

Antitrombotická profylaxe v těhotenství

M. Penka¹, P. Dulíček², T. Binder³

¹ Oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

² Oddělení klinické hematologie II. interní kliniky Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

³ Gynekologicko-porodnická klinika 2. lékařské fakulty UK a FN Motol Praha, přednosta doc. MUDr. Lukáš Rob, CSc.

Souhrn: Poruchy koagulace se svými projevy tromboembolické – především žilní – nemoci nebo krvácení hrají střídavě nejvýznamnější roli ve výskytu mateřské úmrtnosti. Pozornost se proto soustřeďuje v dnešní době na precizní diagnostiku a terapii všech možných stavů, které k nim vedou. Prvořadným cílem je předcházet vzniku zmíněných komplikací, úkolem jejich léčby je pak zvládnout je bez dalších následků. V současné době je v popředí řešení problematiky žilního tromboembolismu z pohledu závěrů 8. ACCP konference.

Klíčová slova: trombóza – embolie – gravidita – antitrombotická léčba – heparin

Antithrombotic prophylaxis during pregnancy

Summary: Coagulation disturbances with their symptoms of thromboembolic – especially venous – disease play the most important role in the incidence of maternal mortality. The attention is focused on precise diagnostic procedures and on the treatment of all the disorders generally accompanied by coagulopathies. First-degree step is prevention of above mentioned complications, and the aim of its treatment is prevention of longterm complication or consequences. Actually is VTE resolved under the condition of the recommendation of 8th ACCP Conference.

Key words: thrombosis – embolism – pregnancy – antithrombotic therapy – heparin

Výskyt tromboembolických komplikací je v těhotenství asi 10krát pravděpodobnější, než je průměrné riziko u netěhotných žen v reprodukčním věku [9]. Tromboembolická nemoc (TEN) je se svými 20% proti 17% všech úmrtí z důvodů krvácení nejčastější příčinou mateřské mortality [4]. Další údaje o výskytu TEN v těhotenství uvádí následující tab. 1.

I když se na výskytu tromboembolických příhod podílí řada příčin, které nacházíme i mimo těhotenství (obezita, imobilizace, dehydratace, cestování na velké vzdálenosti) [16], přidávají se i okolnosti pro těhotenství specifické (např. preeklampsie a pře-

devším samotný porod – spontánní či instrumentální). Nepřekvapí proto, je-li problematice trombotické diatézy, resp. tromboembolické nemoci v těhotenství, věnována velká pozornost a zajišťována odpovídající diagnostika a terapie spočívající především v antitrombotických opatřeních [2].

Cílem antitrombotických opatření v těhotenství je:

- zabránit progresi venózního tromboembolismu (VTE)
- zabránit recidivám VTE
- zabránit vzniku pozdních komplikací VTE:
 - posttrombotický syndrom
 - chronická žilní nedostatečnost

- předcházet VTE
- předcházet opakovaným ztrátám plodu (repeated fetal loss – RFL) a komplikacím těhotenství
- podílet se na programu řízení reprodukce

Role hematologa ve výše uvedeném naplnění cílů spočívá v:

- zajištění včasné a odpovídající laboratorní diagnostiky
- řízení léčby, především transfuzními přípravky (TP) a krevními deriváty (KD)
- konzultace indikace, načasování a provedení diagnostických a terapeutických postupů

Tab. 1. Výskyt VTE v souvislosti s těhotenstvím.

	No	%	%	%
J. G. Ray et al (1984–1994/1999) [15]	63 300		0,085	
R. B. Gherman et al (1978–1996/1999) [6]	268 525		0,06	
		těhotenství	šestinedělí	
J. G. Ray et al (1999) [15]	263		65,5	34,5
R. B. Gherman et al (1999) [6]	165		74,8	25,2
		I. trimestr	II. trimestr	III. trimestr
J. G. Ray (1999) [15]	758	21,9	33,7	47,6
J. S. Ginsberg (1992) [7]	60	21,7	46,7	31,7

- řešení neočekávaných okolností
- řešení individuálních odchylek

Diagnostické postupy spočívají v podrobném anamnestickém šetření, týkajícím se výskytu trombotických, ale i krvácivých projevů u rodičky, případně pokrevních příbuzných. Při objektivním vyšetření pátráme po tromboembolických projevech či následcích (varixy, chronická žilní insuficience, posttrombotický syndrom).

