

UNIWEŚYTET JAGIELLOŃSKI COLLEGIUM MEDICUM
WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY

UL. MEDYCZNA 9

30-688 KRAKÓW

Elżbieta Wojsław

mgr farmacji

**PROFILAKTYKA
PRZECIWZAKRZEPOWA ZA POMOCĄ
HEPARYN U KOBIET W CIĄŻY**

Praca pogładowa

W RAMACH SPECJALIZACJI

Z FARMACJI APTECZNEJ

Opiekun:

mgr farmacji Agnieszka Dacko

Kraków 2021

SPIS TREŚCI

1. WSTĘP

1.1. Zmiany zachodzące w organizmie kobiety ciężarnej

2. Rodzaj leków przeciwzakrzepowych stosowanych w okresie ciąży

3. Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

4. Mechanizm zwiększonego ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w czasie ciąży

5. Profilaktyka przeciwzakrzepowa za pomocą heparyny u kobiet w ciąży.

6. Małopłytkowość wywoływana przez heparynę

7. Praktyczne podejście do stratyfikacji ryzyka i postępowania w czasie ciąży

8. Kobiety z żyłną chorobą zakrzepowo-zatorową w wywiadzie otrzymujące przewlekłe leczenie przeciwzakrzepowe

9. Kobiety z żyłną chorobą zakrzepowo-zatorową w wywiadzie nieotrzymujące przewlekłe leczenie przeciwzakrzepowe

10. Kobiety bez żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

11. Podsumowanie

1. WSTĘP

1.1. Zmiany zachodzące w organizmie kobiety ciężarnej

Ciąża jest to szczególny okres w życiu kobiety. Przez dziewięć miesięcy trwania ciąży w organizmie kobiety zachodzą liczne zmiany, które uzależnione są od wzrostu i rozwoju płodu. Zmiany dotyczą również losów leku w organizmie, czyli jego wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i eliminacji, dlatego też znane do tej pory schematy leczenia osoby dorosłej nie mogą być wdrażane u kobiety ciężarnej.

Przed wprowadzeniem leku na rynek musi on przejść rygorystyczne badania pod kątem toksyczności, bezpieczeństwa i skuteczności. Aby zbadać wpływ działania leku na matkę i dziecko, należałoby przeprowadzić badania kliniczne na kobietach w ciąży, co ze względów etycznych, kulturowych lub praktycznych jest niemożliwe. Głównym powodem jest trudność w podjęciu decyzji o podawaniu leku kobiecie ciężarnej, nie mając pewności czy nie wpłynie on negatywnie na rozwijający się płód. Dane o wpływie leków na rozrodczość oraz przebieg pochodzą z badań *in vitro* w hodowlach komórkowych oraz *in vivo* na zwierzętach. Należy mieć na uwadze, że badania dotyczące zwierząt nie oddają w pełni tego, jak konkretny lek wpływa na ludzki płód.

Według obowiązujących zasad podawania leków u kobiet w ciąży ich stosowanie jest uzasadnione, gdy korzyści przewyższają ryzyko.

W tabeli przedstawiam najistotniejsze zmiany fizjologiczne w organizmie kobiety ciężarnej.[1].

Układ organizmu	Zmiany zachodzące w ciąży
Układ sercowo-naczyniowy	<ul style="list-style-type: none">• Zwiększenie objętości łożyska naczyniowego• Zwiększenie minutowego wyrzutu serca- wzrost częstości uderzeń serca, zwiększona objętość wyrzutowa serca-> zwiększony dopływ krwi do macicy i gruczołów piersiowych[2,3],• Spadek ciśnienia tętniczego krwi w wyniku obniżenia obwodowego oporu naczyniowego• Wzrost żylnego ciśnienia krwi w kończynach dolnych-> może prowadzić do obrzęku kończyn dolnych oraz powstawania żylaków
Układ hematologiczny	<ul style="list-style-type: none">• Wzrost objętości krwi o ok.40-50%, wzrost obj. osocza• Przyrost bezwzględnej masy erytrocytów• Spadek hemoglobiny i hematokrytu Wzrost

	leukocytozy (granulocytów, neutrofilii)
Układ oddechowy	<ul style="list-style-type: none"> • Obrzęk śluzówki nosa i gardła • Uniesienie przepony-> zmniejszenie całkowitej pojemności płuc • Zwiększenie ilości oddechów i pojemności oddechowej-> wzrost wentylacji pęcherzykowej, pęcherzykowego PO₂ i spadek PCO₂-> ułatwienie wymiany gazowej przez łożysko[4]
Układ moczowy	<ul style="list-style-type: none"> • Zwiększenie unaczynienia, przyrost podścieliska, poszerzenie układu kielichowo-miedniczkowego-> zwiększenie objętości nerek[4] • Uniesienie pęcherza moczowego i przekrwienie jego ścian • Zwiększenie przepływu krwi przez nerki (1200 ml/min) • Wzrost filtracji kłębuszkowej-> obniżenie osoczonego poziomu kreatyniny, mocznika • Zwiększanie wydalania wapnia, glukozy z moczem, • Reabsorpcja zwrotna sodu i wody w kanalikach nerkowych • Wzrost pH moczu
Układ pokarmowy	<ul style="list-style-type: none"> • Spowolnienie perystaltyki i czasu opróżniania żołądka • Zmniejszenie napięcia zwieracza przełyku[5] • Zmiana pH żołądka • Zmniejszenie wydzielania enzymów trawiennych • Wzrost poziomu białek produkowanych przez wątrobę- fibrynogen, transferyna, białka wiążące kortykosterydy, sterydy płciowe, hormony tarczycy • Zastój żółci spowodowane wysokim poziomem estrogenów [4]
Zmiany endokrynologiczne (Układ gruczołów dokrewnych)	<p>TARCZYCA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zwiększone zużycie jodu, wzrost białek wiążących tyrozynę, zwiększony nerkowy klirens jodu, zwiększony wychwyty przez tarczycę -> zwiększona produkcja hormonów tarczycy, powiększenie gruczołu tarczowego, wzrasta stosunek T₃/T₄[6],
	<p>GRUCZOŁY NADNERCZOWE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wysoka produkcja hormonów steroidowych • Kora nadnerczy- wzrost poziomu wolnego kortyzolu i rytmu jego wydzielania, wzrost białek wiążących kortykosteroidy, wzrost CRH (corticotropin releasing hormone), wzrost poziomu aldosteronu[7]

