инсулт.

Към настоящия момент спорно и неясно е лечението на пациент с исхемичен мозъчен инсулт, за който е установено, че има наследствена тромбофилия. Пероралната антикоагулантна терапия не се препоръчва при асимптомните носители на факторите за тромбофилия. При инсулт, когато се мисли, че е симптом на наследствена тромбофилия, може да се обмисли такава терапия.

Все още има малко проучвания за ползата от изследването на пациентите с ИМИ за тромбофилия, както и за тежестта на отделните генетични рискови фактори. Това определя необходимостта от допълнителни проучвания за рисковите фактори, по-специално на генетичните, за ИМИ при млади пациенти.

Малко проучвания разглеждат риска от повторен инсулт при пациенти с наследствени тромбофилии. До момента липсват специални рандомизирани проучвания, сравняващи антикоагулантна терапия с анти-тромбоцитна терапия при пациен-

ми с криптогенен инсулт и наследствени тромбофилии^[17].

Проучванията, изследващи връзката между антифосфолипидния синдром и рецидивираща исхемичен инсулт, показват противоречиви резултати. Антифосфолипидните антитела водят до повишен риск от повторен инсулт при пациенти <45-годишна възраст, но връзката с по-възрастните пациенти с инсулт е по-малко сигурна^[18].

Витамин К антагонистите обикновено се препоръчват за вторична профилактика на венозна тромбоемболия (ВТЕ) при пациенти с антифосфолипиден синдром. Тези препоръки са свързани с резултатите от големи рандомизирани проучвания, които подкрепят употребата на варфарин пред аспирин или ривароксабан^[19-21]. Проучване на 20 пациенти с антифосфолипиден синдром и исхемичен инсулт, рандомизирани на монотерапия с аспирин срещу аспирин и варфарин, съобщава за по-ниска честота на рецидивиращ исхемичен инсулт в рамките на комбинираното лечение, но не включва рамо само с монотерапия с антикоагулант^[21]. Рандомизирано контролирано проучване показва намалени артериални събития при хора с тройно положителни антитела (наличие на лупус антикоагулант, антикардиолипин и анти-бета-2 гликопротеин-1 антитела), които са били лекувани с варфарин при целево INR 2.5 спрямо ривароксабан 20 mg веднъж дневно (4 исхемични инсулта в групата с ривароксабан спрямо 0 в групата с варфарин)^[22]. Тези проучвания предполагат, че пациентите могат да имат полза от антикоагулация, като текущите данни подкрепят употребата на витамин К антагонистите (варфарин).

Все още няма достатъчно клинични проучвания, които да покажат дали тромбофилията трябва да промени лечението на пациент с криптогенен инсулт и персистиращ форамен овале (ПФО). В случаите, когато е открита венозна тромбоемболия, което предполага парадоксална емболизация като причина за инсулт, практиката е да се приложи лечение със стандартна доза антикоагулант за поне 3 месеца, ако ВТЕ е била провокирана, и евентуално постоянна терапия, ако ВТЕ е била непровокирана. Самата хоспитализация за остър исхемичен инсулт е рисков фактор за ВТЕ и откритите ВТЕ могат да бъдат следствие, а не причина^[23]. Едно малко проучване, оценява 72 пациенти с исхемичен инсулт, насочени за затваряне на ПФО, и се установило, че преди затварянето пациентите с тромбофилия са имали по-висок процент на повторен инсулт в сравнение с пациентите без тромбофилия, но процентите са сходни между групите след затварянето^[24]. Трябва да се обмисли затваряне на ПФО плюс дългосрочна антитромбоцитна или антикоагулантна терапия, ако пациентът е на възраст под 60 години и дългосрочна антитромбоцитна или антикоагулантна терапия без затваряне на ПФО, ако пациентът е на възраст над 60 години. Решението да се използва дългосрочна антикоагулантна терапия пред антиагрегантната терапия обикновено се ръководи от типа тромбофилия, анамнезата за предшестваща тромбоемболия, съпътстващите заболявания на пациентите и определяне на дългосрочния риск от голямо кървене. Бъдещите проучвания трябва да определят оптимална стратегия за вторична превенция на инсулт при пациенти с ПФО и

тромбофилия.

Специално внимание трябва да се обърне на употребата на хормонална контрацепция за оценка на риска от мозъчен инсулт при наличие на тромбофилия.

Хормоналната контрацепция включва естроген- и прогестерон-съдържащи орални контрацептивни таблетки (ОК), трансдермални пластири и вагинални пръстени. Контрацептивите, съдържащи естроген, могат да доведат до протромботично състояние по множество пътища – чрез увеличаване на прокоагулантните фактори, понижаване на нивата на антитромбин и тъканния плазминогенен активатор, развитие на резистентност към протеин С^[25]. Съществува връзка доза-отговор между естроген-съдържащите контрацептиви и риска от тромбоемболия. Рискът от инсулт при настоящите форми на ОК, които използват по-ниски дози естроген, е значително по-малък^[26]. Многоцентрово проучване на млади жени с исхемичен инсулт е установило, че нито фактор V Лајден, или употребата на ОК независимо, се свързва с риск от исхемичен инсулт, но когато се комбинират, има 11 пъти повишен риск от исхемичен инсулт в сравнение с жени без нито един от рисковите фактори^[26].

