

Antitrombotické zajištění žen v průběhu těhotenství, za porodu a v šestinedělí:

část A – ambulantní péče

Konsensus České společnosti pro trombózu a hemostázu ČLS JEP

České gynekologické a porodnické společnosti ČLS JEP

České angiologické společnosti ČLS JEP

E. Drbohlavová (1), J. Gumulec (2), A. Buliková (3), P. Dulíček (4), J. Hirmerová (5), R. Malý (6)

(1) Oddělení klinické hematologie KNL a.s.

(2) Klinika hematonekologie FNO a LF OU

(3) Oddělení klinické hematologie FN Brno a LF MU v Brně

(4) IV. interní hematologická klinika FN HK

(5) II. interní klinika FN Plzeň a LK UK Plzeň

(6) I. interní kardiologická klinika FN HK

Hodnocení rizika VTE

Důležitým rizikovým faktorem je RA a OA prodělané VTE (v OA se ptáme i na prodělanou trombózu povrchových žil – povrchovou tromboflebitidu). Stran pozitivní RA posuzujeme I. linii příbuzných a ptáme se, za jakých okolností VTE vznikla a v kolika letech věku. Pokud gravidní žena již anamnesticky prodělala VTE, pak je riziko u idiopatické a hormonálně dependentní VTE významně vyšší než u provokované a hormonálně nezávislé VTE.

Známa trombofilie zvyšuje riziko VTE v graviditě, rozlišujeme je na:

- Vysoce rizikové trombofilie: FV Leiden homozygot, FII protrombin homozygot, kombinovaný trombofilní stav heterozygot FV Leiden a FII protrombin, deficit proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu, APS jasně naplňující diagnostická kritéria
- Středně rizikové trombofilie: FV Leiden heterozygot, FII protrombin heterozygot

Dále vysoké riziko představuje průkaz LA, kombinace APA, středně vysoký a vysoký titr APA, APS provázející SLE.

Preferenčně jsou v profylaxi VTE během gravidity podávány LMWH (fondaparinux je alternativa při kontraindikaci LMWH), u žen s APS v kombinaci s ASA.

Vždy je potřeba zhodnotit riziko hemoragických komplikací tromboprofylaxe.

V prevenci VTE v graviditě lze užít též kompresní punčochy (buď samostatně u žen neindikovaných k farmakologické profylaxi LMWH či s kontraindikací LMWH nebo punčochy užít v kombinaci s LMWH u žen s vyšším rizikem VTE), nejlépe ve spolupráci s angiologem.

LMWH – nepřechází přes placentární bariéru (v průběhu těhotenství bezpečné), riziko rozvoje osteopenie u LMWH je nízké

- užít v šestinedělí, během kojení

ASA – u pacientek s antifosfolipidovými protilátkami, u nemocných s tepennou okluzivní chorobou dávka běžně v graviditě 100mg/den

- lze užívat prekoncepčně i po celou dobu gravidity, vysadit ve 34.-36. týdnu pro riziko krvácení peripartálně
- užití v rámci prevence preeklampsie v dávce 150 mg/den večer, nasadit před 16. týdnem a vysadit mezi 34.-36. týdnem (studie ASPRE), indikuje gynekolog

Warfarin – kontraindikován během těhotenství, vyjma těhotných s umělými chlopněmi (12.-36. týden gravidity relativně bezpečné pro užívání warfarinu), 6.-12. týden riziko kumarinové embryopatie (poruchy vývoje kostry), po 36. týdnu riziko retroplacentárního krvácení a nitrolebního krvácení u dítěte během porodu

- nutné vysadit warfarin nejpozději do 6. týdne gravidity, pokud se gravidita zjistí později, doporučit genetické vyšetření
- nepřechází do mateřského mléka jeho podávání nepředstavuje kontraindikaci kojení

DOACs – kontraindikace v graviditě a při kojení

Které gravidní ženy sledovat a kým?