V rámci laboratorní diagnostiky provádíme vyšetření základního koagulačního profilu:

- počet krevních destiček – platelets – PLT
- protrombinový čas – PT
- aktivovaný parciální tromboplastinový čas – APTT
- fibrinogen – Fbg
- D-dimery – DD

Aktuální hyperkoagulaci posuzujeme dle hodnot tzv. hyperkoagulačních markerů:

- fibrinové monomery – FM, event. i cestou nepřímého vyšetření pomocí etanol-gelifikačního testu – EGT
- trombin-antitrombinové komplexy – TAT
- fibrinogen-fibrinové degradační produkty – FDP, nebo lépe DD

V případě odhalení hyperkoagulačního stavu, který není vysvětlován jen těhotenstvím samotným (zde dochází v rámci „přípravy“ k porodu k postupnému snížení inhibitorů koagulace – především proteinu S a zvyšování hodnot většiny faktorů plazmatického systému krevního srážení), provádíme vyšetření k odhalení vrozené či získané dispozice k trombóze – tzv. trombofilie. K vrozeným trombofilním stavům patří vrozené defekty inhibitorů krevního srážení – antitrombinu [12], proteinu C a proteinu S, dále tzv. trombofilní mutace (faktor V Leiden – FVL a mutace protrombinu – PT20210A), případně zvýšená aktivita faktoru VIII (FVIII), defekt FXII a zvýšená hodnota či polymorfismus plazminogen aktivátoru inhibi-

toru – PAI-1. Mezi získané trombofilní stavy počítáme vedle onemocnění provázené obvyklou vyšší aktivací koagulačních procesů (jako jsou stavy s bezprostředním ohrožením života – např. šokové stavy, sepse, otravy – ale i solidní nádory, zánětlivá onemocnění střeva apod.), především získané defekty inhibitorů koagulace, jak byly zmíněny i mezi vrozenými defekty, dále výskyt antifosfolipidových protilátek, resp. antifosfolipidový syndrom (APS) s pozitivitou tzv. lupus antikoagulancia (LA) či antikardiolipinových protilátek – ACLA, případně i anti-β2-glykoprotein I protilátek – a-β2-GP I [3], diseminovaná intravaskulární koagulace [14] a zavedená antikoagulační léčba matky z doby před otěhotněním [11].

V souvislosti s podchycením hyperkoagulačního stavu je pak nutné sledování rodičky buď po celé těhotenství s event. prekoncepčním vyšetřením při již známé dispozici, nebo od jejího zjištění, a to v intervalech nejméně 1krát měsíčně v rozsahu základního vyšetření krevního obrazu včetně stanovení počtu trombocytů, dále PT, APTT, Fbg, DD a AT.

Indikace podání antitrombotik

1. léčba žen na dlouhodobé antikoagulační terapii plánujících těhotenství
2. léčba VTE během těhotenství
3. prevence VTE během těhotenství
4. trombofilie a porodnické komplikace
5. mechanické chlopňové náhrady (profylaxe)
6. další indikace peripartální profylaxe TEN (viz níže)
7. puerperium

Síla doporučení indikace profylaxe (léčby) závisí na dosavadních poznatcích a jejich publikaci [10]:

- Stupeň doporučení:
 1. silné doporučení
 2. doporučení
- Podpora (důkazy pro doporučení):
 - A. vysoce kvalitní
 - B. kvalitní
 - C. nízké kvality

Z hlediska terapeutických možností jsou k dispozici následující alternativy:

- nefrakcionovaný heparin (UFH)
- nízkomolekulární hepariny (LMWH) a pentasacharidy (fondaparinux, idraparinux)
- alternativní možnosti – přímé inhibitory trombinu – hirudin (lepirudin, desirudin)
- perorální antikoagulancia:
 - „klasická“: kumarinového typu (warfarin) či
 - „nová“: přímé inhibitory trombinu (dabigatran), přímé inhibitory faktoru Xa (rivaroxaban)
- jiné terapeutické možnosti:
 - trombektomie
 - kavalní filtry
 - (fibrinolytické terapie)
 - další (nemedikamentózní, režimová aj. opatření)

Možnosti podávání heparinu

- Způsob aplikace – subkutánně, je možné jej však podat i intravenózně.
- Frekvence – v případě UFH 2–3krát denně, v případě LMWH 1–2krát denně.
- Dávkování – za preventivní dávku je považováno podání paušální doporučené dávky nebo dávky upravené dle tělesné hmotnosti s doporučením 100 IU LMWH (u UFH asi dvojnásobek) na kg tělesné hmotnosti a 24 hod z preventivních a 200 IU LMWH z léčebných důvodů.
- Kontrola účinku preventivní dávky heparinu není vždy nutná, ale provádí-li se, jsou doporučena cílová rozmezí pro profylaxi či léčbu tzv. anti-Xa aktivity.
- Délka podávání heparinu:
 - po dobu celého těhotenství
 - po dobu indikace dle okolností za sledování těhotné
 - po dobu do 6. a od 13. týdne gravidity a po peripartální období
 - v šestinedělí, není-li možno či je-li kontraindikována perorální antikoagulační léčba
- Kontraindikace podávání heparinu – HIT, alergie na heparin, těžký rozvrat koagulace bez konzultace či korekce.

- Antidotum heparinu (UFH či LMWH) je Protamin sulfát – 1 mg je adekvátní 1 mg (100 j) heparinu, po subkutánní dávce se podává poloviční množství protaminu, ale opakovaně.

Jednotlivé režimy podávání heparinu [9]:

- I. **miniheparinizace UFH** – 5 000 j s.c. po 12 hod
- II. **střednědávkový UFH** – subkutánní aplikace dvoudenních dávek dosahujících cílového nastavení anti-Xa aktuálně 0,1–0,3 IU/ml
- III. **adjustovaná dávka UFH** – subkutánní aplikace 2 denních dávek dosahujících cílového nastavení terapeutických hodnot APTT
- IV. **profylaktické dávkování LMWH** – dalteparin 5 000 j s.c. po 24 hod denně či enoxaparin 40 mg s.c. po 24 hod, nadroparin 0,3 ml s.c. po 24 hod (event. modifikace dávky zmíněných LMWH přepočtem na kg tělesné hmotnosti – 100 j/kg tělesné hmotnosti po 24 hod)
- V. **střednědávkový LMWH** – dalteparin 5 000 j s.c. po 12 hod denně či enoxaparin 40 mg s.c. po 12 hod, nadroparin 0,3 ml s.c. po 12 hod (event. modifikace dle tělesné hmotnosti – 100–150 j/kg tělesné hmotnosti po 24 hod).
- VI. **adjustovaná dávka či plná léčebná dávka LMWH** – dalteparin 200 j/kg tělesné hmotnosti za 24 hod, enoxaparin 100 j (1 mg)/kg tělesné hmotnosti za 12 hod, nadroparin 100 j/kg tělesné hmotnosti za 12 hod.

Aplikace dalších antitrombotik

Lepirudin (Refludan®) – přípravek je kontraindikován v těhotenství a v době kojení, zvažován by tedy neměl být ani v případě HIT, kdy naopak můžeme využít následující alternativu.

Fondaparinux (Arixtra®) – v profylaxi v dávce 2,5 mg s.c. 1krát denně, indikace: alergie na heparin, alternativní řešení HIT. Sledování anti-Xa aktivity kalibrované na použitý fondaparinux. Tento lék není doporučován v těhotenství, pokud to není nezbytné.

Nedoporučuje se podávat ani kojícím ženám.

