

DOPORUČENÉ POSTUPY ANTITROMBOTICKÉHO ZAJIŠTĚNÍ TĚHOTNÝCH PODLE RIZIKA TROMBEMBOLICKÉ NEMOCI (TEN)

M. Penka, T. Binder, Dulíček P.

Sekce perinatální medicíny ČGPS ČLS JEP

1. Léčba žen na dlouhodobé antikoagulační terapii plánujících těhotenství

1.1 – prekoncepčně přechod z perorálního kumarinu (PAK) – warfarinu na terapeutické dávky nefrakcionovaného heparinu (UFH) nebo nízkomolekulárního heparinu (LMWH)

1.2 – v případě neplánované koncepce je pro plod bezpečné, pokud se přejde z PAK na UFH nebo LMWH nejpozději do 6. gestačního týdne

2. Léčba VTE během těhotenství

2.1 – terapeutické dávky LMWH či UFH s následným (po cca 14 dnech) přechodem na profylaktickou dávku.

3. Prevence VTE během těhotenství

3.1 Předcházející VTE a těhotenství

3.1.1. Jedna epizoda VTE při přechodné protrombotické dispozici – laboratorní kontroly hemokoagulačních parametrů, případně CUS, peripartálně profylaktické dávky LMWH či UFH, po celé šestinedělí pokračovat v profylaktické dávce LMWH. Možný je i přechod na PAK.

3.1.2 – bylo-li příčinou vzniku VTE samotné těhotenství či orální kontracepce je doporučeno zahájit antitrombotickou profylaxi UFH nebo LMWH již v průběhu těhotenství, nejpozději od jeho druhé poloviny.

3.1.3 – u idiopatické příčiny VTE je doporučeno postupovat jako v případech 3.1.2. Jako nepodkročitelné minimum je přípustné v těchto případech těhotnou laboratorně kontrolovat a zahájit profylaxi LMWH či UFH peripartálně a po porodu pokračovat po celou dobu šestinedělí. Přechod na PAK je možný.

3.1.4 – jedna epizoda VTE spojená s klinicky závažnou trombofilií či pozitivní rodinnou anamnézou VTE bez zavedené dlouhodobé léčby PAK je doporučeno podávat profylakticky LMWH (4) nejpozději od začátku druhé poloviny těhotenství, peripartálně je doporučeno zvýšit dávku na střednědávkový LMWH či mini- až střednědávkový UFH, po celé šestinedělí pokračujeme v profylaktické dávce LMWH. Poporodní přechod na PAK je možný.

3.1.5 – mnohočetná epizoda VTE a/nebo dlouhodobá léčba PAK – po celou dobu těhotenství adjustovaná léčba UFH nebo LMWH s následnou dlouhodobou poporodní léčbou PAK.

Poznámka: U všech pacientek, které prodělaly VTE, je doporučeno nosit elastické kompresní punčochy s výjimkou akutních stavů žilní trombózy. Toto opatření se vztahuje i na období vlastního porodu a šestinedělí.

3.2. Trombofilie a VTE spojené s těhotenstvím

3.2.1. – klinicky méně závažné trombofilní mutace (heterozygotní FV [Leiden] či heterozygotní FII-20210A [protrombin]) bez předchozí epizody VTE – laboratorní kontroly hemokoagulačních parametrů v průběhu těhotenství a aktivní profylaxe LMWH před předpokládaným termínem porodu (po ukončeném 38. g. t.) a pokračování v profylaxi LMWH po celou dobu šestinedělí. Přejít na poporodní aplikaci PAK je možný. CAVE: v případě přítomnosti dalších tranzitorních rizik je nutné zvážit zahájení aktivní profylaxe VTE dříve v průběhu těhotenství

3.2.2 – u pacientek s vrozeným defektem antitrombinu III (AT III), proteinu C (PC), proteinu S (PS), nosičstvím trombofilní mutace v homozygotní formě nebo nosičství kombinace mutací, přítomností antifosfolipidového syndromu (APA – viz dále) – aktivní profylaxe LMWH po celou dobu gravidity a po celou dobu šestinedělí. Poporodní přechod na PAK je možný.