	PRZYSADKA <ul style="list-style-type: none"> • Rozrost komórek laktotropowych-> zwiększenie produkcji prolaktyny
	PRZYTARCZYCE Wzrost wydzielania PTH, wzrost wchłaniania Ca

Ze względu na zmiany czynności narządów kobiety w różnych okresach ciąży oraz bezpośredni wpływ na płód stosowanie leków w tym czasie wymaga szczególnej ostrożności. Zarówno lekarz ordynujący leki jak i farmaceuta, do którego zgłasza się pacjentka w ciąży musi wziąć pod uwagę zasadność stosowania konkretnego leku w tym szczególnym stanie fizjologicznym. Jeżeli chodzi o ryzyko stosowania leków w okresie ciąży lekarze, farmaceuci ale również pacjenci dowiadują się najczęściej z ulotki lub informacji fachowej tylko tyle, że dany lek jest niewskazany, albo może być zastosowany jedynie w określonych przypadkach po konsultacji z lekarzem. Taka informacja nie jest zbyt przydatna i sprawia, że farmaceuta zazwyczaj odsyła pacjentkę do lekarza lub pacjentka bez konsultacji na wszelki wypadek powstrzymuje się od przyjęcia koniecznego dla niej leku. Aby unikać takich sytuacji wiedza na temat przyjmowania leków w ciąży musi opierać się na wiarygodnych źródłach i badaniach, których w dalszym ciągu jest zbyt mało.

2. Rodzaj leków przeciwzakrzepowych stosowanych w okresie ciąży:

Wyróżniamy dwie główne grupy doustnych leków przeciwkrzepliowych:

- antagoniści witaminy K (acenokumarol, warfaryna) – tańsze, stosowane od bardzo dawna, wymagają monitorowania przez pacjenta wskaźnika INR (badanie z krwi wykonywane średnio co 4 tygodnie),

- nowe doustne leki przeciwkrzepliwe (dabigatran, rywaroksaban, apiksaban) – droższe, nie wymagają kontroli INR.

- leki stosowane podskórnie (heparyny drobnocząsteczkowe, fondaparynuks) oraz dożylnie (np. heparyny niefrakcjonowane).

Leki różnią się mechanizmem, czasem działania, wywoływaniem działań niepożądanych. Wskazania i przeciwwskazania do zażywania konkretnych leków ustalane są indywidualnie biorąc pod uwagę sytuację i choroby współistniejące pacjenta.

3. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (venous thromboembolism, VTE),

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa obejmująca zakrzepicę żył głębokich i zatorowość płucną, jest jednym z najczęstszych poważnych powikłań związanych z ciążą. Jest to obecnie jedna z głównych przyczyn chorobowości i umieralności matczynej w krajach rozwiniętych[8]

W ciągu ostatnich dwóch dekad uzyskano wiele nowych informacji na temat związku żylny choroby zakrzepowo-zatorowej z nabytymi i dziedzicznymi trombofiliami, a także innymi schorzeniami związanymi z dużym ryzykiem, co zwiększyło złożoność decyzji dotyczących profilaktyki przeciwzakrzepowej.

Opublikowano też uaktualnione wytyczne dotyczące prewencji i leczenia VTE w czasie ciąży, które zostały wydane przez Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG), American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) oraz American College of Chest Physicians (ACCP).[9-11] Celem niniejszego przeglądu jest omówienie, u których pacjentek dochodzi do klinicznie istotnego wzrostu ryzyka VTE, które wymagają profilaktyki przeciwzakrzepowej oraz jakie postępowanie jest uzasadnione w poszczególnych podgrupach pacjentek.