Dabigatran (Pradaxa®) – 150 až 220 mg p.o. v 1 denní dávce denně. U těhotných, podobně jako v době kojení, však dabigatran doporučován, pokud je zbytlý, není.

Warfarin (Warfarin®, Lawarin®) je léčebnou alternativou, která se všeobecně považuje za kontraindikovanou v době mezi 6. a 12. týdnem gestace, tedy v době organogenezy pro svoje teratogenní účinky. Je však alternativou pro šestinedělí, kdy je nejvýznamnějším antikoagulačním lékem v daném období. Cílem podávání, které v naprosté většině navazuje na předchozí heparinizaci (nejčastěji LMWH), je nastavení terapeutického rozmezí laboratorní kontroly, tedy hodnot INR pohybujících se v rozmezí 2,0–2,5. Většinou se touto léčbou pokrývá šestinedělí, pokud není z jiných důvodů rozhodnuto jinak.

Kyselina acetylsalicylová – ASA (Anopyrin®, Aspirin®) – jedná se o antiagregační, resp. antitrombocytární léčbu, která je indikována u nemocných s tepennou okluzivní chorobou, dále u nemocných s APS či z jiných specifických důvodů. Vždy je třeba o této léčbě, zvláště pokud není indikována v souvislosti s těhotenstvím, vědět, neboť může přispívat ke krvácivým komplikacím. Její terapeutickou antiagregační dávkou je běžně 50–200 mg p.o. Takto zavedenou léčbu většinou nesledujeme laboratorní kontrolou za účelem nastavení dávky; pokud je třeba, máme možnost provést vyšetření PFA-100.

Jednotlivé výše zmíněné okruhy péče o těhotné zajišťujeme tedy následujícím způsobem [1,5]:

1. Léčba žen na dlouhodobé antikoagulační terapii plánujících těhotenství:
 - terapeutický UFH (III) nebo LMWH (VI)
 - otázka je, kdy započít „alternativní“ léčbu, jak ji dále vést, zda ji přerušovat
2. Léčba VTE během těhotenství:
 - terapeutický LMWH či UFH (1A) s následným (po asi 14 dnech) přechodem na profylaktickou dávku (1B)

- po ukončení těhotenství pokračovat v terapii 6 měsíců (2C)

- ukončení terapeutické heparinizace 24 hod před plánovaným porodem (1C)

3. Prevence VTE během těhotenství při:

a) při předcházejícím výskytu VTE:

– **jedna epizoda VTE při přechodné protrombotické dispozici:**

- sledování, peripartální LMWH (IV) či UFH (I) a poporodní PAK (1C). Poznámka: bylo-li příčinou vzniku VTE samotné těhotenství či orální kontracepce, pak
- antitrombotická profylaxe UFH (I) nebo LMWH (IV) od 20. gestačního týdne.

– **jedna idiopatická epizoda VTE bez zavedené dlouhodobé PAK:**

- profylaxe LMWH (IV) nebo UFH (I, II) od 20. gestačního týdne či jen sledování s peripartálním profylaktickým LMWH (V) a poporodním podáváním PAK (1C)

– **jedna epizoda VTE a klinicky závažná trombofilie či pozitivní rodinná anamnéza VTE bez zavedené dlouhodobé léčby PAK:**

- profylakticky LMWH (IV) nejpozději od 20. gestačního týdne a peripartálně střednědávkový LMWH (IV, V) či mini- až střednědávkový UFH (I, II) a poporodní podávání PAK (1C)

– **mnohočetná epizoda VTE a/nebo dlouhodobá léčba PAK:**

- adjustovaná léčba UFH (III) nebo LMWH (VI) s následnou poporodní léčbou PAK u všech pacientek, které prodělaly VTE (2C), elastické kompresní punčochy s výjimkou akutních stavů žilní trombózy

b) u rodičky s trombofilií a VTE spojené s těhotenstvím:

– **klinicky méně závažné trombofilní mutace (heterozygotní FVL či mutace PT20210A) bez předchozí epizody VTE:**

