

Návrh antitrombotické profylaxe a péče o trombofilní stavy v gynekologii a porodnictví

Doporučení pro klinickou praxi



**Sekce pro trombózu a hemostázu České hematologické společnosti
České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně**

P. Dulíček¹, M. Penka², T. Binder³, V. Unzeitig⁴

¹II. interní klinika – Oddělení klinické hematologie, FN a LF v Hradci Králové, přednosta prof. MUDr. J. Malý, CSc., ²Oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. M. Penka CSc., ³Porodnicko- gynekologická klinika FN Motol, přednosta Doc. MUDr. L. Rob, CSc., ⁴Porodnicko-gynekologická klinika FN Brno, přednosta prof. MUDr. P. Ventruba, DrSc.

vydáno 16:03:2006 u příležitosti konání XII. Pařížkových dní

dostupné na www.thrombosis.cz a www.pr-lab.cz
k dispozici také jako přehledná příručka vydaná s podporou firmy Sanofi-Aventis

Návrh antitrombotické profylaxe a péče o trombofilní stavy v gynekologii a porodnictví

P. Dulíček¹, M. Penka², T. Binder³, V. Unzeitig⁴

¹II. interní klinika – Oddělení klinické hematologie, FN a LF v Hradci Králové, přednosta prof. MUDr. J. Malý, CSc.,

²Oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. M. Penka CSc., ³Porodnicko-gynekologická klinika FN Motol, přednosta Doc. MUDr. L. Rob, CSc., ⁴Porodnicko-gynekologická klinika FN Brno, přednosta prof. MUDr. P. Ventruha, DrSc.

Souhrn

Gravidita a šestinedělí patří mezi fyziologické trombofilní stavy a riziko venózního tromboembolizmu (VTE) je v graviditě 4x – 6x větší. Toto riziko dále stoupá při přítomnosti dalších rizikových faktorů. Vrozené trombofilní stavy patří mezi tyto rizikové faktory a kromě rizika VTE mohou být i rizikovým faktorem pro další porodnické komplikace. Proto včasná diagnostika těchto stavů a racionální profylaktická opatření mohou minimalizovat výskyt VTE a porodnických komplikací.

Úvod

Fyziologická gravidita je rizikovým faktorem pro VTE. To je dáno jednak komplexními změnami v hemostáze – zvýšením hladiny některých koagulačních faktorů (fibrinogenu, FVIII, FIX), jednak poklesem inhibitorů (proteinu S, u některých žen dochází i k mírnému poklesu antitrombinu), získanou rezistencí na aktivovaný protein C (APC-R), snížením fibrinolytického potenciálu (pokles tPa, zvýšení PAI – I, PAI –II)(6,7,8). Kromě změn hemostázy se na zvýšeném riziku podílejí i změny reologické (útlak žil gravidním uterem), distenze žil v důsledku změn hladiny ženských hormonů (14). Toto riziko dále stoupá při přítomnosti vrozeného trombofilního stavu (v závislosti na typu trombofilního stavu) a přítomnosti dalších rizikových faktorů, mezi které patří obezita, věk nad 35 let, imobilizace, přítomnost varixů, 3 a více předchozích gravidit. Se vzrůstajícím počtem informací o jednotlivých rizikových faktorech, zejména o vrozených trombofilních stavech tudíž roste potřeba racionálních doporučení, která mají za cíl minimalizovat riziko výskytu VTE či jiných porodnických komplikací, ke kterým mohou trombofilní stavy přispívat. Proto vzniklo toto doporučení, které vychází z dostupných doporučených postupů nejen ve světě, ale i u nás (1,9,10,11,12,13,16,19).

I. Obecná část

Definice: Profylaxe tromboembolických komplikací v gynekologii a porodnictví představuje soubor opatření nutných k zajištění snížení výskytu těchto příhod v souvislosti

s těhotenstvím, porodem, šestinedělím a dále pak v souvislosti s dalšími trombofilními dispozicemi (operace, úrazy, malignity, systémové choroby apod.) v gynekologii vůbec.

Cíl: Dosažení shora zmíněného požadavku zamezení vzniku tromboembolických komplikací v jednotlivých kapitolách problémových okruhů těhotných žen, kam patří:

1. prevence a léčba VTE u žen v závislosti na míře trombotického rizika
2. modifikace léčby žen na dlouhodobé antikoagulační léčbě v době jejich těhotenství
3. léčba VTE v těhotenství
4. prevence VTE v těhotenství (u žen s nebo bez trombofilního rizika)
5. zajištění žen s trombofilním rizikem a těhotenskými či porodnickými komplikacemi
6. profylaxe u žen s mechanickou chlopenní náhradou

Možnosti prevence (profylaxe)

Rozlišujeme 4 skupiny míry rizika vzniku tromboembolických komplikací v souvislosti s diferencovaným výskytem tromboembolických příhod (TEN), přičemž je máme možnost ovlivnit nemedikamentózními (elastické punčochy a obinadla, pneumatické punčochy, časná vertikalizace a cvičení) a medikamentózními (UFH – nefrakcionovaný heparin, LMWH – nízkomolekulární heparin, pentasacharidy, PAK – perorální antikoagulační terapie kumariny – warfarin) opatřeními. V souvislosti s medikamentózními opatřeními lze volit léčbu injekční či perorální, dlouhodobou nebo krátkodobou, jednoduchou nebo kombinovanou (8).

Schéma běžné profylaxe

Nízké riziko	medikamentózní prevence TEN není běžně doporučována
Střední riziko	běžně doporučován UFH s.c. a 12 hod. nebo LMWH
Vysoké riziko	běžně doporučován UFH s.c. a 8 hod. nebo LMWH
Velmi vysoké riziko	většinou doporučen LMWH a dále PAK

Hepariny (UFH a LMWH)

Jednotlivé režimy podávání UFH či LMWH (upraveno dle doporučení 7. konference ACCP – The American College of Chest Physicians)(1).

1. Miniheparinizace UFH – 5000 j.s.c. a 12 hod.
2. Středně-dávkovaný UFH – subkutánní aplikace dvou denních dávek dosahujících cílového nastavení antiXa aktivity 0.1 – 0.3 IU/ml
3. Adjustovaná dávka UFH – subkutánní aplikace dvou denních dávek dosahujících cílového nastavení terapeutických hodnot APTT
4. profylaktické dávkování LMWH – dalteparin 5000 j.s.c. a 24 hod.denně či enoxaparine 40 mg s.c. a 24 hod., nadroparine 0.3 ml s.c. a 24 hod. (event. modifikace dávky zmíněných LMWH přepočtem na kg tělesné hmotnosti – 100 j./kg těl. hm. a 24 hod.)
5. středně-dávkovaný LMWH – dalteparin 5000 j.s.c. a 12 hod.denně či enoxaparine 40 mg s.c. a 12, nadroparine 0.3ml 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.

Poznámky

Způsob aplikace – subkutánně, je možné jej však podat i intravenózně - UFH

Frekvence – v případě UFH 2 – 3 x denně, v případě LMWH 1–2x denně

Dávkování – za preventivní dávku je považováno podání paušální doporučené dávky nebo dávky upravené dle tělesné hmotnosti s doporučením 100 IU LMWH (u UFH cca 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 (viz níže) tzv. anti-Xa aktivity.

Délka podávání heparinu

1. po dobu celého těhotenství
2. po dobu indikace dle okolností za sledování těhotné
3. po dobu do 6. a od 13. týdne gravidity a po peripartální období
4. v šestinedělí, není-li možno anebo je-li kontraindikována perorální antikoagulační léčba

II. Algoritmus antitrombotického zajištění těhotných dle okolností a jim odpovídající míry rizika TEN (1,10,4,18,17,2,15)

(možnosti režimů heparinizace označených číslicemi – viz výše)

1. Léčba žen na dlouhodobé antikoagulační terapii plánujících těhotenství
 - náhrada perorálních antikoagulačních terapeutickým UFH(3) nebo LMWH(6) do 6. gestačního týdne

2. Léčba VTE během těhotenství

- adjustované dávky LMWH (6) či adjustované dávky UFH (po event. i.v. bolusové léčbě – 3). Léčba spočívá ve 14-ti denní aplikaci léčebné dávky heparinu a z jejího přechodu na profylaktickou dávku s přihlédnutím k trombofilním dispozicím. Po individuálním zhodnocení všech rizikových faktorů lze podávat terapeutickou dávku UFH nebo LMWH do porodu. *Poznámka:* individuálně lze zvážit i chirurgickou léčbu – trombektomii.

3. Prevence VTE během těhotenství

- a) Předcházející VTE a těhotenství
 - i. u pacientek s jednou epizodou VTE spojenou s přechodnou protrombotickou dispozicí dále již nepřetrvávající: sledování, peripartální profylaktický LMWH(4) případně UFH (1) a poporodní PAK. (*Poznámka:* bylo-li příčinou vzniku zmíněné VTE samotné těhotenství či orální kontracepce, pak je doporučena antitrombotická profylaxe UFH-1 nebo LMWH-4) individuálně ordinována, nejpozději však od 20. g.t.
 - ii. u pacientek s jednou idiopatickou epizodou VTE bez zavedené dlouhodobé antikoagulační terapie je doporučena profylaxe LMWH(4), nebo mini- či středně-dávkovaný UFH (1,2) od 20. g. t., event. jen sledování s peripartálním profylaktickým LMWH (5) a poporodním podáváním PAK
 - iii. u pacientek s jednou epizodou VTE a současnou laboratorně potvrzenou klinicky závažnou trombofilií (viz níže) či pozitivní rodinnou anamnézou VTE bez zavedené dlouhodobé léčby PAK je doporučen profylakticky LMWH(4) nejpozději od 20. g. t. a peripartálně středně-dávkovaný LMWH (4,5), případně mini- či středně-dávkovaný UFH (1,2) a poporodní podávání PAK
 - iv. u pacientek s mnohočetnou epizodou VTE a/nebo u pacientek na dlouhodobé léčbě PAK: adjustovaná léčba UFH(3) nebo LMWH(6) s následnou poporodní léčbou PAK
 - v. u všech pacientek, které prodělaly VTE, elastické kompresní punčochy s výjimkou akutních stavů žilní trombózy
- b) Trombofilie a VTE spojené s těhotenstvím
 - i. U pacientek nosiček trombofilní mutace v heterozygotní formě (F V Leiden či mutace F II20210A) bez předchozí epizody VTE je indikováno sledování a aktivní profylaxe LMWH(2,3,4,5) před předpokládaným termínem porodu (ukončený 38. g. t.) a poporodní aplikace PAK. Podmínkou je nepřítomnost dalších tranzitorních faktorů zvyšujících rizika TEN (např. obezita, varixy, sepse, dehydratace, imobilizace, kouření, drogy apod.)
 - ii. U pacientek s vrozeným defektem antitrombinu (AT), Proteinu C (PC), Proteinu S (PS), nosičstvím

trombofilní mutace v homozygotní formě, přítomností antifosfolipidových protilátek (APA)(viz dále) nebo kombinace více faktorů aktivní profylaxe po celou dobu gravidity a poporodní aplikace PAK

Ve všech uvedených případech je po porodu indikována léčba PAK

U žen vysokého rizika VTE je v některých případech doporučováno i současné podávání ASA

4. Trombofilie a porodnické komplikace

- c) U pacientek s rekurentními aborty (více než tři) s prokázaným nosičstvím některé z forem trombofilních mutací do 8. g. t. antiagregační terapie acetylosalicylovou kyselinou (anopyrin 100mg) a od 8. g.t. profylaktická dávka LMWH
- d) U žen s anamnézou těžké preeklampsie, HELLP syndromu, abrupce placenty, těžké formy IUGR nebo s jinak nevysvětlitelným intrauterinním úmrtím plodu: prekoncepční záchyt trombofilních stavů. Častější sledování stavu plodu in utero pomocí UZ technik – od 30. g.t. po 3 týdnech. Při pozitivě záchytu antiagregační léčba od počátku těhotenství LMWH od 20.g.t. v profylaktické nebo střední dávce dle individuálního posouzení.
- e) U těhotných s APA a historií dvou nebo více časných potratů (do 10. týdne těhotenství): ASA (100mg denně) od počátku gravidity a od 12. týdne profylaktické dávky LMWH + mini- nebo středně-dávkovaný UFH (1,2) nebo profylaktický LMWH (4).
- f) U pacientek s APA s výskytem pozdních těhotenských ztrát či pozdních těhotenských komplikací profylaxe LMWH v terapeutických dávkách (6) od 20 g. t. Pacientky s APA a historií VTE mající dlouhodobou léčbu PAK jsou během těhotenství na adjustovaných dávkách LMWH(6) nebo UFH(3) + ASA s výhledem dlouhodobé antikoagulační léčby
- g) Pacientkám s APA bez dosud prodělané VTE nebo ztráty plodu – aplikujeme ASA (100mg) od počátku gravidity a dle dalšího průběhu klinického a případně laboratorního nálezu event. přecházíme na miniheparinizaci UFH(1), profylaxi LMWH(4)
- h) Pacientky se systémovým onemocněním (lupus erythematosus) – ASA do 12.g.t. 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.
5. Profylaxe u žen s mechanickými chlopňovými náhradami jsou dány možnostmi:
- i) Adjustované dávky LMWH-6 rozděleně ve dvou denních dávkách po dobu celého těhotenství s nastavením antiXa aktivity 1.0 – 1.2 IU/ml
- j) Agresivní adjustované dávky UFH-3 s nastavením zvýšení APTT na terapeutické rozmezí (dle typu použité reagentie)
- k) UFH (3) či LMWH (6) do 13. týdne těhotenství, kdy se těhotná převede na warfarin a od 34. g. t. zpět na UFH či LMWH

6. Peripartální profylaxe TEN je dále indikována:

- iterativní cisařský řez
 - velké porodní poranění měkkých tkání (větší krevní ztráta – nad 500ml, rozsah ošetření apod.)
 - věk nad 35 let
 - obezita (BMI nad 29)
 - imobilizace pacientky nad 72 hod.
 - varixy DK, vulvy
- 3 – 5 denní aplikace profylaktické dávky LMWH či UFH po porodu – 5-denní dávka je nutná při převodu na warfarin (5).

III. Depistáž trombofilní dispozice

Depistáž trombofilní dispozice je jednou z nejdůležitějších činností v rámci zabezpečení preventivních programů.

Depistáž je z hlediska prevence TEN zaměřena na ženy a těhotné, u nichž lze předpokládat především dědičnou zátěž rizika tromboembolie a patří sem osoby s:

Pozitivní anamnézou TEN v rodině nebo vlastního dosavadního předchodčí,
VTE v mladistvém věku (do 45 let),
VTE v neobvyklé lokalizace (trombóza jiná než pánevní či dolních končetin),
Recidivující VTE
Trombózou vzniklou za současné účinné antikoagulační léčby,
Popř. jiné významné okolnosti.

V anamnéze pátráme po následujících informacích:

Prodlouženém krvácení (protrahované menses, krvácení při čištění zubů, samovolné epistaxe)
Neobvyklé hematomy (po drobných poraněních)
Předchozí pooperační krvácení či trombóza
Zvýšená dispozice ke krvácení – trombóze – v rodině
Přidružené onemocnění (játra, ledviny)
Léky

Doporučený laboratorní koagulační soubor vyšetření

Základní (předoperační) – KO, APTT, PT, FBG, (AT)

K odhalení trombofilie – APTT, AT, ProC Global (při jeho zkrácení pak - PC, PS), LA (lupus antikoagulans), ACLA, protilátky proti beta2 glykoproteinu I, FVIII, FXII, homocystein a genetické vyšetření zahrnující FV Leiden, FII 20210A, v případě hyperhomocysteinémie pak vyšetření MTHFR C677T V disponovaných skupinách konzultace hematologa.

Obecný algoritmus prevence VTE v gynekologii a porodnictví

Určení stupně rizika (viz výše) + (případně vyšetření trombofilního stavu ve spolupráci s hematologem)

Nasazení profylaxe

LMWH (UFH) v preventivní dávce 8 – 6 hod. (před) výkonem

LMWH (UFH) v preventivní dávce 8 – 6 hod. po výkonu

LMWH (UFH) v preventivním dávkování ponechat v jedné denní dávce 5 – 14 dní

LMWH nebo UFH nebo kumariny

(do okamžiku mobilizace, rekonvalescence, stabilizace stavu či laboratorního nálezu)

současná tendence = prodloužení prevence

Doplnění

Kavální filtr - může být zvažován tam, kde dochází k významnému ohrožení plicní embolizací při nemožnosti zajištění agresivní antitrombotické léčby (např. u těhotných).

Nutno vždy zvážit zavedení přechodného kaválního filtru v případě vzniku VTE v graviditě v období 3 týdnů do porodu.

Odlišnosti postupu je vhodné konzultovat s hematologem.

Závěr

Venózní tromboembolizmus je závažné onemocnění, ale adekvátní profylaxí eliminovatelné onemocnění. Proto je nutné stratifikovat jedince dle míry riziky VTE s cílem minimalizovat výskyt těchto komplikací.

Návrh antitrombotické profylaxe a péče o trombofilní stavy v gynekologii a porodnictví: souhrn

P. Dulíček¹, M. Penka², T. Binder³, V. Unzeitig⁴

¹III. interní klinika – Oddělení klinické hematologie, FN a LF v Hradci Králové, přednosta prof. MUDr. J. Malý, CSc.,

²Oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. M. Penka CSc., ³Porodnicko-gynekologická klinika FN Motol, přednosta Doc. MUDr. L. Rob, CSc., ⁴Porodnicko-gynekologická klinika FN Brno, přednosta prof. MUDr. P. Ventruha, DrSc.

Algoritmus antitrombotického zajištění těhotných dle okolností a jim odpovídající míry rizika žilní tromboembolické nemoci

- podrobnější informace o profylaktických heparinových režimech jsou uvedeny níže v odstavci „**Jednotlivé režimy podávání UFH či LMWH**“
- odkazy na ně jsou v textu označeny číslicemi (1-6)

1. Léčba žen na dlouhodobé antikoagulační terapii plánujících těhotenství

- náhrada perorálních antikoagulačních terapeutickým nefrakcionovaným heparinem – UFH (3) nebo
- nízkomolekulárním heparinem – LMWH (6)
- obojí nejpozději do 6. gestačního týdne

2. Léčba venózní tromboembolické nemoci během těhotenství

- adjustované dávky UFH (po event. i.v. bolusové léčbě) či adjustované dávky LMWH po dobu 14 dnů
- dále event. přechod na dávku poloviční po zhodnocení všech trombofilních dispozic
- v individuálních případech i terapie chirurgická
- zavedení kaválního filtru je indikováno pokud venózní tromboembolismus (VTE) vznikne v intervalu 3 týdnů do plánovaného termínu porodu

3. Prevence VTE během těhotenství

a. předcházející VTE a těhotenství

- u pacientek s jednou epizodou VTE spojenou s přechodnou protrombotickou dispozicí dále již nepřetrvávající
 - sledování
 - peripartálně profylaktický LMWH (4) či UFH (1)
 - poporodní perorální antikoagulační (PAK) s INR 2-3

Poznámka: bylo-li příčinou vzniku zmíněné VTE samotné těhotenství či užívání hormonální antikoncepce, pak je doporučena antitrombotická profylaxe UFH (1) nebo LMWH (4) od 20. gestačního týdne

- u pacientek s jednou idiopatickou epizodou VTE bez zavedené dlouhodobé antikoagulační terapie je doporučena
 - profylaxe LMWH (4) nebo
 - mini až středně dávkovaný UFH (1, 2)
 - obojí nejpozději od 20. gestačního týdne
 - nebo jen sledování s peripartálním profylaktickým LMWH (5) a poporodním PAK
- u pacientek s jednou epizodou VTE a současnou laboratorně potvrzenou trombofilii či pozitivní rodinnou anamnézou

závažného VTE bez zavedené dlouhodobé léčby PAK je doporučen

- profylaktický LMWH (4) nejpozději od 20. gestačního týdne
- peripartálně středně dávkovaný LMWH (4, 5) či mini až středně dávkovaný UFH (1, 2)
- po porodu podávání PAK s INR 2-3
- u pacientek s mnohočetnou epizodou VTE a/nebo u pacientek na dlouhodobé léčbě PAK je doporučena
 - adjustovaná léčba UFH (3) nebo
 - LMWH (6)
 - následná poporodní léčba PAK
- u všech pacientek, které prodělaly VTE, elastické kompresní punčochy s výjimkou akutních stavů žilní trombózy

b. trombofilie a VTE spojené s těhotenstvím

- klinicky méně závažné trombofilní mutace (heterozygotní F V Leiden či mutace FII20210A) bez předchozí epizody VTE
 - sledování a aktivní profylaxe LMWH (2, 3, 4, 5) před předpokládaným termínem porodu (ukončený 38. gestační týden)
 - po porodu aplikace PAK
 - nutná však nepřítomnost dalších tranzitorních rizik
- u pacientek s vrozeným defektem antitrombinu, proteinu C, proteinu S, nosičstvím FV Leiden či FII20210A v homozygotní formě nebo kombinaci trombofilních stavů
 - profylaxe po celou dobu gravidity a poporodní aplikace PAK s INR mezi 2-3

4. Trombofilie a porodnické komplikace

- u pacientek s prokázaným nosičstvím některé z forem trombofilních mutací + opakovanou ztrátou plodu (více než tři)
 - vyšetření na trombofilní stavy včetně antifosfolipidových protilátek (APA)
 - do 8. gestačního týdne Anopyrin 100 mg
 - od 8. gestačního týdne profylaktický LMWH
- anamnéza preeklampsie, HELLP syndromu, abrupce placenty, těžké formy intrauterinní retardace růstu plodu (IUGR) nebo jinak nevysvětlitelné úmrtí plodu
 - vyšetření na trombofilní stavy
 - častější sledování stavu plodu in utero pomocí ultrazvukových technik, od 30. gestačního týdne po 3 týdnech
 - při pozitivitě záchytu trombofilního stavu Anopyrin od začátku gravidity a LMWH od 20. gestačního týdne v profylaktické nebo střední dávce dle individuálního posouzení

- u těhotných s APA a historií dvou nebo více časných (do 10. týdně těhotenství)
 - Anopyrin (100 mg denně) a od 12. gestačního týdne + mini nebo středně dávkovaný UFH (1, 2) nebo profylaktický LMWH (4)
- u pacientek s APA a výskytem pozdních těhotenských ztrát či pozdních těhotenských komplikací profylaxe LMWH v terapeutických dávkách (6) od 20. gestačního týdne
- APA a anamnézou VTE mající dlouhodobou antikoagulační terapii
 - během gravidity adjustované dávky LMWH (6) nebo
 - UFH (3) + Anopyrin s výhledem dlouhodobé antikoagulační terapie
- u pacientek s homozygotní mutací termolabilní metylenetetrahydrofolát reduktázy (MTHFR)
 - předkonepčně a následně přes celé těhotenství acidum folicum
- pacientky s APA bez dosud prodělané VTE nebo ztrátou plodu
 - Anopyrin 100 mg od počátku gravidity
 - dle dalšího klinického průběhu a případně laboratorního nálezu event. přecházíme na miniheparinizaci UFH (1) či profylaktickou dávku LMWH (4)
- systémové onemocnění (lupus erythematosus)
 - Anopyrin do 12. gestačního týdne pak přechod na LMWH v profylaktických dávkách do 8. týdne po porodu
 - postpartálně lze PAK
 - kombinaci s kortikoidy dle konzultace s ošetřujícím lékařem (revmatolog)
 - při vysoké aktivitě onemocnění (vysoké titry APA) je k dispozici podání i.v. imunoglobulinů

5. Profylaxe u žen s mechanickými chlopňovými náhradami

K dispozici jsou následující možnosti:

- **adjustované dávky LMWH (6) rozdělené ve dvou denních dávkách** po dobu celého těhotenství s nastavením anti-Xa aktivity 1.0 – 1.2 IU/ml
- **agresivní adjustované dávky UFH (3)** s nastavením zvýšení APTT do terapeutického rozmezí či dosažením anti-Xa aktivity 0.35 – 0.70 IU/ml
- **UFH (3) či LMWH (6) do 13. týdne těhotenství, kdy se těhotná převede na warfarin a od 34. gestačního týdne zpět na UFH či LMWH**

- ve všech případech je po porodu indikována léčba PAK
- u žen vysokého rizika VTE je doporučována i současné podávání Anopyrinu

Peripartální profylaxe VTE je dále indikována

- iterativní císařský řez
- velké porodní poranění měkkých tkání (*větší krevní ztráta – více než 500 ml, rozsah ošetření apod.*)
- věk > 35 let
- obezita (*BMI > 29*)
- imobilizace pacientky nad 72 hodin
- varixy dolních končetin nebo vulvy
- 3-5 denní aplikace profylaktické dávky LMWH či UFH po porodu a 5-ti denní dávka je nutná při převodu na warfarin

Možnosti prevence / profylaxe

Jednotlivé režimy podávání UFH či LMWH

upraveno dle doporučení 7. konference ACCP

1. miniheparinizace UFH – 5000 j.s.c. a 12 hodin
2. středně dávkovaný UFH – subkutánní aplikace dvou denních dávek dosahujících cílového nastavení anti-Xa aktivity 0.1 – 0.3 IU/ml
3. adjustovaná dávka UFH – subkutánní aplikace dvou denních dávek dosahujících cílového nastavení terapeutických hodnot APTT
4. profylaktické dávkování LMWH – dalteparin 5000 j.s.c. a 24 hodin denně či enoxaparine 40 mg s.c. a 24 hodin, nadroparine 0.3 ml s.c. a 24 hodin (event. modifikace dávky zmíněných LMWH přepočtem na kg tělesné hmotnosti – 100 j/ kg hmotnosti a 24 hodin)
5. středně dávkovaný LMWH – dalteparin 5000 j.s.c. a 12 hodin denně či enoxaparine 40 mg s.c. a 12, nadroparine 0.3ml s.c. a 12 hodin (event. modifikace dle tělesné hmotnosti)
6. adjustovaná dávka či plná léčebná dávka LMWH – dalteparine 200 j/kg tělesné hmotnosti s.c. za 24 hodin, enoxaparin 100 j (1 mg)/kg tělesné hmotnosti za 12 hodin, nadroparin 100 j/kg tělesné hmotnosti za 12 hodin

Literatura

1. Bates SM, Greer IA, Hirsh J et al. Use of antithrombotic agents during pregnancy. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 627 – 644.
2. Bick RL. Recurrent miscarriage syndrome due to Blood Coagulation Protein/platelet defects: Prevalence, Treatment and Outcomes Results. *Clin Appl Thromb Hemost* 2000; 6(3): 115-125.
3. Binder T. Prevence tromboembolické nemoci v těhotenství. Komentář. *Gynekologie po promoci* 2005; 8 – 11.
4. Brenner B. Inherited thrombophilia and fetal loss. *Curr Opin Hematol* 2000; 7(5): 290 – 295.
5. Gerhardt A, Sharf RE, Beckmann MW et al. Prothrombin and factor V mutations in women with history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J of Med* 2000; 342: 374 –380.
6. Greer IA. Epidemiology, risk factors and prophylaxis of venous thromboembolism in obstetrics and gynaecology. *Clinics in Obstetrics and Gynaecology* 1997; 11: 403-430.
7. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal ad fetal issues. *Lancet* 1999; 353: 1258 –1265.
8. Greer IA. The challenge of thrombophilia in maternal –fetal medicine. *N Engl J Med* 2000; 342: 424 – 425.
9. Greer I, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thrombembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. Review article. *Blood* 2005; 106: 401 – 407.
10. Hirsh J. Antithrombotic therapy during pregnancy. Guidelines for Antithrombotic Therapy – Fifth Edition. BC Decker Inc, Hamilton, London 2005; 90 – 94.
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. *Čes Gynek* 1990; 55: 657 – 659.
13. Kvasnička J, Srp B. Doporučení k prevenci a léčbě poruch hemostázy v těhotenství a šestinedělí. *Čes Gynek* 1991; 56: 302 – 307.
14. 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: 191 –197.
15. Pabinger I, Grafenhofer H, Kyrle PA et al. Temporary increase in the risk for recurrence during pregnancy in women with a history of venous tromboembolism. *Blood* 2002; 100: 1060 – 1062.
16. Penka M, Janků K, Hrkčková V. Hyperkoagulační stavy v těhotenství. *Prakt Lék* 1986; 66:333 – 335.
17. Rai R, Regan L. Thrombophilia and adverse pregnancy outcome. *Semin Reprod Med* 2000; 18(4): 369 – 377.
18. Simioni P, Tormene D, Prandoni P et al. Pregnancy – related recurrent events in thrombophilic women with previous venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2001; 86(3): 929.
19. Srp B, Malý J, Turek P et al. K otázce prevence, diagnostiky a léčby tromboembolických komplikací a diseminované intravaskulární koagulace v porodnictví. *Čes Gynek* 1994; 59: 268 – 269.