4. Mechanizm zwiększonego ryzyka żylny choroby zakrzepowo-zatorowej w czasie ciąży

Ciąża i okres poporodowy wiążą się ze zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia VTE, a zapadalność ocenia się na 0,61-1,72 na 1000 porodów.[12-13]

U kobiet w ciąży i połogu ryzyko wystąpienia VTE jest więc blisko 4-5 razy większe niż u nieciążarnych kobiet w tym samym wieku.[14] Mimo że w poszczególnych badaniach uzyskiwano nieco odmienne proporcje, w przybliżeniu tyle samo incydentów jawnej klinicznie VTE związanej z ciążą rozpoznaje się przed porodem, co w okresie poporodowym.[13] Częstość występowania VTE w przeliczeniu na jednostkę czasu (na przykład na tydzień)

może być jednak nawet 5 razy większa w okresie poporodowym niż przed porodem.[14]

Ciąża zwiększa ryzyko VTE częściowo dlatego, że w tym okresie występują wszystkie trzy składowe triady Virchowa: zastój krwi, uszkodzenie naczyń oraz nadkrzepliwość.[12] Zwiększenie ciśnienia wewnątrzbrzusznego i ucisk żyły głównej dolnej przez powiększającą się macicę prowadzą do zmniejszenia prędkości przepływu krwi oraz wzrostu ciśnienia w żyłach kończyn dolnych. Zwiększenie stężenia progesteronu w krwiobiegu, wraz z miejscowym wytwarzaniem prostacykliny i tlenu azotu, prowadzi do wzrostu pojemności żył głębokich.[15] Te zmiany wywołują względny zastój żylny, który zwiększa się wraz z wiekiem ciąży i na ogół jest bardziej nasilony w lewej niż w prawej kończynie dolnej[16-18] Poszerzenie żył wiąże się również z uszkodzeniem śródbłonna oraz zmianami prozakrzepowymi w śródbłonku, które w pewnym stopniu mogą utrzymywać się nawet przez 6 tygodni po porodzie.[18-19]

Do uszkodzenia śródbłonna może również dochodzić podczas porodów operacyjnych lub wspomaganych, bądź też w związku z takimi sytuacjami, jak stan przedrzucawkowy, który wiąże się z aktywacją śródbłonna naczyńowego.[19]

Prozakrzepowe zmiany w układzie hemostazy występują również w ciąży prawidłowej. Aktywność większości czynników krzepnięcia zwiększa się, a stężenie niektórych czynników przeciwkrzepliwych zmniejsza, podobnie jak aktywność fibrynolityczna.

Ze względu na te fizjologiczne zmiany zapadalność na VTE w nieselekcjonowanej populacji kobiet w wieku rozrodczym zwiększa się z około 1 na 10 000 rocznie wśród kobiet niebędących w ciąży do około 1 na 1000 rocznie podczas trwania ciąży oraz w okresie poporodowym.

U kobiet w ciąży i połogu ryzyko wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych jest około 4-5 razy większe niż u kobiet nieciążarnych w tym samym wieku

Podejście do leczenia powinno uwzględniać wywiad dotyczący uprzednio przebytej żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych lub rozpoznanej trombofili, choroby współistniejące, wiek, wskaźnik masy ciała, liczbę wcześniejszych ciąż, stosowanie metod wspomagania rozrodu, a także wywiad rodzinny.

Heparyna niefrakcjonowana (UFH), ani heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH) nie przechodzą przez łożysko, heparyna jest zatem lekiem przeciwkrzepliwym z wyboru w celu zapobiegania VTE podczas ciąży. Przeprowadzono niewiele bezpośrednich porównań skuteczności UFH i LMWH w profilaktyce przeciwzakrzepowej podczas ciąży. LMWH stały się jednak preferowanymi lekami i w najnowszych wytycznych RCOG i ACCP zalecane niż UFH ze względu na korzystny profil farmakokinetyczny i bezpieczeństwo.

Wyniki dużych prób klinicznych przeprowadzonych w populacjach innych niż populacja ciężarnych wskazują, że LMWH są co najmniej równie skuteczne jak UFH.[9,11]

5. ROZPOCZYNIANIE PROFILAKTYKI PRZECIWKZRZEPOWEJ ZA POMOCĄ HEPARYN U KOBIET W CIĄŻY

U ciężarnych z grupy ryzyka VTE profilaktykę przeciwzakrzepową za pomocą heparyn należy rozpoczynać w tak wczesnym okresie ciąży, jak to jest praktycznie możliwe.

U kobiet, które nie otrzymywały leczenia przeciwzakrzepowego przed zajściem w ciążę, podawanie heparyny należy rozpocząć wtedy, kiedy tylko wykazany zostanie prawidłowy wzrost stężenia ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG) lub w badaniu ultrasonograficznym wykryje się wczesną ciążę wewnątrzmaciczną.

Kobiety otrzymujące warfarynę lub inne doustne leki przeciwzakrzepowe, które próbują zajść w ciążę, wymagają częstego monitorowania za pomocą czułych testów do oznaczania hCG w celu wczesnego wykrycia ciąży. Jedną z takich strategii polega na przesiewowym wykrywaniu ciąży na podstawie oznaczeń obecności hCG wykonywanych w 25-27 dniu cyklu. Kiedy stwierdzi się bardzo wczesną ciążę, należy przerwać podawanie warfaryny i rozpocząć podawanie heparyny, idealnie przed upływem 6 tygodni ciąży w celu uniknięcia ryzyka poronienia i embriopatii warfarynowej. Rozsądne jest również ustalenie w tym samym czasie, czy ciąża jest prawidłowa (przez wykazanie odpowiednio zwiększającego się stężenia hCG lub potwierdzenie wczesnej ciąży wewnątrzmacicznej).