- sledování a aktivní profylaxe LMWH (II, III, IV, V) před předpokládaným termínem porodu (ukončený 38. gestačního týdne) a poporodní aplikace PAK (1C). CAVE: nutná nepřítomnost dalších tranzitorních trombofilních rizik

- **klinicky závažná dispozice** (vrozený defekt AT, PC, PS, nosičství trombofilní mutace v homozygotní formě, přítomnost APA nebo kombinace):
 - aktivní profylaxe po celou dobu gravidity (2C) a poporodní aplikace PAK (2C)

Trombofilie a porodnické komplikace

- Anamnéza těžké preeklampsie, HELLP syndromu, abrupce placenty, těžké formy IUGR nebo jinak nevysvětlitelná intrauterinní úmrtí plodu při prokázaném nosičství některé z forem trombofilních mutací + rekurentní aborty (více než 3) – do 8. gestačního týdne antiagregační terapie acetylsalicylovou kyselinou (anopyrin 100 mg) a od 8. gestačního týdne profylaktická dávka LMWH.
- Anamnéza těžké preeklampsie, HELLP syndromu, abrupce placenty, těžké formy IUGR nebo jinak nevysvětlitelná intrauterinní úmrtí plodu – prekoncepční screening na trombofilní stavy. Častější sledování stavu plodu „in utero“ pomocí UZ technik – od 30. gestačního týdne po 3 týdnech. Při pozitivě screeningu antiagregační léčba od počátku těhotenství LMWH od 20. gestačního týdne v profylaktické nebo střední dávce dle individuálního posouzení.
- APA a anamnéza 2 nebo více časných potratů (do 10. týdne těhotenství) – ASA (100 mg denně) od počátku gravidity a od 12. týdne profylaktické dávky LMWH + mini- nebo střednědávkový UFH (I, II) nebo profylaktický LMWH (IV) (1A).
- APA s výskytem pozdních těhotenských ztrát či komplikací profylaxe LMWH v terapeutických dávkách [6] od 20. gestačního týdne (1B).
- APA s anamnézou VTE mající dlouhodobou léčbu PAK jsou na adjustovaných dávkách LMWH (VI) nebo UFH (III) + ASA s výhledem dlouhodobé antikoagulační léčby.
- APA bez dosud prodělané VTE nebo ztráty plodu – ASA (100 mg) od počátku gravidity a dle dalšího průběhu klinického a případně laboratorního nálezu event. přecházíme na miniheparinizaci UFH(I), profylaxi LMWH (IV) (2C).
- Systémové onemocnění (lupus erythematosus) – ASA do 12. gestačního týdne (1B), pak přechod na LMWH v profylaktických dávkách do 8. týdne po porodu (postpartálně možno PAK), kombinace s kortikoidy dle individuálních dispozic a event. konzultací s ošetřujícími lékaři (revmatolog, hematolog apod.). Při vysoké aktivitě onemocnění (vysoké titry APA) je k dispozici možnost podání IVIG.

Mechanické chlopňové náhrady (profylaxe)

- Adjustované dávky LMWH (VI) rozděleně ve 2 denních dávkách** po dobu celého těhotenství (1C) s nastavením anti-Xa aktivity 1,0–1,2 IU/ml (2C).
- Agresivní adjustované dávky UFH (3)** s nastavením zvýšení APTT do terapeutického rozmezí dle použité reagentie (1C).
- UFH (III) či LMWH (VI) do 13. týdne** těhotenství, kdy se těhotná převede na **warfarin** a **od 34. gestačního týdne zpět na UFH či LMWH (1C)**.

Ve všech uvedených případech je po porodu indikována léčba PAK. U žen vysokého rizika VTE je v některých případech doporučováno i současné podávání ASA (2C).

Peripartální profylaxe TEN je dále indikována v následujících případech:

- iterativní císařský řez (2C)
- velké porodní poranění měkkých tkání (větší krevní ztráta – nad 500 ml, rozsah ošetření apod.)

- věk nad 35 let
- obezita (BMI nad 29)
- imobilizace pacientky nad 72 hod
- varixy DK, vulvy

Poznámka: 3–5denní aplikace profylaktické dávky LMWH či UFH po porodu – 5denní dávka je nutná při převodu na warfarin. Zajištění preskripce LMWH v případě, že bude podáván v rámci ambulantní péče ošetřujícím či další péči poskytujícím lékařem.

Puerperium

V puerperiu je indikována antitrombotická prevence, pokud nebyla např. zavedena u nemocných během těhotenství u žen:

- s věkem vyšším než 35 let
- po císařském řezu (zvláště jedná-li se o urgentní výkon)
- u chirurgického vaginálního porodu
- u obézních žen s BMI > 30 kg/m²
- u 4. porodu a výše
- u porodu trvajícího déle než 12 hod
- u žen se značnými varixy
- u předchozí preeklampsie
- u paraparézy dolních končetin
- u imobilizace trvající déle než 4 dny
- při výskytu souběžné infekce
- za současného pánevního nebo břišních chirurgického zákroku
- za komplikovaných okolností jiné léčby

Každé doporučení je zasvěceným vořítkem, nikoliv příkazem, a je možno se jím ve většině případů nechat vést. Není však nezbytné se jím řídit ve všech situacích, pokud se jedná o vědomé a o argumenty opřené odchýlení od doporučovaných opatření. Zdůvodnění odchýlných kroků pak musí být součástí dokumentace vedené o pacientce, aby se tak mohly všechny okolnosti kvalifikovaně na základě dokumentace patřičně vysvětlit.

Literatura

1. Bates SM, Greer IA, Pabinger I et al. Venous thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: American College of Chest Physicians

Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). Chest 2008; 133: 844S–886S.

2. Binder T. Prevence trombembolické nemoci v těhotenství. Komentář. Gynekologie po promoci 2005; 1: 8–11.
3. Buliková A, Crha I. Antifosfolipidové protilátky a antifosfolipidový syndrom v porodnictví. Prakt Gyn 2004; 1: 6–10.
4. Chang J, Elam Evans LD, Berg CJ et al: Pregnancy-related mortality surveillance: United States, 1991–1999. MMWR Surveill Summ 2003; 52: 1–88.
5. Dulíček P, Penka M, Binder T et al. Návrh antitrombotické profylaxe a péče o trombofilní stavy v gynekologii a porodnictví. Vnitř Lék 2006; 52 (S1): 58–40.
6. Gherman RB, Goodwin TM, Leung B. Incidence, clinical characteristics, and Timing of objectively diagnose venous thrombembolism during pregnancy. Obstet Gynecol 1999; 94: 730–734.
7. Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Johnston M et al. Relationship of antiphospholipid antibodies to pregnancy loss in patients with systemic lupus erythematosus: a Gross-sectional study. Blood 1992; 80: 975–980.
8. Ginsberg JS, Greer IA, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. Chest 2001; 119 (Suppl 1): 122S–131S.
9. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: Maternal and fetal issues. Lancet 1999; 353: 1258–1265.
10. Hirsh J. Guidelines for Antithrombotic Therapy. 8th ed. Hamilton: BC Decker Inc. 2008: 1–180.
11. Janků K, Penka M. Gravidita při trvalé antikoagulační léčbě. Kardio 1988; 14: 46–51.
12. Janků K, Penka M. Hyperkoagulační syndrom v těhotenství na podkladě defektu antitrombinu III. Čs gynek 1990; 55: 657–659.
13. Kvasnička J. Trombofilie a trombotické stavy v klinické praxi. Praha: Grada Publishing 2003: 13–299.
14. Penka M, Buliková A, Matýšková M et al. Diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC). Praha: Grada Avicenum 2003: 9–231.
15. Ray JG, Chan WS. Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: a meta-analysis of the period of risk and leg of presentation. Obstet Gynecol Surv 1999; 54: 254–271.
16. Wídimský J, Malý J et al. Akutní plicní embolie a žilní trombóza. Praha Triton 2002, 7–303.

prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

www.fnbrno.cz

e-mail: m.penka@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 5. 2. 2009

www.praktickagynekologie.cz