

Trombofilné stavy a gravidita

prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc., MUDr. Lenka Bartošová, doc. MUDr. Miroslava Dobrotová, PhD.,
doc. MUDr. Ján Staško, PhD.

Klinika hematológie a transfúziológie JLF UK a MFN, Martin

Počas tehotnosti dochádza ku fyziologickému hyperkoagulačnému stavu, v priebehu ktorého nastáva prevaha prokoagulačných faktorov nad fibrinolytickými, čo má minimalizovať krvné straty počas gravidity a pôrodu. Na druhej strane tento stav významne zvyšuje riziko VTE (venózneho tromboembolizmu) v tehotnosti a ešte výraznejšie v šestonedelí. Napriek tomu, že incidencia VTE v gravidite je pomerne nízka (1/1000), predstavuje závažné ohrozenie života tehotnej ženy. Vo viacerých štúdiách bolo potvrdené výrazne zvýšené riziko VTE u tehotných žien s vrodeným alebo získaným trombofilným stavom. Okrem prejavov žilovej trombózy sa u žien s trombofiliou často vyskytuje aj tzv. syndróm straty plodu. Správnym postupom v rámci sekundárnej prevencie trombózy je u nich možné predísť opakovanému rozvoju VTE, zabezpečiť optimálny priebeh tehotnosti a donosenie zdravého novorodenca.

Kľúčové slová: tehotnosť, trombofilné stavy, prevencia a liečba VTE v gravidite.

Thrombophilic states and pregnancy

During a pregnancy is present a physiologic thrombophilic state characterized by predominance of procoagulant factors to fibrinolytic factors to minimize blood loss during pregnancy and delivery. On the other hand this significantly increases the risk of VTE (venous thromboembolism) during pregnancy and apparently in puerperium. Although the incidence of VTE in pregnancy is quite low (1/1000), it may very seriously endanger life of pregnant woman. In many studies the significant increase of VTE risk in pregnant women with hereditary or acquired thrombophilic states was shown. In addition to venous thrombosis the fetal loss syndrome occurs very often in women with thrombophilia. By appropriate secondary prophylaxis it is possible to prevent recurrence of VTE in these women, to ensure optimal course of pregnancy and delivery of healthy newborn.

Key words: pregnancy, thrombophilic states, prophylaxis and treatment of VTE in pregnancy.

Vask. med., 2010, 2 (1): 21–23

Zmeny hemostázy v gravidite

Počas tehotnosti dochádza ku **fyziologickému hyperkoagulačnému stavu**, počas ktorého nastáva prevaha prokoagulačných faktorov nad fibrinolytickými, čo má **minimalizovať krvné straty počas gravidity a pôrodu**.

Medzi **fyziologické zmeny hemostázy v tehotnosti** patrí:

- zvýšená tendencia k stáze krvi v žilovom riečisku dolných končatín;
- zvýšenie adhézie a agregácie trombocytov;
- zvýšenie koncentrácie koagulačných faktorov (F; fibrinogén, FV, FVII, FVIII, FXII), von Willebrandovho faktora (vWF), plazminogénu a inhibítorov fibrinolýzy;
- zníženie koncentrácie niektorých koagulačných faktorov (FXI, FXIII), inhibítorov koagulácie – proteínu S (PS), antitrombínu (AT) a tkanivového aktivátora plazminogénu (tPA);
- znížený účinok aktivovaného proteínu C (PC) – vznik sekundárnej rezistencie na aktivovaný proteín C (1, 2, 3).

Na druhej strane tento **hyperkoagulačný stav** až 6-krát **zvyšuje riziko venózneho tromboembolizmu (VTE) u tehotných žien**. Ešte výraznejšie riziko tromboembólie sa popisuje v **šestonedelí** (až 14-krát vyššie), po tomto období sa však rýchlo znižuje (4, 5, 6). Ženy s prekonanou trombózou majú riziko recidívy v gravidite do 12 %. Hoci je výskyt VTE v súvislosti s tehotnosťou pomerne nízky

(incidencia 1/1000 gravidít), predstavuje závažné ohrozenie života tehotnej, keďže po krvácaní je **embólia druhou najčastejšou príčinou mortality žien v gravidite**. Vo viacerých štúdiách bolo potvrdené výrazne zvýšené riziko VTE a opakovanej straty plodu, prípadne iných pôrodných komplikácií u tehotných žien s vrodeným alebo získaným trombofilným stavom (3, 5, 7, 8).