Nie zaleca się przechodzenia na podawanie LMWH w okresie prób zajścia w ciążę, chociaż w wytycznych ACCP dopuszczono możliwość, że niektóre kobiety mogą wybrać przerwanie podawania antagonistów witaminy K już przed zapłodnieniem, w celu zminimalizowania potencjalnych zagrożeń dla wczesnej ciąży.

6. MAŁOPLYTKOWOŚĆ WYWOŁYWANA PRZEZ HEPARYNĘ

Część występowania małopłytkowości wywoływanej przez heparynę (heparin-induced thrombocytopenia, HIT) u ciężarnych otrzymujących UFH jest nieznana, ale wiadomo, że bezwzględne ryzyko u innych osób niż ciężarne wynosi 2,6%, w porównaniu z zaledwie 0,2% wśród pacjentów otrzymujących LMWH.[23]

HIT jest chorobą immunologiczną spowodowaną idiosynkratycznym wytwarzaniem przeciwciał klasy IgG, które rozpoznają epitopy kompleksów czynnika płytkowego 4 z heparyną. Kompleksy te wchodzi w interakcje z płytkami, zwiększając ich eliminację, aktywację oraz uwalnianie mikrocząstek o działaniu prozakrzepowym. W rezultacie dochodzi do wytwarzania trombiny i stanu prozakrzepowego pomimo zużywania płytek oraz małopłytkowości.[24]

Do serokonwersji typowo dochodzi po 5-10 dniach, co zbiega się z początkowym zmniejszeniem liczby płytek, po którym następuje dalsze zmniejszanie ich liczby aż do wartości definiujących małopłytkowość, stwierdzaną zwykle po 7-14 dniach.[25]

HIT należy podejrzewać u pacjentek, u których po ekspozycji na heparynę liczba płytek zmniejszyła się o 30-50% w sytuacji, w której nie stwierdza się innej przyczyny małopłytkowości, takiej jak idiopatyczna plamica małopłytkowa lub zespół HELLP – hemoliza, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych i małopłytkowość (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets).

W wytycznych ACCP dotyczących rozpoznawania i leczenia HIT zaleca się kontrolowanie liczby płytek co 2-3 dni w ciągu 4-14 dni od rozpoczęcia podawania UFH u chorych, u których ryzyko HIT jest większe niż 1%.[24]

Do pacjentek położniczych należących do tej kategorii zalicza się głównie kobiety po zabiegu operacyjnym, które otrzymują od ponad 3 dni profilaktyczne lub terapeutyczne dawki UFH (ryzyko 1-5%).[24]

HIT o szybkim początku może wystąpić w ciągu 24h u pacjentek, które otrzymywały heparynę w czasie poprzedzających 100 dni, a zwłaszcza w ciągu poprzedzającego miesiąca. U pacjentek, które niedawno otrzymywały heparynę, eksperci zalecają skontrolowanie liczby płytek przed leczeniem oraz po 24 h od jego rozpoczęcia.[9,24]

TABELA 4

Schematy profilaktyki przeciwzakrzepowej za pomocą heparyn drobnocząsteczkowych (LMWH) podskórnie

LMWH w dawce profilaktycznej (w zależności od masy ciała)

Masa ciała (kg)	Enoksaparyna	Dalteparyna	Tiraparodyna
<50	20 mg/24 h	2500 j./24 h	350 j./24 h
50-90	40 mg/24 h	5000 j./24 h	450 j./24 h
91-130	60 mg/24 h*	7500 j./24 h*	700 j./24 h
131-170	80 mg/24 h*	10 000 j./24 h*	900 j./24 h
> 170	0,6 mg/kg/24 h*	75 j./kg/24 h*	750 j./24 h

LMWH w dawce pośredniej

	Enoksaparyna	Dalteparyna	Tiraparodyna
	40 mg co 12 h	5000 j. co 12 h	450 j. co 12 h

LMWH w indywidualnie dobieranej dawce

Dawkowanie raz na dobę	1,5 mg/kg (po porodzie)	200 j./kg	170 j./kg
Dawkowanie co 12 h	1 mg/kg co 12 h	100 j./kg co 12 h	–

7. Praktyczne podejście do stratyfikacji ryzyka i postępowania w czasie ciąży

Jeżeli chodzi o decyzje dotyczące profilaktyki przeciwzakrzepowej, zalecane jest następujące postępowanie:

1. Należy ustalić, czy u pacjentki wystąpiła wcześniej VTE, a także, czy otrzymuje przewlekłe leczenie przeciwzakrzepowe.
2. Pacjentki, które nie otrzymują przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego, należy przypisać do jednej z dwóch grup:
 - a) te, które przebyły dwa lub więcej epizodów VTE
 - b) te, które wcześniej przebyły tylko jeden epizod VTE
3. U pacjentek nieotrzymujących przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego, u których wcześniej stwierdzono tylko jeden epizod VTE, należy ustalić, czy wystąpił on:
 - a) bez działania czynnika prowokującego
 - b) w związku z leczeniem estrogenami lub ciążą
 - c) w związku z przemijającym czynnikiem ryzyka (takim jak uraz lub operacja ortopedyczna).

Jeżeli VTE wystąpiła w związku z przemijającym czynnikiem ryzyka, należy przeprowadzić dalszą ocenę w poszukiwaniu dodatkowych czynników ryzyka VTE.