- 1) s vysoce rizikovou trombofilií (bez ohledu na OA prodělané VTE) a/nebo s krvácivými projevy – hematologem a gynekologem
- 2) ženy s myeloproliferativním onemocněním – hematologem
- 3) asymptomatické gravidní ženy s pozitivní RA VTE v první linii – gynekologem
- 4) ženy s OA VTE – gynekologem a angiologem /internistou / kardiologem
- 5) ženy s náhradou chlopně – kardiologem
- 6) asymptomatické ženy se středně rizikovou trombofilií a negativní OA VTE bez dalších RF – gynekologem

Podrobněji jednotlivé situace:

- a) U žen s jednou epizodou VTE spojenou s přechodnou vyvolávající příčinou, nesouvisející s jiným těhotenstvím či s užíváním HAK, nejsou-li přidatné rizikové faktory-sledování během těhotenství, postpartální profylaxe na 6 týdnů – *sleduje gynekolog a angiolog / internista / kardiolog (3,4,7,8)*
- b) Byla-li příčina VTE HAK či samotné těhotenství či vznikla idiopaticky, pak profylaktická dávka LMWH od začátku gravidity do konce šestinedělí, posuzujeme individuálně dle dalších rizikových faktorů, zahájení lze posunout mezi 20.-28. týden gravidity – *sleduje gynekolog a angiolog / internista / kardiolog (3,4,7,8)*
- c) U žen s jednou epizodou VTE a prokázanou trombofilií či jasně pozitivní RA VTE bez dlouhodobé antikoagulace – profylaktická dávka LMWH od začátku gravidity do konce šestinedělí, posuzujeme individuálně dle dalších rizikových faktorů, zahájení lze posunout mezi 20.-28. týden gravidity – *sleduje gynekolog, angiolog / internista / kardiolog a hematolog (3,4,7,8)*
- d) U asymptomatických nosiček středně rizikové trombofilní mutace není doporučováno zajištění během gravidity ani po porodu, ale vždy ho zvažujeme při nakupení dalších rizikových faktorů či pozitivní RA – *sleduje gynekolog a hematolog (4,7,8)*
- e) U asymptomatických nosiček vysoce rizikové trombofilní mutace je zahajována profylaxe od začátku gravidity bez ohledu na RA – *sleduje gynekolog a hematolog (3,4,7,8)*

(body a–e viz **Graf č.1**)

- f) U žen se zavedenou dlouhodobou antikoagulační léčbou záleží na indikaci, pro kterou ji užívají – *sleduje indikující lékař – gynekolog, angiolog / internista / kardiolog a hematolog*
 - terapeutická až intermediární dávka LMWH (dle indikace antikoagulace) po celou dobu těhotenství
 - v šestinedělí LMWH, pak převod zpět na antikoagulační léčbu, kterou žena používala před graviditou, pokud není kontraindikace při kojení
 (2,7,12)
- g) Ženy s OA AT užívající profylakticky ASA mají v léčbě pokračovat během gravidity až do 34.-36. gestačního týdne gravidity a znovuzahájení po porodu, pokud splňují indikace k peripartálnímu zajištění LMWH, pak překleneme obvykle standardní profylaktickou dávku – *sleduje gynekolog, kardiolog / neurolog a hematolog*
 (1)
- h) U žen s deficitem antitrombinu a OA VTE nebo bez OA VTE s kombinací rizikových faktorů je v situacích s vystupňovaným rizikem VTE (např. kolem operací, OHSS nebo porodu a postpartálně) vedle adekvátní dávky LMWH doporučována substituce antitrombinu – *sleduje gynekolog a hematolog*
 (1,3)
- i) Ženy s komplikacemi v graviditě (RPL, pozdní ztráty plodu, preeklampsie, HELLP, IUGR, abrupce placenty) není indikován trombofilní screening vyjma APS, dle dostupných studií podávání ASA či LMWH nezvyšuje počet narozených dětí ať už s či bez průkazu trombofilie (ALIFE2 study) – *sleduje gynekolog a hematolog*
 (1,5)