Trombofilia a tehotnosť

Riziko VTE je aj u žien s jediným trombofilným stavom **počas tehotnosti zvýšené**, ďalej **stúpa v prípade kombinovaného vrodeného defektu**, prípadne **v prítomnosti vrodenej trombofilie a získaných rizikových faktorov**.

Podľa viacerých štúdií VTE postihne približne 40 % tehotných žien s **deficitom AT**, preto sa deficit AT považuje za **najrizikovejší trombofilný**

stav v tehotnosti. U 25 – 40 % žien s tromboembolickou príhodou v gravidite je dokázaná mutácia FV Leiden, mutácia protrombínu 20210A sa diagnostikuje u 10 – 15 % a mutácia metylén-tetrahydrofolátreduktázy (MTHFR) u 10 – 20 % žien s VTE v gravidite.

VTE sa v tehotnosti vyskytne u 3 – 10 % žien s deficitom PC a 6 % žien s deficitom PS. **Význam deficitu PC a PS stúpa v šestonedelí**, v ktorom prekoná epizódu tromboembólie 19 % žien s deficitom PC a 17 % žien s deficitom PS (5).

Najčastejším získaným trombofilným stavom počas gravidity je **antifosfolipidový syndróm (APS)**, ktorý je sprevádzaný výskytom antifosfolipidových protilátok (APA-protilátok) – antikardiolipínových alebo lupus antikoagulans, autoimunitnou trombocytopéniou a klinicky sa prejavuje ako artériová alebo venózna trombóza

Tabuľka 1. Rozdelenie trombofilných stavov z hľadiska rizika vzniku trombózy (4).

Trombofilný stav v tehotnosti	
vysoko rizikové	• v tehotnosti – deficit AT, APS
	• v šestonedelí – deficit AT, PC, PS, APS
menej rizikové	• mutácie FV Leiden, protrombínu 20210A a MTHFR, deficit PC a PS

Tabuľka 2. Výskyt vrodenej trombofilie vo vzťahu ku komplikáciám v gravidite (5).

Komplikácia – výskyt vrodenej trombofilie (%)	
preeklampsia – 53 %	intrauterinná retardácia rastu plodu – 50 %
abrupcia placenty – 60 %	predčasný pôrod – 42 %

a opakovaná strata plodu (1, 4). Rozdelenie trombofilných stavov z hľadiska rizikovosti vzniku trombózy počas tehotnosti je znázornené v tabuľke 1.

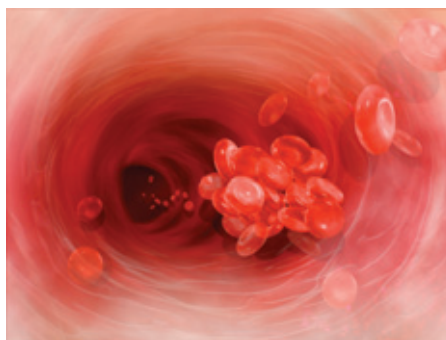
Vrodená trombofília sa zisťuje asi u 50 – 65 % žien s opakovanou stratou plodu. Pravdepodobnosť donosenia živého plodu je v týchto prípadoch iba 25 % (5). **Najväčšie riziko** je prítomné **u nositeľiek homozygotnej mutácie FV Leiden a FII 20210A** (9). Riziko neskoršej straty plodu je pri FV Leiden vyššie ako riziko včasnej straty (10). U 17 % žien s preeklampiou sa vyskytuje mutácia FV Leiden, prítomnosť mutácie MTHFR je v príčinnej súvislosti s výskytom rázštepú pery a podnebia, ale nepotvrdil sa jej vzťah k predčasnej strate plodu (4, 5, 11, 12). **Kombinované trombofilné defekty** boli zistené u 21 % žien, ktoré prekonal stratou plodu v porovnaní s 5,5 % žien v kontrolnom súbore (12). Najnovšie sa predpokladá, že aj polymorfizmus EPCR matky alebo otca môže prispievať k riziku predčasnej straty plodu (13). Rovnako bol potvrdený vzťah medzi trombofilnými mutáciami, predovšetkým pri ich kombinácii a intrauterinnou retardáciou rastu plodu (14). Riziko predčasného pôrodu sa v prítomnosti jednej trombofilnej mutácie zvyšuje 3,6-krát, v prípade kombinácie všetkých 3 mutácií je dokonca 14,3-krát zvýšené (5). Výskyt vrodenej trombofilie pri komplikáciách v gravidite dokumentuje tabuľka 2.