4. Jeżeli pacjentka nie przeżyła w przeszłości VTE (dotyczy to większości pacjentek), należy ustalić, czy nie występują u niej ważne kliniczne czynniki ryzyka, które powinny być rozważane w danym momencie lub w chwili porodu (tab. 1 i 2).

TABELA 1

Uprzednio występujące czynniki ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (VTE) u kobiet

Czynnik ryzyka	Skorygowany OR (95% PU) wystąpienia VTE	Uwagi
Wcześniejsza VTE	24,8 (17,1-36,0)	
Trombofilia		Trombofilie związane z dużym ryzykiem wystąpienia VTE
Dziedziczna		
▪ Niedobór antytrombiny	4,7 (1,3-17,0)	
▪ Czynniki V Leiden		
– Postać homozygotyczna	34,4 (9,9-120,1)	
– Postać heterozygotyczna	8,3 (5,4-12,7)	
▪ Mutacja G20210A protrombiny		
– Postać homozygotyczna	26,4 (1,2-559,3)	
– Postać heterozygotyczna	6,8 (2,5-18,8)	
▪ Heterozygotyczna kombinacja czynnika V Leiden/mutacji G20210A protrombiny	NA	Trombofilie związane z małym ryzykiem wystąpienia VTE
▪ Niedobór białka C	4,8 (2,2-10,6)	
▪ Niedobór białka S	3,2 (1,5-6,9)	
Nabyta	NA	
▪ Obecny antykoagulant tarczycy		
▪ Utrzymujące się umiarkowane lub duże miano przeciwciał przeciwko kardiolinie lub b2-glikoproteinie typu I		
Choroby współistniejące		
▪ Choroba serca u matki	7,1 (6,2-8,3)	
▪ Zespół antyfosfolipidowy	NA	
▪ Toczeń rumieniowaty układowy	8,7 (5,8-13,0)	
▪ Zespół nerczycowy (białkomocz >3 g/24 h)	NA	
▪ Niedokrwistość sierpowatokrwińkowa	6,7 (4,4-10,1)	
▪ Porażenie kończyn dolnych	NA	
▪ Dożylne przyjmowanie narkotyków	NA	
Otyłość (BMI >30 kg/m ²)	5,3 (2,1-13,5)	Przed lub we wczesnym okresie życia
Wiek >35 lat	1,3 (1,0-1,7)	
Żyłaki	2,4 (1,04-5,4)	Objawowe, powyżej kolana lub w kończynie
VTE w wywiadzie rodzinnym	NA	VTE u krewnego pierwszego stopnia

TABELA 2

Położnicze lub inne nowe czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) u kobiet

Czynnik ryzyka	Skorygowany OR (95% PU) wystąpienia VTE	Uwagi
Nieplanowy zabieg chirurgiczny podczas ciąży lub potłogu <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chirurgia ogólna (np. apendektomia) ▪ Cięcia cesarskie wykonywane w trybie nagłym 	NA 2,7 (1,8-4,1)	
Unieruchomienie (≥1 tydzień ścisłego unieruchomienia w łóżku)	7,7 (3,2-19,0)	W pr. więks
Krwotok w okresie okołoporodowym z utratą ≥1000 ml krwi skojarzony z operacją	12,0 (3,9-36,9)	
Przetoczenie krwi	7,6 (6,2-9,4)	
Zakażenie po porodzie <ul style="list-style-type: none"> ▪ Po porodzie drogami natury ▪ Po cięciu cesarskim 	20,2 (6,4-63,5) 6,2 (2,4-16,2)	
Planowe niepowiktane cięcia cesarskie	1,3 (0,7-2,2)	
Krwotok w okresie okołoporodowym z utratą ≥1000 ml krwi	4,1 (2,3-7,3)	
Ciąża wielopłodowa	4,2 (1,8-9,7)	
Zespół hiperstymulacji jajników	NA	Ciężk
Niepowściągliwe wymioty ciężarnych z odwodnieniem	NA	
Zahamowanie wzrostu płodu	3,8 (1,4-10,2)	
Stan przedrzucawkowy	3,1 (1,8-5,3)	

8. KOBIETY Z ŻYLNĄ CHOROBA ZAKRZEPOWO-ZATOROWĄ W WYWIADZIE OTRZYMUJĄCE PRZEWLEKŁE LECZENIE PRZECIWKZRZEPOWE

U kobiet z VTE w wywiadzie, które otrzymują przewlekłe leczenie przeciwzakrzepowe, na ogół albo występuje nawracająca VTE (dwa lub więcej wcześniejszych epizodów VTE), albo stwierdzono pojedynczy incydent VTE, który wiązał się z rozległą zakrzepicą lub uszkodzeniem naczyń pozostałym po jej wystąpieniu, bądź był spowodowany trombofilią związaną z dużym ryzykiem (tab. 1). Typowo takie pacjentki były już oceniane przez lekarza, który ustalił ryzyko nawrotu VTE jako wystarczająco duże, aby uzasadniało przewlekłe leczenie przeciwzakrzepowe, zwykle warfaryną. Wybór sposobu postępowania w okresie przed porodem oraz po porodzie jest w takich przypadkach prosty: podawanie heparyny w indywidualnie dobieranej dawce (terapeutycznej) podczas ciąży, a po porodzie powrót do przewlekłego doustnego leczenia przeciwzakrzepowego.[9-11]