Бременността също се характеризира с повишаване на прокоагулантните фактори, резистентност към активирания протеин С и намаляване на антикоагулантните фактори, включително повишаване на фактор VIII и намаляване на активността на протеин S^[27]. Тези фактори водят до повишения риск от инсулт, наблюдаван по време на бременност и след раждането. Тромбофилиите са рисков фактор за инсулт, свързан с

бременността – както артериален, така и венозен. Смята се, че увеличават риска от инсулт приблизително 16 пъти^[26]. Не е ясно обаче дали тромбофилията трябва да повлияе на антитромботичното лечение при бременни жени с предишен инсулт. В проучване с 12 жени (5 от тях са били с инсулт по време на предишна бременност), които са имали потвърдени тромбофилии, включително антифосфолипиден синдром, дефицит на протеин S и дефицит на протеин C, са били лекувани ежедневно с аспирин (100 mg) и хепарин с ниско молекулно тегло (1-1.5 mg на kg телесно тегло). Четири жени са развили повтарящо се тромбоемболично събитие по време на бременността, включително два инсулта и две транзиторни исхемични атаки^[28]. Препоръчва се антикоагулация в терапевтични дози за бременни жени с предишен инсулт и тромбофилия^[29]. Тези препоръки се основават на ограничени данни на този етап^[29].

Важно е да се отбележи, че след остро тромботично събитие, местването за тромбофилия не е надеждно за всички фактори. Тъй като терапевтичният подход (антикоагулантна и/или антиагрегантна терапия) определя клиничните резултати, важна роля играе ранната диагностика на тромбофилните нарушения. Времето за провеждане на изследването за някои от тромбофилните дефекти (като нива на протеин C, протеин S, антиромбин III и фибриноген) често е критично, тъй като тези протеини са острофазови реагенти и могат да се наблюдават фалшиво повишени нива при пациенти с остри тромботични събития^[4,1]. Плазмените нива на витамин K зависимите протеини (протеин C, протеин S и APC резистентност) може да не са надежд-

ни при пациенти, приемащи антагонисти на витамин K^[8]. Изследване на нивата на антиромбин III не е надеждно при пациенти, приемащи хепарин. Препоръчва се изследването на плазмените нива за тези нарушения да се повторят 3 до 6 месеца след първоначалния тромботичен епизод, за да се избегнат фалшиво положителни резултати и ненужно продължителна антикоагулантна терапия. Изследването за тези нарушения се препоръчва след преустановяване на лечението с перорални антикоагуланти или хепарин за най-малко 2 седмици^[30,31].

Базираните на ДНК анализи изследвания за тромбофилия не се влияят от острите тромботични събития или използване на антикоагулантна и тромболитична терапия. Следователно, скринингът за тези генетични мутации може да се извърши надеждно по всяко време след тромботичното събитие^[30,31].

Към настоящия момент, спорно и неясно е лечението на пациент с исхемичен мозъчен инсулт, за който е установено, че има наследствена тромбофилия. В достъпната ни литература не установихме наличието на големи рандомизирани проучвания относно ефикасността на антикоагулантната терапия за превенция на инсулт при наличието на наследствена тромбофилия.

Общоприето е, че при повечето пациенти с исхемичен инсулт не трябва да се прилагат хепарин или хепарини с ниско молекулно тегло в острата фаза на инсулта поради възможността за хеморагична трансформация на инсулта. Пероралната антикоагулантна терапия не се препоръчва при асимптомните носители на факторите за тромбофилия. Ето защо, при инсулт,

когато се мисли, че е симптом на наследствена тромбофилия, може да се обмисли такава. ■

Книгопис:

1. Béjot Y, Delport B, Giroud M. Rising stroke incidence in young adults: more epidemiological evidence, more questions to be answered. *J Am Heart Assoc* 2016.
2. Ekker MS, Verhoeven JJ, Vaartjes I, et al. Stroke incidence in young adults according to age, subtype, sex, and time trends. *Neurology* 2019;92:2444-54.
3. Kissela BM, Khoury JC, Alwell K, et al. Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. *Neurology* 2012;79:1761-7.
4. Tibæk M, Dehendorf C, Jørgensen HS, et al. Increasing incidence of hospitalization for stroke and transient ischemic attack in young adults: a Registry Based study. *J Am Heart Assoc* 2016.
5. Zakai NA, McClure LA. Racial differences in venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2011; 9:1877-1882.
6. Jerrard-Dunne P, Evans A, McGovern R, Hajat C, Kaira L, Rudd AG, Wolfe CD, Markus HS. Ethnic differences in markers of thrombophilia: implications for the investigation of ischemic stroke in multiethnic populations: the South London Ethnicity and Stroke Study. *Stroke*. 2003; 34:1821-1826.
7. Huang Z, Tang W, Chen Q. Plasminogen activator inhibitor-1 polymorphism confers a genetic contribution to the risk of spontaneous abortion: an updated meta-analysis. *Reprod Sci*. 2017, 01, 1.
8. Grossmann R, Geisen U, Merali G, et al. Genetic risk factors in young-adults with cryptogenic ischemic cerebrovascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2002;13, 583-90.
9. Fay W, Parker A, Condry L. Human plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) deficiency: characterization of a large kindred with a null mutation in the PAI-1 gene. *Blood*. 1997, 07, 1, 90, 204-8. Hamsten A, Wiman B, de Faire U. Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1985, 313, 1557-1563.
10. Hamsten A, Eriksson P, Karpe F. Relationships of thrombosis and fibrinolysis to atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 1994, 5, 382-389.
11. Bang C, Park H, Ahn M. 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene and insertion/deletion polymorphism of the tissue-type plasminogen activator gene in atherothrombotic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2001, 11, 294-299.
12. Catto A, Carter A, Stickland M. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G promoter polymorphism and levels in subjects with cerebrovascular disease. *Thromb Haemost*. 1997, 77, 730-734.
13. Hindorf L, Schwartz S. The association of PAI-1 promoter 4G/5G insertion/deletion polymorphism with myocardial infarction and stroke in young women. *Cerebrovasc Risk*. 2002, 9, 131-137.
14. Hamsten A, Wiman B, de Faire U. Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1985, 313, 1557-1563.
15. Eriksson P, Nilsson L, Karpe F. Very-low-density lipoprotein response element in the promoter region of the human plasminogen activator inhibitor-1 gene implicated in the impaired fibrinolysis of hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998, 18, 20-26.
16. Colhoun H, McKeligue P, Davey S. Problems of reporting genetic associations with complex outcomes. *Lancet*. 2003, 361, 865-872.
17. Weber R, Goertler M, Benemann J, Diener HC, Weimar C; German Stroke Study Collaboration. Prognosis after cryptogenic cerebral ischemia in patients with coagulopathies. *Cerebrovasc Dis*. 2009; 28:611-617.
18. Amory CF, Levine SR, Brey RL, Gebregziabher M, Tuhms S, Tilley BC, Simpson AC, Sacco RL, Mohr JP; APASS-WARSS Collaborators. Antiphospholipid antibodies and recurrent thrombotic events: persistence and portfolio. *Cerebrovasc Dis*. 2015; 40:293-300.
19. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, Laskin C, Fortin P, Anderson D, Kearon C, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med*. 2003; 349:1133-1138.
20. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, Schinco P, Wisloff F, Musial J, Baido F, Berrettini M, Testa S, D'Angelo A, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost*. 2005; 3:848-853.
21. Okuma H, Kitagawa Y, Yasuda T, Tokuko K, Takagi S. Comparison between single antiplatelet therapy and combination of antiplatelet and anticoagulation therapy for secondary prevention in ischemic stroke patients with antiphospholipid syndrome. *Int J Med Sci*. 2009; 7:15-18.
22. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, Andreoli L, Tinazzi A, Cenci C, Prisco D, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2018; 132:1365-1371.
23. Lederle FA, Zylla D, MacDonald R, Will T.J. Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients and those with stroke: a background review.
24. Giardini A, Doni A, Formigari R, Bronzetti G, Prandtraller D, Bonvicini M, Palareti G, Guidetti D, Gaddi O, Picchio FM. Comparison of results of percutaneous closure of patent foramen ovale for paradoxical embolism in patients with versus without thrombophilia. *Am J Cardiol*. 2004; 94:1012-1016.
25. Gialeraki A, Valsami S, Pitaras T, Panayiotakopoulos G, Politou M. Oral contraceptives and HRT risk of thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018; 24:217-225.
26. James AH, Bushnell CD, Jamison MG, Myers ER. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol*. 2005; 106:509-516.
27. Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Semin Thromb Hemost*. 2003; 29:125-130.
28. Soriano D, Carp H, Seidman DS, Schiff E, Langvitz P, Meshiach S, Dulitzky M. Management and outcome of pregnancy in women with thrombophilic disorders and past cerebrovascular events. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002; 81:204-207.
29. McLean K, Cushman M. Venous thromboembolism and stroke in pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016; 2016:243-250.
30. Brenner BR, Nowak-Gottl U, Kosch A, Manco-Johnson M, Laposata M. Diagnostic studies for thrombophilia in women on hormonal therapy and during pregnancy, and in children. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2002;126(11):1296-1303.
31. Tripodi A, Mannucci PM. Laboratory investigation of thrombophilia. *Clinical Chemistry*. 2001;47(9):1597-1606.