Prevenia a liečba trombofilných stavov v gravidite

V súčasnosti sa **pri prevencii a liečbe VTE v súvislosti s graviditou** odporúča postupovať podľa **odporúčaných postupov** Americkej spoločnosti hrudníkových lekárov **ACCP** (*American College of Chest Physicians*) **z roku 2008** (15, 16):

a) u tehotných a dojčiacich žien všeobecne sa odporúča:

- u tehotných žien na antikoagulačnej liečbe nahradiť perorálne antikoagulanty (AVK) pomocou nefrakcionovaného heparínu (UFH) alebo nízkomolekulového heparínu (LMWH), najneskôr do 6. týždňa gravidity, okrem žien s vysokorizikovými mechanickými chlopňovými náhradami;
- na liečbu a profylaxiu VTE v gravidite uprednostniť LMWH pred UFH (menšie riziko heparínom indukovanej trombocytopénie a krvácania po LMWH ako po UFH);
- u dojčiacich žien užívajúcich AVK alebo UFH/LMWH alebo danaparoid pokračovať v terapii, uprednostniť iné antikoagulanty pred pentasacharidmi, u dojčiacich žien s vysokým rizikom VTE je vhodné pridať ASA (100 mg/d);



b) u tehotných žien s akútnou VTE sa odporúča:

- iniciálna liečba UFH/LMWH v adjustovaných dávkach aspoň 5 dní, ďalej s. c. liečba UFH/LMWH počas celej tehotnosti, po pôrode profylaktická antikoagulačná liečba aspoň 6 týždňov (minimálne trvanie celkovej liečby aspoň 6 mesiacov);
- u tehotných žien dostávajúcich UFH/LMWH v adjustovaných dávkach prerušiť liečbu heparínom aspoň 24 hodín pred pôrodom, je možné opäť začať 6 hodín po pôrode;
- výnimočne v individuálnych prípadoch chirurgická liečba;
- zavedenie kaválneho filtra, ak VTE vznikol do 3 týždňov pred plánovaným termínom pôrodu, pri kontraindikácii antikoagulačnej liečby alebo pri extenzívnej trombóze s vysokým rizikom embólie;

c) u tehotných žien s jednou predchádzajúcou epizódou VTE sa odporúča:

- v súvislosti s už neprítomným provokujúcim faktorom, bez dokázanej trombofilie klinické sledovanie pred pôrodom a antikoagulačná profylaxia po pôrode;
- v tehotenstve alebo s VTE spojenou s liečbou estrogénmi klinické sledovanie, alebo LMWH/UFH v profylaktických alebo stredných dávkach počas celej tehotnosti pred pôrodom a antikoagulačná profylaxia po pôrode;
- u ostatných tehotných žien bez dlhodobej antikoagulačnej liečby pred pôrodom klinické sledovanie alebo LMWH/UFH v profylaktických alebo stredných dávkach počas celej tehotnosti a antikoagulačná profylaxia po pôrode;
- s trombofiliou pred pôrodom LMWH/UFH v profylaktických alebo stredných dávkach počas celej tehotnosti a antikoagulačná profylaxia po pôrode;
- u všetkých s predchádzajúcou hlbokou žilovou trombózou pred pôrodom a po pôrode kompresívne pančuchy;

d) u tehotných žien s opakovanou epizódou VTE sa odporúča:

- u žien bez dlhodobej antikoagulačnej liečby pred pôrodom LMWH v profylaktickej, strednej alebo adjustovanej dávke, alebo UFH v strednej alebo adjustovanej dávke počas celej tehotnosti a antikoagulačná profylaxia po pôrode;
- u žien na dlhodobej antikoagulačnej liečbe pred pôrodom LMWH v strednej alebo adjustovanej dávke, alebo v dávke 75 % z adjustovanej dávky alebo UFH v adjustovanej dávke počas celej tehotnosti a dlhodobá antikoagulačná profylaxia po pôrode;

e) u tehotných žien s trombofiliou bez predchádzajúcej epizódy VTE sa odporúča:

- s deficitom antitrombínu, PC, PS a homozygotnými mutáciami FV Leiden, FII 20210A alebo s kombinovanou trombofiliou pred pôrodom a po pôrode antikoagulačná profylaxia;
- u ostatných tehotných žien s trombofiliou pred pôrodom klinické sledovanie alebo LMWH/UFH v profylaktickej dávke a antikoagulačná profylaxia po pôrode;
- u žien s homozygotnou mutáciou MTHFR acidum folicum pred a počas celej tehotnosti;

f) u žien s opakovanou stratou plodu alebo rizikom preeklampsie sa odporúča:

- s opakovanou včasnou alebo neskorou stratou plodu (3 a viac) skríning na APA-protilátky, v prípade APA-pozitivity bez predchádzajúcej epizódy VTE alebo arteriovej trombózy pred pôrodom LMWH v profylaktickej dávke alebo UFH v profylaktickej dávke alebo strednej dávke, v kombinácii s ASA; v prípade neskorých strát LMWH/UFH v profylaktickej dávke od 20. týždňa gravidity;
- u tehotných žien s vysokým rizikom preeklampsie liečba nízkymi dávkami ASA počas celej tehotnosti; u žien s preeklampiou v anamnéze sa neodporúča profylaxia UFH/LMWH počas nasledujúcej gravidity;

g) u tehotných žien s mechanickými chlopňovými náhradami sa odporúča:

- pred pôrodom LMWH/UFH v adjustovanej dávke počas celej tehotnosti, alebo od 12. – 35. týždňa AVK (warfarín), tesne pred pôrodom opäť LMWH/UFH a následná antikoagulačná profylaxia po pôrode;

- u tehotných žien s vysokorizikovými mechanickými chlopňovými náhradami preferovať užívanie AVK pred heparínom počas celej tehotnosti (riziko pre plod je podobné ako riziko tromboembolických komplikácií pre matku); pri vysokom riziku VTE kombinácia antikoagulačnej liečby s ASA v nízkych dávkach (75 – 100 mg/d),

h) u žien pred sectio caesarea sa odporúča:

- na stanovenie potreby tromboprofylaxie je vhodné uskutočniť vyšetrenie na trombofilný stav u všetkých tehotných žien, u ktorých je plánovaný cisársky rez;
- bez iných rizikových faktorov trombozy podstupujúcich cisársky rez okrem včasnej mobilizácie je vhodná aj ďalšia tromboprofylaxia;
- s aspoň jedným rizikovým faktorom podstupujúcich cisársky rez po pôrode podať LMWH/UFH v profylaktických dávkach alebo kompresívne pančuchy peripartálne;
- s viacerými rizikovými faktormi podstupujúcich cisársky rez podávať LMWH/UFH v profylaktických dávkach v kombinácii s kompresívnymi pančuchami peripartálne;
- s vysokým rizikom VTE podstupujúcich cisársky rez a pri pretrvávajúcom rizikových faktorov aj po pôrode podávať predĺženú profylaxiu (4 – 6 týždňov po pôrode);

i) u žien so systémovým ochorením (lupus erythematosus) sa odporúča:

- ASA 100 mg/d od začiatku gravidity, neskôr prechod na miniheparinizáciu UFH alebo profylaktická dávka LMWH,

po pôrode antikoagulačná profylaxia do 8. týždňa,

- možná kombinácia s kortikoidmi alebo i. v. imunoglobulínmi pri vysokej aktivite ochorenia (vysoké titre APA) v spolupráci s reumatológom.

Záver

Vrodené a získané trombofilné stavy zvyšujú riziko výskytu **VTE počas gravidity a šesto-nedelia**, tiež bol dokázaný ich **vzťah k opakovaným stratám plodu, k ťažkej preeklampsii a k intrauterinnému úmrtiu plodu** (17). Uvedené stavy majú pre ženu nielen významné zdravotné dôsledky, ale aj psychosociálne a spoločenské.

Diagnostikou trombofilných stavov a adekvátnou sekundárnou profylaxiou trombozy je možné účinne predchádzať rozvoju opísaných komplikácií. Nápomocné je vedenie pacientiek s trombofiliou v **Národnom registri trombofilných stavov**, vďaka čomu je u nich **možné už od začiatku gravidity stanoviť riziko trombozy** a čo najskôr odporučiť **vhodné preventívne a liečebné postupy** (18).

Literatúra

1. Kvasnička J a spol. Trombofilie a trombotické stavy v klinickej praxi. Praha, Grada Publishing, 2003; 299 s.
2. Vojáček J, Malý M a spol. Arteriálna a žilná trombóza v klinickej praxi. Praha, Grada Publishing, 2004; 276 s.
3. Widimský J, Malý M, Eliáš P a spol. Akutná pľúcna embólia a žilná trombóza. Praha, Triton, 2002; 304 s.
4. Kujovich JL. Thrombophilia and pregnancy complications. Am J Obstet Gynecol 2004; 191 (2): 412–424.
5. Sellman JS, Holman RL. Thromboembolism during pregnancy. Risks, challenges and recommendations. Postgrad Med 2000; 108 (4): 71–84.
6. Malý J, Dulíček P. Vliv hormonálních změn u žen na hemostázu. Vnitř Lék 2002; 48 (12): 1169–1173.

7. Martinelli I, De Stefano V, Taioli E, et al. Inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. Thromb Haemost 2002; 87 (5): 791–795.

8. Brenner B, Grabowski EF, Hellgren M, et al. Thrombophilia and pregnancy complications. Thromb Haemost 2004; 92 (4): 678–681.

9. Lissalde-Lavigne G, et al. Factor V Leiden and prothrombin G20210A polymorphisms as risk factors for miscarriage during a first intended pregnancy: the matched case-control NOHA first study. J Thromb Haemost 2005; 3: 2178–2184.

10. Rey E, et al. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. Lancet 2003; 361: 901–908.

11. Lindhoff-Last E, Kreutzenbeck HJ, Magnani HN. Treatment of 51 pregnancies with danaparoid (because of heparin intolerance). Thromb Haemost 2005; 93 (1): 63–69.

12. Sarig G, et al. Thrombophilia is common in women with idiopathic pregnancy loss and is associated with late pregnancy wastage. Fertil Steril 2002; 77: 342–347.

13. Sood R, et al. Fetomaternal cross talk in the placental vascular bed: control of coagulation by trophoblast cells. Blood 2006; 107: 3173–3180.

14. Franchi F, Cetin I, Todros T, et al. Intrauterine growth restriction and genetic predisposition to thrombophilia. Haematologica 2004; 89 (4): 444–449.

15. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, et al. Venous Thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy. The 8th ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2008; 133: 844–886.

16. Kubisz P, Bartošová L, Staško J. Trombofilné stavy v gravidite. In: Štvrtinová V, a spol. Venózný tromboembolizmus: prevencia, diagnostika, liečba. Herba, Bratislava; 2009: 103–114.

17. Staško J, Kubisz P, Dobrotová M. Trombofilné stavy a gravidita. In: Mazuch J, a spol. Tromboembolická choroba venózneho pôvodu. Osveta; 2008: 60–73.

18. Plameňová I, Bartošová L, Holý P a spol. Národný register trombofilných stavov v Slovenskej republike. Lek Obz 58 (10): 2009; 437–442.

prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc.

Klinika hematológie a transfúziológie
JLF UK a MFN

Martinská fakultná nemocnica

Kollárova 2, 036 59 Martin

kubisz@jfm.uniba.sk



NEUROVASKULÁRNÍ KONGRES 2010

38. české a slovenské cerebrovaskulární sympozium 10. neurosonologické dny

OLOMOUČ, 10.–12. 6. 2010

Témata kongresu:

Neurosonologie • Primární a sekundární prevence iktu • Management akutní fáze mozkového infarktu • Trombolýza mozkového infarktu • Nové možnosti léčby mozkového infarktu • Management akutní fáze mozkové hemoragie • Neurointenzivní péče • Intervenční radiologie u cévních onemocnění mozku • Cévní neurochirurgie • Spasticita u pacientů s cévním onemocněním mozku • Bolesti hlavy u cévních onemocnění mozku • Vaskulární demence • Deprese po cévní mozkové příhodě • Rehabilitace • Sesterská sekce

Organizační zajištění: Konferenční servis UP
www.neuro2010.upol.cz

ČESKÁ NEUROLOGICKÁ SPOLEČNOST ČLS JEP

SLOVENSKÁ
NEUROLOGICKÁ
SPOLEČNOST

FAKULTNÍ NEMOCNICE
OLOMOUČ