9. KOBIETY Z ŻYLNĄ CHOROBAĄ ZAKRZEPOWOPOROWĄ W WYWIADZIE NIEOTRZYMUJĄCE PRZEWEKŁĘGO LECZENIA PRZECIWZAKRZEPOWOPOROWEGO

Niektóre kobiety, które wcześniej przeżyły dwa lub więcej epizodów VTE, nie otrzymują przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego, co może wynikać z ich profilu ryzyka oraz innych względów medycznych. Zgodnie z obecnymi wytycznymi są one kandydatkami do podawania w czasie ciąży heparyny w dawce profilaktycznej, pośredniej lub dobieranej indywidualnie, w zależności od oceny łącznego ryzyka.[9-11] Po porodzie leczenie należy kontynuować przez 6 tygodni albo stosując ten sam schemat podawania heparyny w dawce pośredniej lub dobieranej indywidualnie, albo profilaktykę przeciwzakrzepową za pomocą warfaryny w dawce powodującej zwiększenie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) czasu protrombinowego do 2,0-3,0.[10,11]. Większość kobiet, które wcześniej przeżyły tylko jeden incydent VTE, nie otrzymuje przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego. Pacjentki z tej grupy, u których VTE była wywołana czynnikiem nieznanym albo związana z leczeniem estrogenami bądź ciążą, powinny otrzymywać podczas ciąży heparynę w dawce profilaktycznej lub pośredniej, a przez 6 tygodni po porodzie należy kontynuować u nich podawanie heparyny według podobnego schematu lub zastosować profilaktykę przeciwzakrzepową za pomocą warfaryny w dawce powodującej zwiększenie INR do 2,0-3,0.[9-11] U kobiet z tylko jednym wcześniejszym incydem VTE związanym z przemijającym czynnikiem ryzyka, który już nie występuje, należy dokładniej oceniać inne czynniki ryzyka, aby określić właściwe postępowanie przed oraz po porodzie (tab. 1 i 2).

U kobiet bez dodatkowych czynników ryzyka, a także tych, u których jedynym czynnikiem ryzyka jest trombofilia związana z małym ryzykiem (taka jak heterozygotyczna mutacja Leiden genu czynnika V lub mutacja G20120A genu protrombiny), ryzyko nawrotu VTE uważa się za stosunkowo małe i podczas ciąży wystarczający jest nadzór kliniczny. Oczywiście należy je informować o objawach podmiotowych i przedmiotowych VTE oraz metodach stosowanych w celu zmniejszenia ryzyka. Należy również brać pod uwagę całość obrazu klinicznego (w tym takie czynniki, jak wskaźnik masy ciała [BMI], wiek matki oraz unieruchomienie w łóżku). Konieczna jest natomiast profilaktyka przeciwzakrzepowa przez 6 tygodni po porodzie albo za pomocą heparyny w dawce profilaktycznej lub pośredniej, albo warfaryny w dawce powodującej

zwiększenie INR do 2,0-3,0, nawet u kobiet, które przed porodem nie wymagały podawania heparyny

10. KOBIETY BEZ ŻYLNEJ CHOROBY ZAKRZEPOWO-ZATOROWEJ W WYWIADZIE

U większości pacjentek położniczych nie stwierdza się VTE w wywiadzie. Coraz częściej zdarza się jednak, że niektóre z nich trafiają pod opiekę położnika po wcześniejszej diagnostyce w kierunku nabytych lub dziedzicznych trombofilii, prowadzonej ze względu na niepłodność lub wielokrotne straty ciąży.

Dwie najczęściej występujące dziedziczne trombofilie, tj. heterozygotyczne postaci mutacji Leiden genu czynnika V i mutacji G20120A genu protrombiny, zostały jednak ocenione w prospektywnych badaniach obserwacyjnych, w których nie stwierdzono, aby stwarzały klinicznie istotne ryzyko VTE u poza tym zdrowych ciężarnych bez zakrzepicy w wywiadzie.[27-28] Prawdopodobnie biorąc to pod uwagę, w wytycznych ACOG stwierdzono, że kobiety z heterozygotycznymi postaciami trombofilii związanych z małym ryzykiem, takich jak mutacja Leiden genu czynnika V i mutacja G20120A genu protrombiny (nawet te, u których wcześniej wystąpił jeden incydent VTE, ale uznano, że nie wymagają przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego) można przed porodem tylko monitorować, obejmując je nadzorem klinicznym, lub też prowadzić u nich profilaktykę przeciwzakrzepową, zależnie od tego, na co wskazuje indywidualna ocena ryzyka.[10]