Léčba VTE během gravidity

- terapeutické dávky LMWH (v případě krvácení lze snížit na intermediární dávku LMWH, pokud nutno úplné vynechání dávky zvážit ve spolupráci s intervenčním radiologem a/nebo angiologem zavedení kaválního filtru)
- po porodu pokračovat s warfarinem po dobu šestinedělí a kojení (minimální celková délka 3 měsíce, individuálně déle)
- zavedení kaválního filtru je indikováno, pokud VTE (akutní proximální hluboká žilní trombóza nebo akutní plicní embolie) vznikne v intervalu 2-3 týdnů do plánovaného termínu porodu, avšak k těhotným přistupujeme individuálně po domluvě s intervenčním radiologem a angiologem, důležité je včasné vynětí filtru do 14-21 dní po porodu, ideálně ještě za pobytu matky v nemocnici

Pozn.: intermediární dávka LMWH odpovídá cca poloviční terapeutické

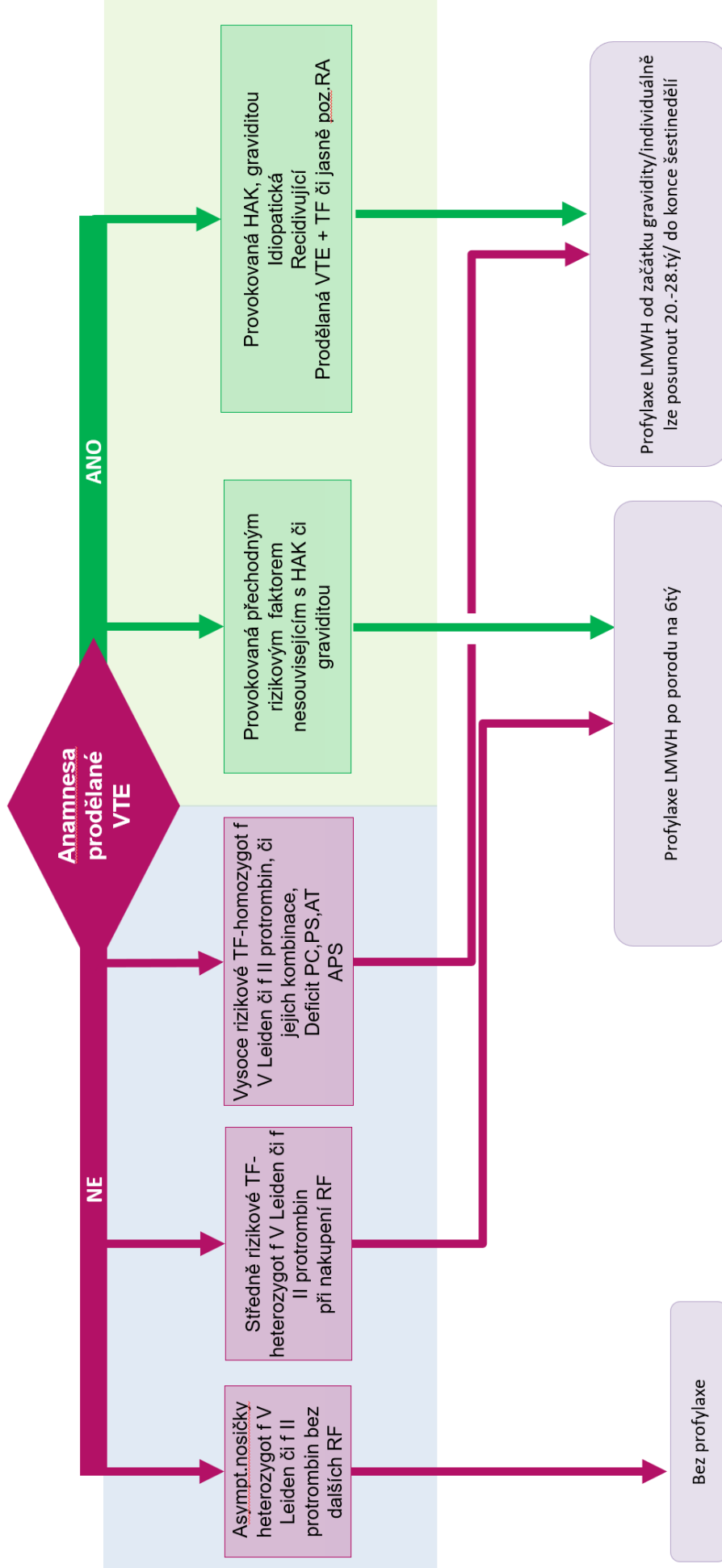
Tabulka č. 1:

Rizikové faktory VTE během gravidity

PREEXISTUJÍCÍ RIZIKOVÉ FAKTORY aOR (95 % CI)	FAKTORY SPOJENÉ S GRAVIDITOU aOR (95 % CI)	PŘECHODNÉ RIZIKOVÉ FAKTORY aOR (95 % CI)
Předchozí VTE 24,8 (17,1-6)	Vícečetné těhotenství 2,7 (1,6-4,5)	IVF 2,7 (2,1-3,6)
RA VTE 2,2 (1,9-2,6)	Nárůst hmotnosti více než 21 kg 3,1 (1,8-5,3)	OHSS 87,3 (54,1-140,8)
Obezita s BMI nad 30 kg/m ² 4,4 (3,4-5,7)	Preeklampsie 3,1 (1,8-5,3)	Upoutání na lůžko před porodem déle než týden + BMI před porodem nad 25 kg/m ² 62,3 (11,5-337)
Věk nad 35 let 1,5 (1,1-2,2)	Mrtvě narozené dítě 6,2 (2,8-14,1)	Upoutání na lůžko před porodem déle než týden + BMI před porodem pod 25 kg/m ² 7,7 (3,2-19)
Anemie 2,6 (2,2-2,9)	Předčasný porod před 37 g.t. 2,7 (2-6,6)	
Varixy 2,69 (1,53-4,7)	Císařský řez 2,1 (1,8-2,4)	
	Peripartální krvácení 4,1 (2,9-5,7)	
	Transfuze 7,6 (6,2-9,4)	

Graf č. 1:

Profylaxe VTE v graviditě



Antitrombotické zajištění žen v průběhu těhotenství, za porodu a v šestinedělí:

část B – lůžková péče

Konsensus České gynekologické a porodnické společnosti ČLS JEP

České společnosti pro trombózu a hemostázu ČLS JEP

České angiologické společnosti ČLS JEP

Antepartální preventivní opatření

- Stanovení rizika VTE by mělo být provedeno u každé těhotné ženy při přijetí k hospitalizaci
- Preventivní opatření by měla být vysvětlena, doporučen je záznam v dokumentaci

Peripartální a postpartální preventivní opatření

- Stanovení rizika VTE by mělo být provedeno u každé těhotné ženy při přijetí k porodu a následně po porodu.
- Preventivní opatření by měla být vysvětlena, doporučen je záznam v dokumentaci.
- Profylaxe nízkomolekulárním heparinem (LMWH) by měla být zahájena cca 4–6 hodin po spontánním porodu či 6–12 hodin po porodu císařským řezem a trvat minimálně 5–7 dnů po porodu.
- Postpartální profylaxe LMWH by měla být řízena ve spolupráci s ostatními odbornostmi dle toho v které specializační ambulanci byla žena sledována antepartálně (ideálně by taková žena již měla přijít k porodu s vyjádřením daného specialisty)

Používané léčivé přípravky, dávkování, kontrola účinnosti

- LMWH jsou lékem volby pro prepartální, peripartální a postpartální tromboprolaxi. LMWH jsou bezpečné i při laktaci, (fondaparinux je alternativa při kontraindikaci LMWH).
- Účinnost podávané dávky LMWH lze laboratorně posoudit podle výše dosažené inhibice faktoru Xa v plazmě ženy s odběrem krve po uplynutí 2–4hodinového intervalu od jeho subkutánní aplikace (obecně však monitorace není vyžadována).
- Profylaktické dávky jednotlivých LMWH jsou uvedeny v souhrnu údajů o léčivém přípravku (SPC).
- Přímá perorální antikoagulancia – inhibitory faktoru Xa apixaban (Eliquis®), edoxaban (Lixiana®) a rivaroxaban (Xarelto®) a přímý inhibitor trombinu dabigatran etexilate (Pradaxa®) jsou u těhotných a kojících žen kontraindikovány.

Kontraindikace podávání LMWH

- Heparinem indukovaná trombocytopenie v anamnéze nebo jako komplikace v průběhu aktuální léčby LMWH.
- U žen s předchozí nebo recentní alergickou reakcí na LMWH.
- LMWH by neměly být podány, či jejich podání by mělo být přerušeno/odloženo u těhotných žen s vysokým rizikem peripartálního krvácení, u těhotných žen s krvácivou poruchou hemostázy či při podezření na nitrobřišní krvácení; a to vždy po pečlivém vyhodnocení stupně rizika trombózy a rizika krvácení (doporučena je adekvátní konzultace s daným specialistou). U těchto žen je doporučení užití alternativních antitrombotických prostředků jako kompresní punčochy, intermitentní pneumatická komprese apod.

Peripartální profylaxe VTE je indikována:

- emergentní císařský řez
- velké porodní poranění měkkých tkání
- věk > 35 let
- obezita
- imobilizace pacientky nad 72 hodin
- varixy dolních končetin nebo vulvy
- 4 a každý další porod
- abrupce placenty
- HELLP syndrom, těžká preeklampsie
- porod mrtvého plodu

Zkratky:

aOR – adjustované odds ratio (poměr šancí)

APA – anti phospholipid antibodies

APS – antifosfolipidový syndrom

ASA – acetylsalicylic acid

AT – arteriální trombóza

DOACs – direct oral anticoagulans

HAK – hormonální antikoncepce

HELLP – hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count

IUGR – intrauterine growth restriction

LA – lupus antikoagulans

LMWH – low molecular weight heparine

OA – osobní anamnéza

OHSS – ovariální hyperstimulační syndrom

RPL – recurrent pregnancy loss

RA – rodinná anamnéza

SLE – systémový lupus erythematodes

VTE – venózní tromboembolizmus

Literatura:

- 1. Gumulec, J., et al., *Doporučený postup stratifikace rizika trombózy a cílené tromboprofylaxe u žen podstupujících asistovanou reprodukci*. Transfuze Hematol dnes, 2023. **29**(1): p. 51-59.
- 2. Middeldorp, S. and W. Ganzevoort, *How I treat venous thromboembolism in pregnancy*. Blood, 2020. **136**(19): p. 2133-2142.
- 3. Lamont, M.C., et al., *United Kingdom recommendations for obstetric venous thromboembolism prophylaxis: Evidence and rationale*. Semin Perinatol, 2019. **43**(4): p. 222-228.
- 4. Middeldorp, S., C. Naue, and C. Köhler, *Thrombophilia, Thrombosis and Thromboprophylaxis in Pregnancy: For What and in Whom?* Hamostaseologie, 2022. **42**(1): p. 54-64.
- 5. Quenby, S., et al., *Heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia (ALIFE2): an international open-label, randomised controlled trial*. Lancet, 2023. **402**(10395): p. 54-61.
- 6. Ortel, T.L., et al., *American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism*. Blood Adv, 2020. **4**(19): p. 4693-4738.
- 7. Bates, S.M., et al., *American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy*. Blood Adv, 2018. **2**(22): p. 3317-3359.
- 8. Kearon, C., et al., *Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. Chest, 2012. **141**(2 Suppl): p. e419S-94S.
- 9. Galambosi, P., et al., *Prolonged low-molecular-weight heparin use during pregnancy and subsequent bone mineral density*. Thromb Res, 2016. **143**: p. 122-6.
- 10. Cohen, H., et al., *Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH*. J Thromb Haemost, 2016. **14**(8): p. 1673-6.
- 11. Wiegers, H.M.G., et al., *Risk of recurrence in women with venous thromboembolism related to estrogen-containing contraceptives: Systematic review and meta-analysis*. J Thromb Haemost, 2022. **20**(5): p. 1158-1165.
- 12. Lussana, F., et al., *Pregnancy-related venous thromboembolism: risk and the effect of thromboprophylaxis*. Thromb Res, 2012. **129**(6): p. 673-80.
- 13. Tektonidou, M.G., et al., *EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults*. Ann Rheum Dis, 2019. **78**(10): p. 1296-1304.
- 14. Rolnik, D.L., et al., *ASPREE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2017. **50**(4): p. 492-495.