3.2.3. – nosičství mutace metyltetrahydrofolát reduktázy (MTHFR) pokud není spojeno s hyperhomocysteinémií není z hemokogulačního hlediska považováno za významné. V průběhu těhotenství postačí suplementace těhotné kyselinou listovou v dávce 5 mg/denně.

4. Mechanické chlopenní náhrady (profylaxe)

Tyto vysoce rizikové pacientky jsou předány do péče kardiologických poraden perinatologických center.

Podáváme:

- a) Adjustované dávky LMWH rozděleně ve dvou denních dávkách po dobu celého těhotenství s nastavením anti-Xa aktivity 1,0–1,2 IU/ml nebo
- b) Agresivní adjustované dávky UFH s nastavením zvýšení APTT do terapeutického rozmezí dle použité reagentie
- c) U mechanické chlopenní náhrady v mitrální pozici – terapeutické dávky UFH či LMWH do 13. týdne těhotenství, kdy se těhotná převede na warfarin a od 34. g. t. zpět na terapeutické dávky UFH či LMWH.

Ve všech uvedených případech je po porodu indikována léčba PAK.

5. Trombofilie a porodnické komplikace

5.1.1 – prokázané nosičství některé z forem trombofilních mutací spojené s habituálním potracením (více než tři) – do 6.–8. t. grav. antiagregační terapie acetylsalicylovou kyselinou (anopyrin 100 mg) a poté přechod na profylaktické dávky LMWH, alternativně – profylaktické dávky LMWH od prekoncepčního období.

5.2.2 – anamnéza těžké preeklampsie, HELLP syndromu, abrupce placenty, těžké formy IUGR nebo jinak nevysvětlitelná intrauterinní úmrtí plodu – prekoncepční skrínink na trombofilní stavy. Při pozitivitě skríninku – LMWH od počátku druhé poloviny těhotenství v profylaktické dávce. Častější sledování stavu plodu in utero pomocí UZ technik – od 30. g. t. po 3 týdnech.

5.2.3.

- a) APA a anamnéza dvou nebo více časných potratů (do 10. týdne těhotenství) – ASA (100 mg denně) od počátku gravidity a od 12. týdne profylaktické dávky LMWH
- b) APA s výskytem pozdních těhotenských ztrát či pozdních těhotenských komplikací – profylaxe LMWH v adjustovaných dávkách od druhé poloviny těhotenství.
- c) APA a historií VTE mající dlouhodobou léčbu PAK – během těhotenství profylaxe v adjustovaných dávkách LMWH nebo UFH + ASA (do 34. gestačního týdne) s výhledem dlouhodobé poporodní antikoagulační léčby.
- d) 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 profylaxi LMWH
- e) systémové onemocnění (lupus erythematosus) – ASA do 12. t. grav., pak přechod na LMWH v profylaktických dávkách do 8. týdne po porodu (postpartálně možný přechod na PAK). Kombinace s kortikoidy – dle známek aktivity onemocnění po konzultaci s ošetřujícími lékaři (revmatolog, hematolog apod.). Při vysoké aktivitě onemocnění (vysoké titry protilátek) je k dispozici možnost podání IVIG.

6. Peripartální profylaxe TEN je dále indikována:

- iterativní císařský řez
- větší porodní poranění měkkých tkání (komplikace císařského řezu, forcepsu, velká krevní ztráta)
- 4. a každý další porod
- věk nad 35 let
- obezita (BMI nad 29)
- imobilizace pacientky nad 72 hod.
- varixy DK, vulvy
- abrupce placenty
- HELLP syndrom, těžká preeklampsie
- porod mrtvého plodu
- mezioborové indikace (kardiální, neurologické, hematologické atd.) 3–5denní aplikace profylaktické dávky LMWH či UFH po porodu – 5denní dávka je nutná při převodu na warfarin

7. Důležitá upozornění

7.1 Účinnost dávky LMWH posuzujeme podle aktivity antiXa, stanovované po 4 hod. po aplikaci LMWH.