Niedobory białek C i S nie zostały zbadane w taki sam sposób głównie dlatego, że występują rzadziej. Mimo to eksperci uważają, że u kobiet bez objawów z niedoborem białka C lub S również można nie stosować profilaktyki przeciwzakrzepowej przed porodem, jeśli indywidualna ocena wskazuje, że ryzyko w przypadku takiego postępowania jest możliwe do zaakceptowania. [21] Trombofilie związane z dużym ryzykiem, takie jak niedobór antytrombiny, homozygotyczne postaci mutacji Leiden genu czynnika V i mutacji G20120A genu pro-trombiny oraz jednoczesne występowanie heterozygotycznych postaci mutacji Leiden genu czynnika V i mutacji G20120A genu protrombiny występują rzadko, ale większość ekspertów uważa, że stwarzają one duże ryzyko zakrzepicy w czasie ciąży, nawet u pacjentek, u których nigdy wcześniej nie wystąpiła VTE. W związku z tym w wytycznych ACOG zaleca się w takich przypadkach profilaktykę heparyną podczas ciąży oraz leczenie przeciwzakrzepowe po porodzie, nawet jeśli w wywiadzie nie ma przebytej VTE.[10] W wytycznych

ACCP zaleca się podawanie heparyny w dawce profilaktycznej lub pośredniej podczas ciąży oraz po porodzie u pacjentek z obciążonym wywiadem rodzinnym, ale dopuszcza się też obserwację kliniczną bez stosowania heparyny przed porodem u pacjentek bez obciążonego wywiadu rodzinnego (włącznie z kobietami z niedoborem antytrombiny lub jednoczesnym występowaniem heterozygotycznych postaci mutacji Leiden genu czynnika V i mutacji G20120A genu protrombiny).[11]

Niektóre kobiety z niedoborem antytrombiny mogą wymagać podawania w czasie ciąży lub po porodzie koncentratu antytrombiny.[9] W obecnych wytycznych dotyczących prewencji VTE wzywa się również do odpowiedniego uwzględniania całości obrazu klinicznego, nawet u kobiet bez VTE w wywiadzie. W wytycznych ACOG i ACCP nie zamieszczono szczegółowych wskazówek odnoszących się bezpośrednio do tej kwestii, natomiast w publikacji RCOG stwierdzono, że u kobiet z trzema lub więcej uprzednio występującymi czynnikami ryzyka wymienionymi w tabeli 1 ryzyko VTE jest na tyle zwiększone, że należy rozważyć profilaktyczne podawanie heparyny przed porodem.[9] Na przykład wieloródka (kobieta, która dotychczas rodziła trzy bądź więcej razy) w wieku 35 lat lub starsza, u której BMI przekracza 30 kg/m², jest kandydatką do profilaktyki przeciwzakrzepowej przed porodem. U kobiet, u których stosuje się wspomaganie rozrodu i rozwija ciężki zespół hiperstymulacji jajników, w najnowszych wytycznych ACCP zalecono profilaktyczne podawanie heparyny przez 3 miesiące po ustąpieniu tego zespołu.[11] W wytycznych RCOG zaproponowano rozważenie profilaktycznego podawania heparyny przez 7 dni po porodzie u wszystkich kobiet z dowolnymi dwoma lub więcej czynnikami ryzyka utrzymującymi się w momencie porodu, a także u kobiet, u których pojedynczym czynnikiem ryzyka jest BMI powyżej 40 kg/m² lub cięcie cesarskie wykonywane w trybie nagłym. W wytycznych RCOG stwierdzono również, że u każdej kobiety z utrzymującymi się czynnikami ryzyka należy rozważyć przedłużoną profilaktykę do 6 tygodni po porodzie lub do czasu ustąpienia dodatkowych czynników ryzyka.[9] W wytycznych ACCP przyjęto nieco odmienne podejście do stratyfikacji ryzyka po porodzie, koncentrując się na cięciu cesarskim oraz charakteryzując czynniki ryzyka jako główne lub mniejsze (tab. 5).[11] U kobiet z jednym głównym lub dwoma mniejszymi czynnikami ryzyka, u których wykonano cięcie cesarskie, zalecono profilaktykę przeciwzakrzepową za pomocą metod mechanicznych (pończochy elastyczne lub przerywany ucisk pneumatyczny) bądź heparyny „w czasie pobytu pacjentki w szpitalu po porodzie”. [11] U pacjentek z wieloma czynnikami ryzyka w

wytycznych ACCP zaproponowano łączenie metody mechanicznej z profilaktycznym podawaniem heparyny. Warto zauważyć, że ACOG zaleca rozpoczynanie stosowania urządzeń do przerywanego ucisku pneumatycznego przed cięciem cesarskim u wszystkich kobiet, które nie otrzymują jeszcze profilaktyki przeciwzakrzepowej.[10] U pacjentek z utrzymującymi się czynnikami ryzyka należy rozważyć przedłużenie profilaktyki przeciwzakrzepowej do 6 tygodni po porodzie.

TABELA 5

Czynniki ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) po porodzie

Główne czynniki ryzyka^a

Unieruchomienie (≥1 tydzień ścisłego leżenia w łóżku)

Krwotok w okresie okołoporodowym z utratą ≥1000 ml krwi i operacją

Przebyta VTE

Stan przedrzucawkowy z zahamowaniem wzrostu płodu

Trombofilia

- Niedobór antytrombiny
- Mutacja Leiden genu czynnika V (homozygotyczna/heterozygotyczna)
- Mutacja G20210A genu protrombiny (homozygotyczna/heterozygotyczna)

Choroby internistyczne

- Toczeń rumieniowaty układowy
- Choroba serca
- Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa

Przetoczenie krwi

Zakażenie po porodzie

Mniejsze czynniki ryzyka^b

BMI > 30 kg/m²

Ciąża wielopłodowa

Krwotok w okresie okołoporodowym z utratą >100 ml krwi

Palenie tytoniu (> 10 papierosów na dobę)

Zahamowanie wzrostu płodu (<25 centyla)

Trombofilia

11. Podsumowanie

Sama ciąża jest czynnikiem ryzyka VTE, a podejmując decyzje dotyczące profilaktyki przeciwzakrzepowej, trzeba uwzględnić wywiad dotyczący wcześniejszego występowania VTE, w tym liczby i przyczyn wcześniejszych incydentów, stosowanie przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego, a także dodatkowe czynniki ryzyka, takie jak trombofilie oraz powikłania ciąży.