7.2 Účinnost dávky UFH posuzujeme podle dosaženého prodloužení času APTT.

7.1 Podávání heparinů přerušujeme tak, že poslední dávka je aplikována 8 hodin před porodem, opětovná aplikace je možná 3 hodiny po porodu.

7.2 Je nutné zajištění preskripce LMWH v případě, že bude podáván v rámci ambulantní péče ošetřujícím či další péči poskytujícím lékařem.

8. Způsoby heparinizace nefrakcionovaným (UFH) a nízkomolekulárním (LMWH) heparinem podle doporučení

7. konference ACCP

1. miniheparinizace UFH – 5000 j. s. c. a 12 hod.
2. střednědávkovaný UFH – subkutánní aplikace dvou denních dávek dosahujících cílového nastavení terapeutických hodnot aPTT
3. adjustovaná (terapeutická) dávka UFH – subkutánní aplikace dvou denních dávek dosahujících cílového nastavení terapeutických hodnot aPTT
4. dávkování LMWH – dalteparin (Fragmin) 5 000 j. s. c. a 24 hod. denně či enoxaparine (Clexane) 40 mg s. c. a 24 hod., nadroparine (Fraxiparine) 0,3 ml s. c. a 24 hod. (event. modifikace dávky zmíněných LMWH přepočtem na kg tělesné hmotnosti – 100 j./kg těl. hmotnosti a 24 hod.) – dosahující cílové aktivity antiXa aktivity 0,1–0,3 IU/ml
5. střednědávkovaný LMWH – dalteparin 5 000 j. s. c. a 12 hod. denně či enoxaparine 40 mg s. c. a 12, nadroparine 0,3 ml s. c. a 12 hod. (event. modifikace dle tělesné hmotnosti – 100–150 j./kg těl. hm. a 24 hod.)
6. adjustovaná dávka, či plná léčebná dávka LMWH – dalteparine 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.

9. Vysvětlivky

UFH	– nefrakcionovaný heparin
LMWH	– nízkomolekulární heparin
PAK	– perorální kumarin (warfarin)
ASA	– kyselina acetylosalicylová
IVIG	– i.v. imunoglobulin
APA	– antifosfolipidový syndrom
VTE	– hluboká žilní trombóza
CUS	– dopplerovská ultrasonografie hlubokého žilního systému

10. Literatura

1. Bates S. M., Greer A.A., Hirsh J., Ginsberg J.S.: Use of Antithrombotic Agents During Pregnancy. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest, 2004; 126: 627 – 644

2. Greer I., Nelson-Piercy C: Low-molecular-weight heparins for thrombopro-phylaxis and treatment of venous thrombembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. Review article. *Blood*, 2005; 106: 401 –407
3. Hirsh J.: Antithrombotic therapy during Pregnancy. Guidelines for Antithrombotick Therapy – Fifth Edition. BC Decker Inc, Hamilton, London, 2005, 90–94
4. Klamroth R., Gottstein S., Essers E., Fischer J., Joschko K., Landgraf H. Low molecular weight heparin in pregnancy – influence on birth weight and duration of pregnancy in women with thrombophilia. *Thromb Haemost.* Vol.5(8)2007;Supl.
5. Martinelli I. T., Battaglioli T, . De Stefano V., Tormene D., et al. (Gruppo Italiano Trombophilia):The risk of first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium in double heterozygotes for factor V Leiden and prothrombin. *G20210A J Thromb Haemost* Vol 6(3) 2007;494–498
6. Andersen AS , Berthelsen JG, Bergholt T. : Venous thromboembolism in pregnancy: prophylaxis and treatment with low molecular weight heparin. *Acta Obst Gyn Scan* Vol 89(1)2010;15–21
7. Penka M, Duliček P, Binder T. Thrombophylic prophylaxis during pregnancy. *Vnitřní Lék.* 2009 Mar; 55(3):211–5