Ciąża zwiększa ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej ze względu na jednoczesne występowanie zastoju krwi, uszkodzenia naczyń oraz nadkrzepliwości.

Najważniejszymi uprzednio występującymi czynnikami ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży są: wcześniejsza żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, rozpoznana trombofilia oraz niektóre choroby współistniejące.

U kobiet po jednym przebyłym incydencie żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, u których występował przemijający czynnik ryzyka, aktualnie nieobecny, wskazana jest dokładna ocena w poszukiwaniu innych czynników ryzyka.

W obecnych wytycznych dotyczących prewencji żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej akcentuje się odpowiednią ocenę całego obrazu klinicznego, nawet u kobiet bez żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej w wywiadzie.

5. PIŚMIENNICTWO

1. Rytlewski K. Physiological maternal changes during pregnancy and their consequence in GP-practice. *Przegląd Lekarski* 2008/65/4.
2. Robson S., Hunter S., Boys R. Serial study of factors influencing changes in cardiac output during human pregnancy. *Am. J. Physiol.* 1989, 256,
3. Hunter S., Robson S. Adaptation of the Maternal heart in pregnancy. *Br. Heart J.* 1992, 68, 540.
4. Gerbasi F., Bottoms S., Farag A., Increased intravascular coagulation associated with pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 1990, 75, 385
5. Miller A.D. Central mechanisms of vomiting. *Dig. Dis. Sci.* 1999, 44
6. Krzyczkowska-Sendrakowska D. Choroby tarczycy a ciąża. Wybrane zagadnienia Intensywnego Nadzoru Położniczego. *Przegl. Lek.* 2001
7. Goland R., Jozak S., Conwell I. Placental corticotropin-releasing hormone and hypercortisolism of pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994, 171, 128
8. Chang J, Elam-Evans LD, Berg CJ, et al. Pregnancy-related mortality surveillance—United States, 1991-1999. *MMWR Surveill Summ.* 2003;52(SS-2):1-8.
9. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Thrombosis and Embolism During Pregnancy and the Puerperium. Green-top guideline no. 37a. London: RCOG; 2009:1-35.
10. James A; Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice Bulletin no. 123: thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2011;118(3):718- 729
11. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO; American College of Chest Physicians. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141(2 suppl):e691S–e736S
12. Gherman RB, Goodwin TM, Leung B, Byrne JD, Hethumumi R, Montoro M. Incidence, clinical characteristics, and timing of objectively diagnosed venous thromboembolism during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1999;94(5 pt 1):730-734.
13. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(5):1311-1315.

14. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med.* 2005;143(10):697-706.
15. Lockwood CJ, Silver RM. Coagulation disorders in pregnancy. In: Creasy RK, Resnik R, Iams JD, Lockwood CJ, Moore TR, eds. *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice.* 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2009:829.
16. Rabhi Y, Charras-Arthapignet C, Gris JC, et al. Lower limb vein enlargement and spontaneous blood flow echogenicity are normal sonographic findings during pregnancy. *J Clin Ultrasound.* 2000;28(8):407-413.1
17. Macklon NS, Greer IA, Bowman AW. An ultrasound study of gestational and postural changes in the deep venous system of the leg in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104(2):191-197.
18. Macklon NS, Greer IA. The deep venous system in the puerperium: an ultrasound study. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104(2):198-200.
19. Rousseau A, Favier R, Van Dreden P. Elevated circulating soluble thrombomodulin activity, tissue factor activity and circulating procoagulant phospholipids: new and useful markers for pre-eclampsia? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;146(1):46-49.
20. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. *J Thromb Haemost.* 2008;6(6):905-912.
21. Lockwood C, Wendel G; Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice bulletin no. 124. Inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2011;118(3):730-740.
22. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsch 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;133(6 suppl):844S—886S.
23. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecularweight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood.* 2005;106(8):2710-2715.
24. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, et al; American College of Chest Physicians. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141(2 suppl):e495S-e530S.
25. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM; American College of Chest Physicians. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed.). *Chest.* 2008;133(6 Suppl): 340S-380S. Erratum in: *Chest.* 2011;139(5):1261.
26. Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al; Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol.* 2006;132(2):171-196.
27. McColl MD, Ellison J, Reid F, Tait RC, Walker ID, Greer IA. Prothrombin 20210 G→A, MTHFR C677T mutations in women with venous thromboembolism associated with pregnancy. *BJOG.* 2000;107(4):565-569.
28. Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, et al; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstet Gynecol.* 2005;106(3):517-524

W pracy wykorzystano również stronę:

