



Trombóza v těhotenství

Petr Kessler

Odd. hematologie a transfuziologie

Nemocnice Pelhřimov

Trombóza v těhotenství – medicínsky a společensky významný fenomén

Výskyt VTE v graviditě:

- 1:741 porodů u žen <35 let
- 1:483 porodů u žen ≥35 let

Virchowova triáda v těhotenství

■ Stáza

- Komprese pánevních žil gravidní dělohou
- Hormonálně podmíněná venodilatace

■ Poškození cév

- Porodní trauma

■ Zvýšená srážlivost

- ↑ f. V, VIII, IX, X, fibrinogen
- ↓ protein S
- ↓ fibrinolýza

Výskyt trombózy v graviditě u nosiček vrozených trombofilií

Trombofílie	<35 let	≥35 let
F V Leiden heterozygot	0,5%	0,7%
F V Leiden homozygot	2,2%	3,4%
Protrombin heterozygot	0,4%	0,6%
F V Leiden/protrombin	5,5%	8,2%
Deficience antitrombinu	6,1%	9%
Deficience proteinu C	0,7%	1,1%
Deficience proteinu S	0,7%	1,0%

Profylaxe – základní otázky:

- Kdo by měl profylaxi dostat?
- Kdy by měla být léčba zahájena?
- Jaká dávka LMWH by měla být podávána?
- Jak by se mělo postupovat v peripartálním období?

Vybrané citáty z IX. ACCP:

- 8.2.2. For pregnant women at low risk of recurrent VTE (single episode of VTE associated with a transient risk factor not related to pregnancy or use of estrogen), we suggest clinical vigilance antepartum rather than antepartum prophylaxis.

Vybrané citáty z IX. ACCP:

- 8.2.3. For pregnant women at moderate to high risk of recurrent VTE (single unprovoked VTE, pregnancy- or estrogen-related VTE, or multiple prior unprovoked VTE not receiving longterm anticoagulation), we suggest antepartum prophylaxis with prophylactic - or intermediate- dose LMWH rather than clinical vigilance or routine care.

Vybrané citáty z IX. ACCP:

- 9.2.2. For pregnant women with all other thrombophilias and no prior VTE who have a positive family history for VTE, we suggest antepartum clinical vigilance and postpartum prophylaxis with prophylactic- or intermediate-dose LMWH or, in women who are not protein C or S deficient, vitamin K antagonists targeted at INR 2.0 to 3.0 rather than routine care.

Vybrané citáty z IX. ACCP:

- Clinical vigilance ???
- Prophylactic- or intermediate-dose LMWH ???

Podle čeho se máme rozhodnout?

VTE není jediná hrozba!

- Placentární dysfunkce
 - Intrauterinní retardace růstu
 - Preeklampsie
 - Placentární abrupce
 - Potrat
 - Předčasný porod

Známky placentární dysfunkce

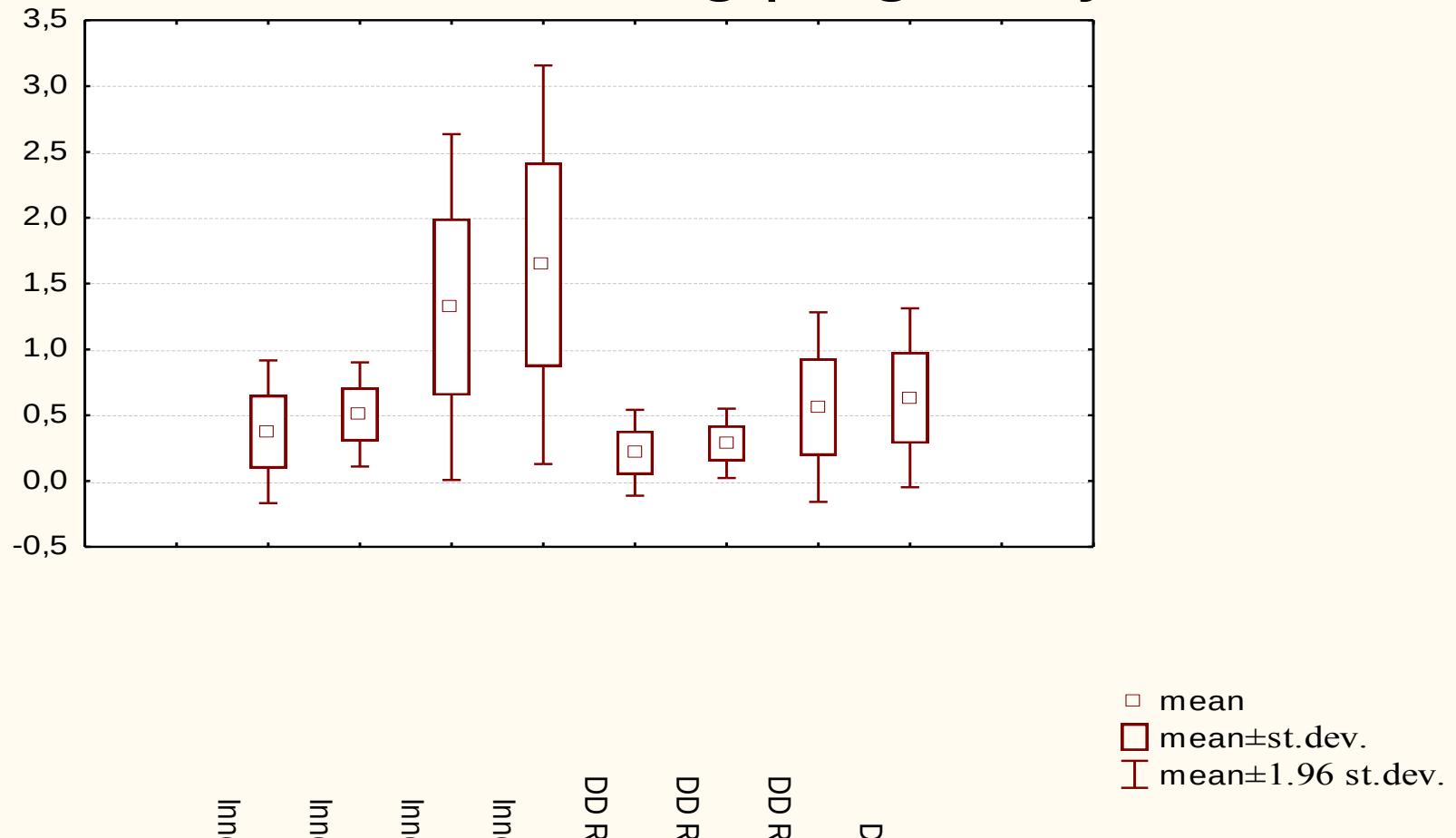
- LMWH v terapeutické dávce
- aXa a event. úprava dávky

Clinical vigilance?

- Klinické sledování
 - Známky TEN
 - TK, proteinurie
 - Sonografie
 - Retardace růstu?
 - Průtok pupečnickovými cévami?
- Laboratorní sledování
 - APTT, D-dimery, fibrinogen
 - KO, metabolismus Fe, vit. B12

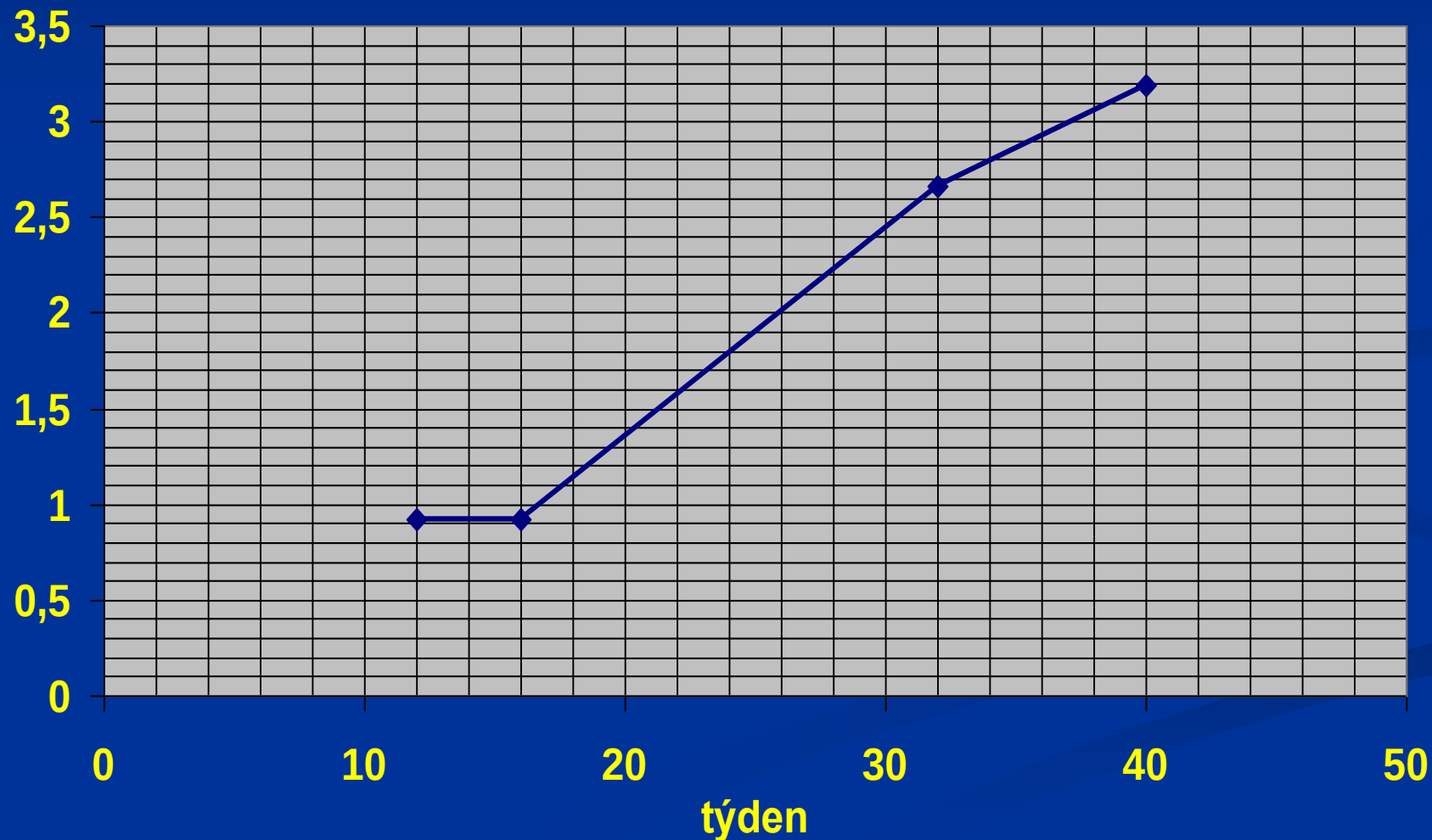
Fyziologické těhotenství – Innovance D-dimer x Medirox

D-dimer values during pregnancy



Innovance D-dimer

Horní hranice referenčního rozmezí v graviditě



Nízké riziko

- Dosud asymptomatická mírná trombofílie (heterozygotní mutace f. V Leiden, heterozygotní mutace protrombin 20210A)
- Stav po provokované TEN, která vznikla v období, kdy žena neužívala hormony, nebyla těhotná a nebyla v šestinedělí.
- Anamnéza komplikací v předchozí graviditě (IUGR, preeklampsie, abrupce placenty)

Nízké riziko

- Žádná profylaxe
 - (při anamnéze preeklampsie ASA)
- Sledování
- Vzestup D-D nad horní hranici ref. rozmezí bez klinického korelátu:
 - ➔ LMWH v profylaktické dávce

Nízké riziko

LMWH v profylaktické dávce

- Hladina D-dimerů nadále narůstá nad horní hranici ref. rozmezí:
 - ➔ Kontrola aXa
 - ➔ Kontrola porodníkem
 - ➔ Další zvyšování dávky LMWH
 - ➔ nebo změna LMWH s cílem vyšší stability aXa

Biologický poločas LMWH

■ Význam v těhotenství:

- Ve 2. polovině se zvyšuje renální clearance LMWHs a zkracuje se tak biol. poločas
- Nutná monitorace aXa, zejména při podávání terapeutické dávky
- LMWHs s kratším poločasem v 1 denní dávce při běžném dávkování často nezajistí adekvátní ochranu po celých 24 hodin

Změna LMWH s cílem vyšší stability aXa

- LMWH s kratším poločasem 1x denně → bemiparin
 - Nárůst D-D nad horní mez r.h. při profylaktické dávce
- Bemiparin 1x denně → LMWH s kratším poločasem 2x denně
 - Nárůst D-D nad horní mez r.h. při intermediární nebo terapeutické dávce
 - Po 35. týdnu při terapeutické dávce

Další postup:

- Vzestup D-D nad horní hranici ref. rozmezí
- LMWH v intermediární/terapeutické dávce
 - aXa >0,60 aXa IU/ml
 - více než 35. týden gravidity
- Hladina D-dimerů nadále prudce narůstá:
 - ➔ domluva s porodníkem o indukci porodu

Kasuistika

7.3.2012:

- Dosud asymptomatická
- 6. týden 1. gravidity
- APTT R 0,94 fbg 4,0 D-D 0,29
- ➔ klinické sledování, bez antitrombotik

Kasuistika

Další průběh až do 30. týdne
nekomplikovaný, hodnoty D-dimerů
nedosahovaly horní hranice ref. hodnot.

→ klinické sledování, bez antitrombotik

Kasuistika

33. týden:

- Klinicky bez patologie.
- D-dimery 3,64
- Zibor 3500 j
- Další kontrola za týden

Kasuistika

34. týden:

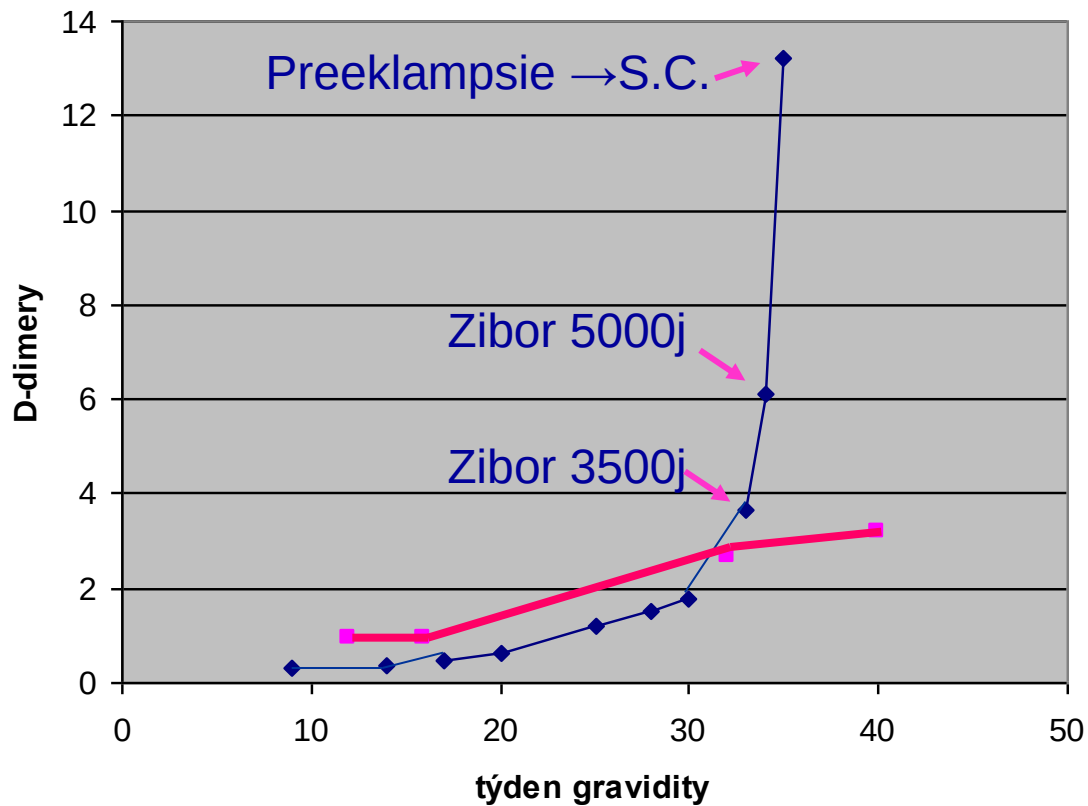
- Klinicky bez patologie.
- D-dimery 6,12
- aXa 0,26 aXaIU/ml
- Zibor 5000 j
- Další kontrola za týden

Kasuistika

35. týden:

- D-dimery 13,23
- aXa 0,34 aXaIU/ml
- Preeklampsie
- S.C.

Kasuistika



Střední riziko

- Anamnéza TEN asociované s estrogeny (hormonální antikoncepce, těhotenství, šestinedělí)
- Anamnéza opakované provokované TEN.
- Významná trombofílie
 - Deficience AT, proteinu C, proteinu S
 - Homozygotní f. V Leiden nebo Pro 20210A
 - Kombinace trombofilních rizik

Střední riziko

■ trombofílie +

- Anamnéza rekurentních abortů do 10. týdne
- Anamnéza pozdní ztráty plodu
- Anamnéza porodnických komplikací (IUGR, preeklampsie, abrupce placenty).

Střední riziko – opatření:

- Profylaktická dávka LMWH po průkazu gravidity
 - Klinické a laboratorní sledování
- Vzestup D-D nad horní hranici ref. rozmezí:
→ LMWH v intermediární dávce

Vysoké riziko

- Ženy s indikací dlouhodobé antikoagulační léčby warfarinem
 - Umělé chlopně
 - Stav po idiopatické TEN
- Warfarin nutno vysadit do 6. týdne gravidity
- Zahájit léčbu LMWH.
 - U umělé chlopně aXa 1,0-1,2IU/ml
 - U idiopat. TEN individuálně intermediární nebo terapeutická dávka

Sticky platelet syndrome

Klinická charakteristika

- Trombóza v tepenném řečišti
 - TIA, CMP, IM, periferní arteriální uzávěr, ischemická oftalmická neuropatie, retinální trombóza.
 - Často vznik v souvislosti s emoční nebo fyzickou zátěží
- Žilní tromboembolismus
- Komplikace těhotenství

Sticky platelet syndrome

Klinická charakteristika

- Trombóza v tepenném řečišti
- Žilní tromboembolismus
 - Recidiva při léčbě warfarinem
 - Trombóza v atypické lokalizaci
- Komplikace těhotenství

Sticky platelet syndrome

Klinická charakteristika

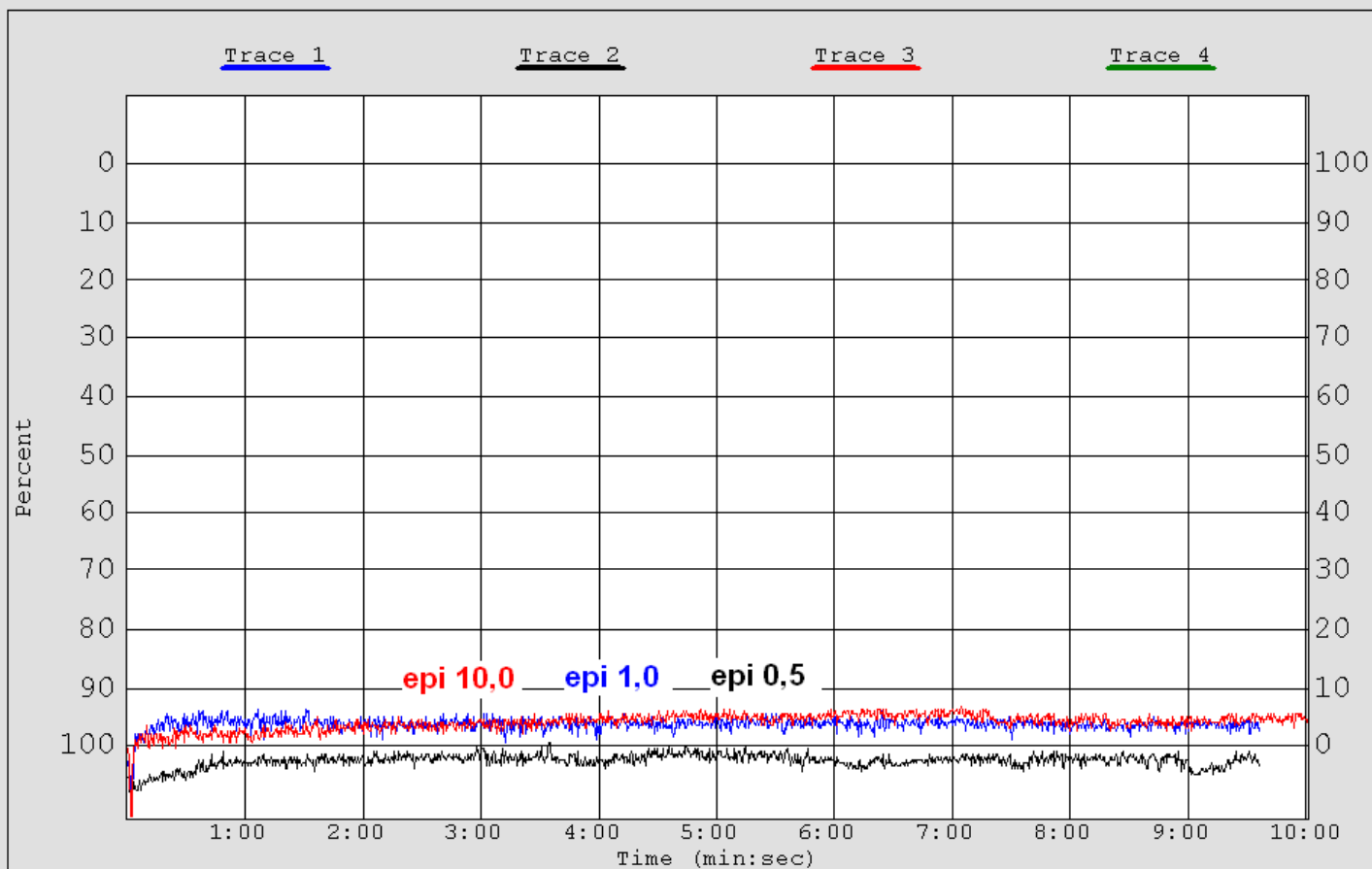
- Trombóza v tepenném řečišti
- Žilní tromboembolismus
- Komplikace těhotenství
 - Spontánní potrat
 - Předčasný porod
 - Retardace intrauterinního růstu plodu
 - Preeklampsie
 - Abrupce placenty

Sticky platelet syndrome

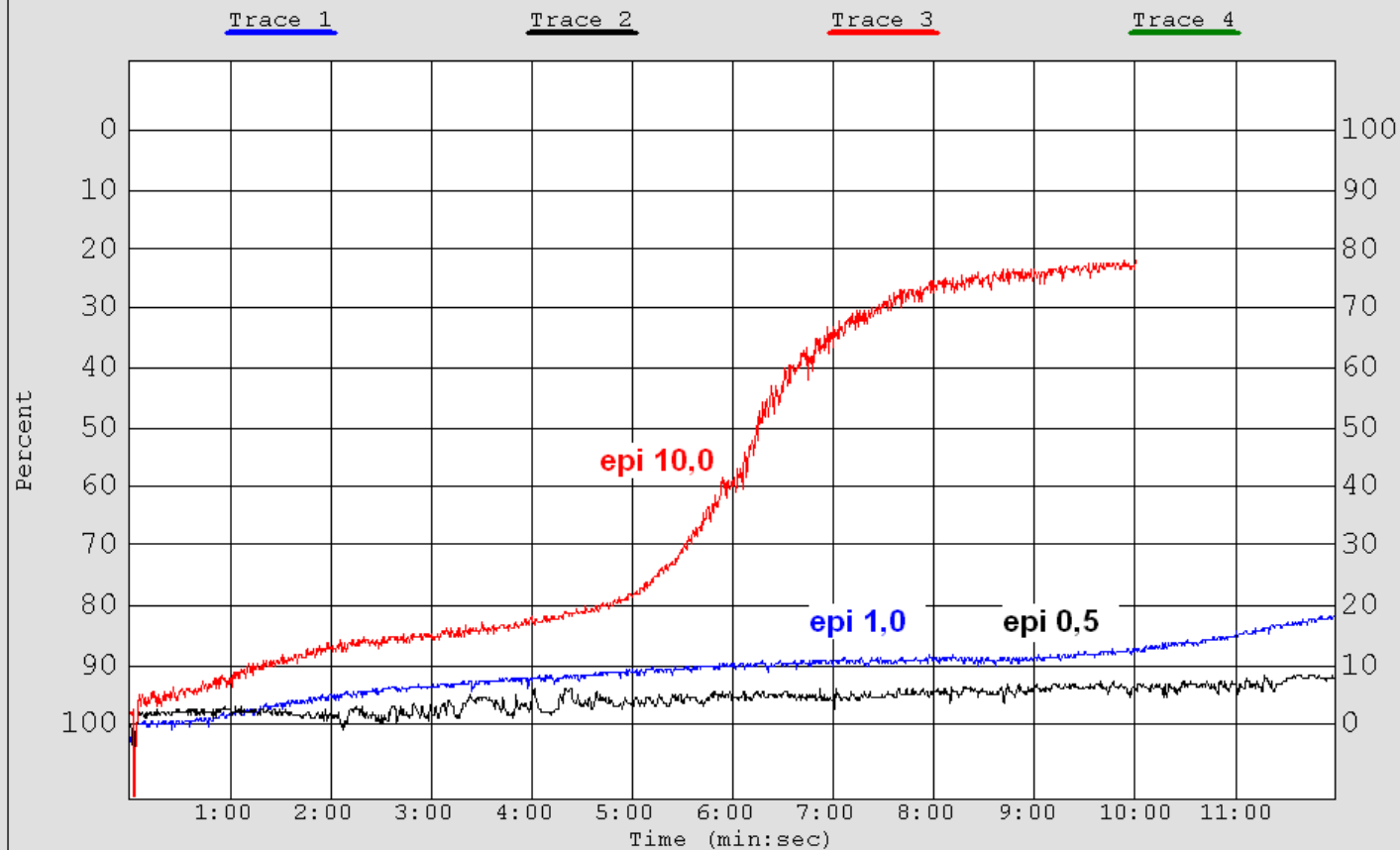
■ Laboratorní charakteristika:

- Hyperagregabilita trombocytů s nízkými koncentracemi induktorů
- Typ I. hyperagregace s ADP+epinefrinem
- Typ II. hyperagregace s epinefrinem
- Typ III. hyperagregace s ADP

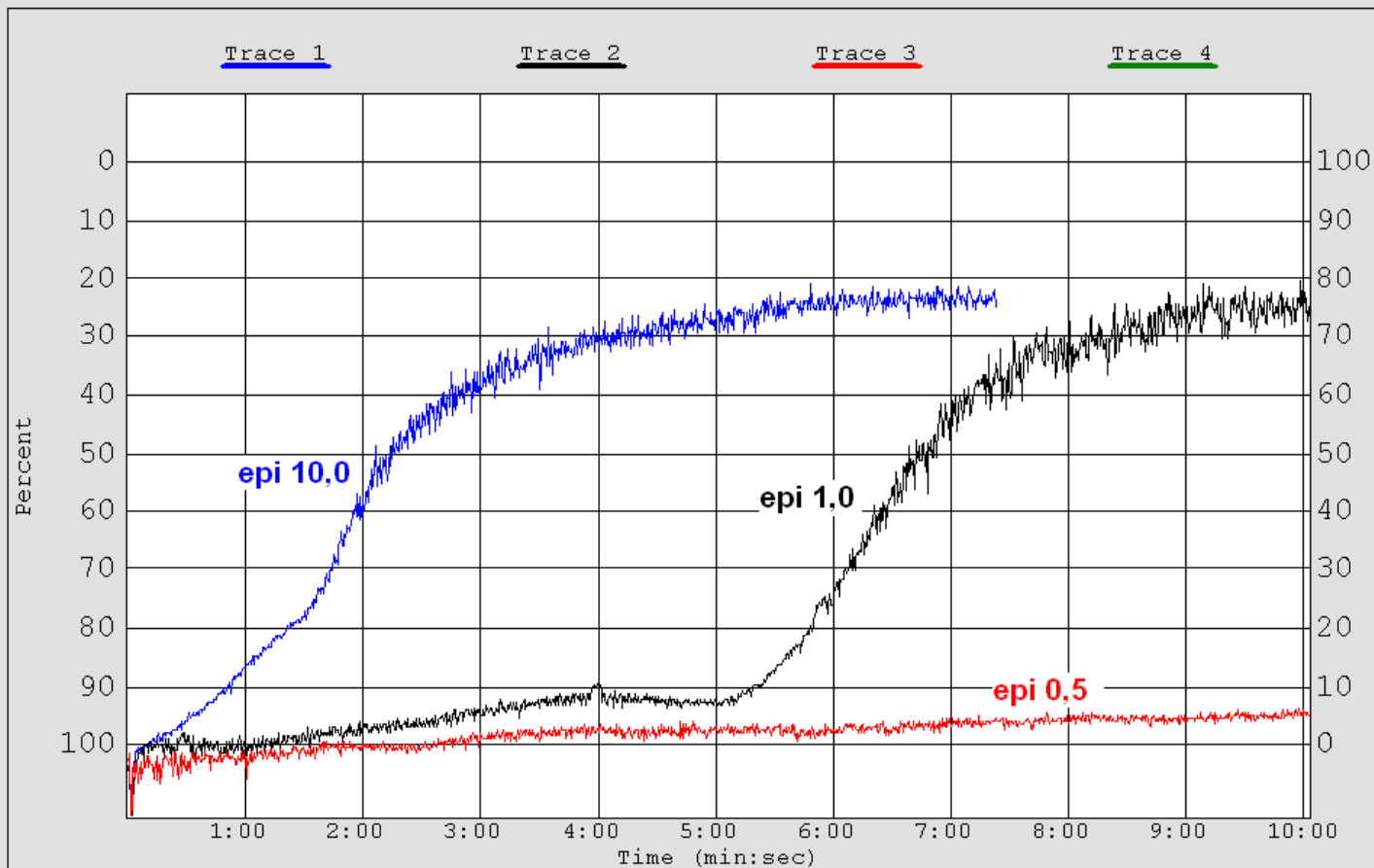
Zdravý jedinec



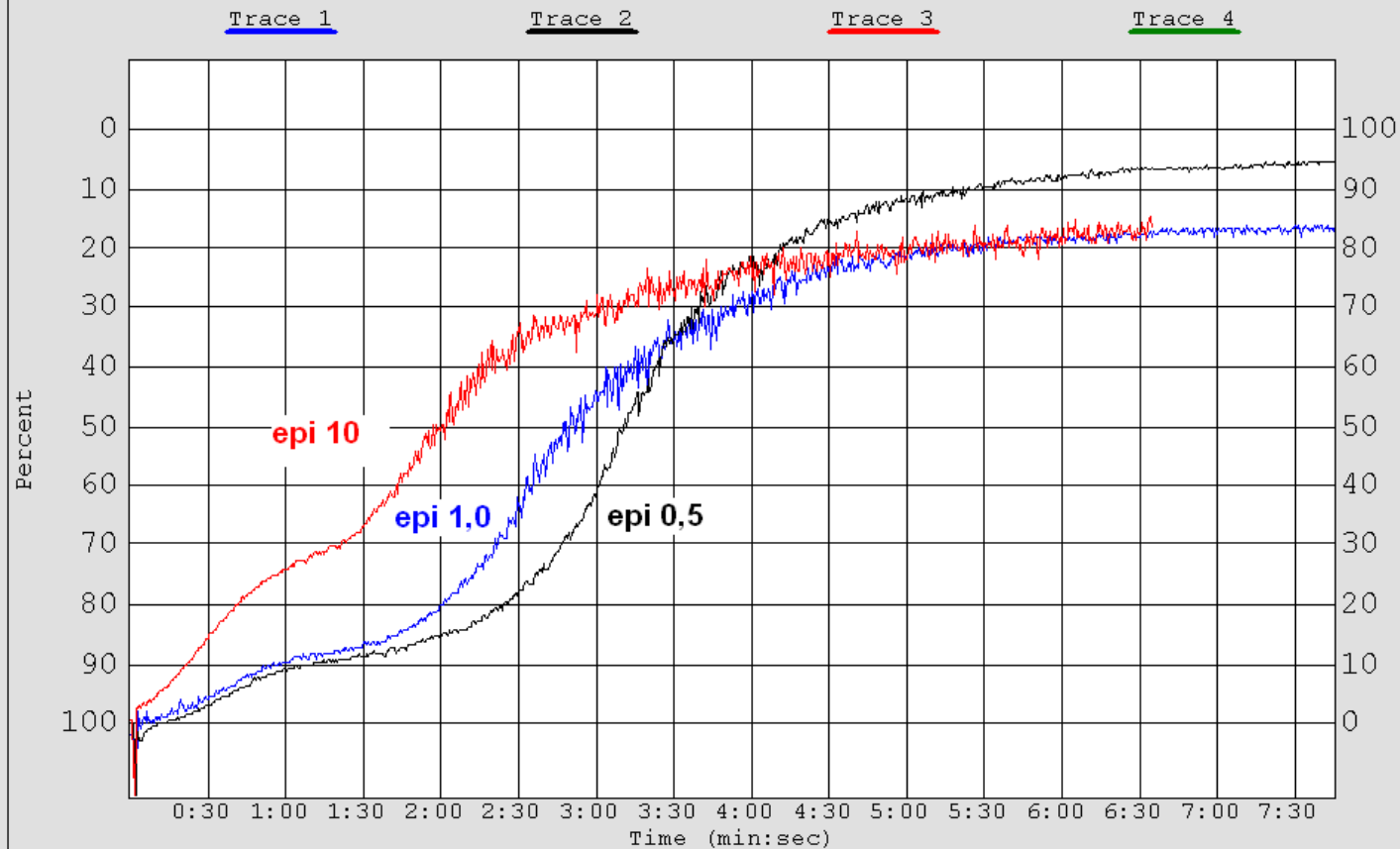
Ještě normální náález



Pozitivní náález (2 ze 3)



Pozitivní nález (3 ze 3)



Sticky platelet syndrome

- Od začátku gravidity ASA 100 mg denně
- Kontroly D-dimerů
- DD nad horní hranicí r.h. → +LMWH
- V 35. týdnu ASA vysazujeme → LMWH

Diagnostika VTE v těhotenství

Hlavní úskalí:

- Příznaky sukcesivní PE x projevy gravidity
- Častá izolovaná trombóza pánevních žil
 - Bolest v třísle, boku, podbřišku
- D-D k vyloučení VTE málo užitečné
- Riziko radiačního poškození plodu
 - zejména v 1. trimestru

Diagnostika HŽT v těhotenství

- Klinické hodnocení nedostatečně přínosné
- Negativní predikční hodnota DD vysoká.
 - Použitelná ale jen do 10.-12. týdne
- Zlatý standard: sonografie
- V případě negativního nálezu opakovat!
 - po 3 a 7 dnech

Diagnostika HŽT v těhotenství

- Při podezření na trombózu pánevních žil a negativní sonografii: NMR pánve

Diagnostika PE v graviditě

- Klinické hodnocení málo přínosné.
- Negativní predikční hodnota DD nebyla u těhotných testována.
- 1. vyšetřením by pro nulovou radiační zátěž měla být bilaterální sonografie žil DKK.

Diagnostika PE v graviditě

Při negativním nálezů na sonografii DKK
→ zobrazovací metody:

- CT angiografie
 - vyšší senzitivita a specifita, lepší dostupnost
 - expozice plodu 0,066 cGy
 - expozice prsů matky 2.0 - 3.5 cGy
- Low dose perfusní scan
 - expozice plodu 0,012 cGy

Doporučení National Commission on Radiation Protection: max. přípustná dávka 5cGy

Postup při podezření na PE

1. Klinické vyšetření

Pokud není zjištěna jiná příčina potíží:

2. Sonografie žil DKK

Pokud není zjištěna žilní trombóza:

3. Low dose perfusní scintigrafie

Při nedignostickém výsledku:

4. Angio-CT

Léčba VTE u gravidních

- LMWH od diagnózy VTE v terapeutické dávce
 - během 2. a 3. trimestru nutné kontroly aXa a adjustace dávky LMWH
 - odběr 3-4 hodiny od aplikace LMWH
 - terapeutické rozmezí 0,6-1,0 aXaIU/ml

Léčba VTE v šestinedělí:

- Celková doba léčby minimálně 6 měsíců.
 - Pokud vznikla trombóza v 1. trimestru, pokračujeme LMWH, na konci šestinedělí zkontrolujeme sonografií žil a při plné rekanalizaci léčbu ukončíme.
 - Pokud vznikla trombóza později, převádíme na warfarin a pokračujeme nejméně 6 měsíců od dg.

Peripartální management

- Při vzniku ileofemorální DVT nebo PE v posledním měsíci gravidity zvážit zavedení dočasného kaválního filtru před porodem.

Peripartální management

- Stop LMWH při neklamných známkách počínajícího porodu.
 - Pravidelné kontrakce á 3-5 minut
 - Odtok plodové vody
- 6-24 hod. po porodu profylaktická dávka LMWH

Peripartální management

Elektivní císařský řez:

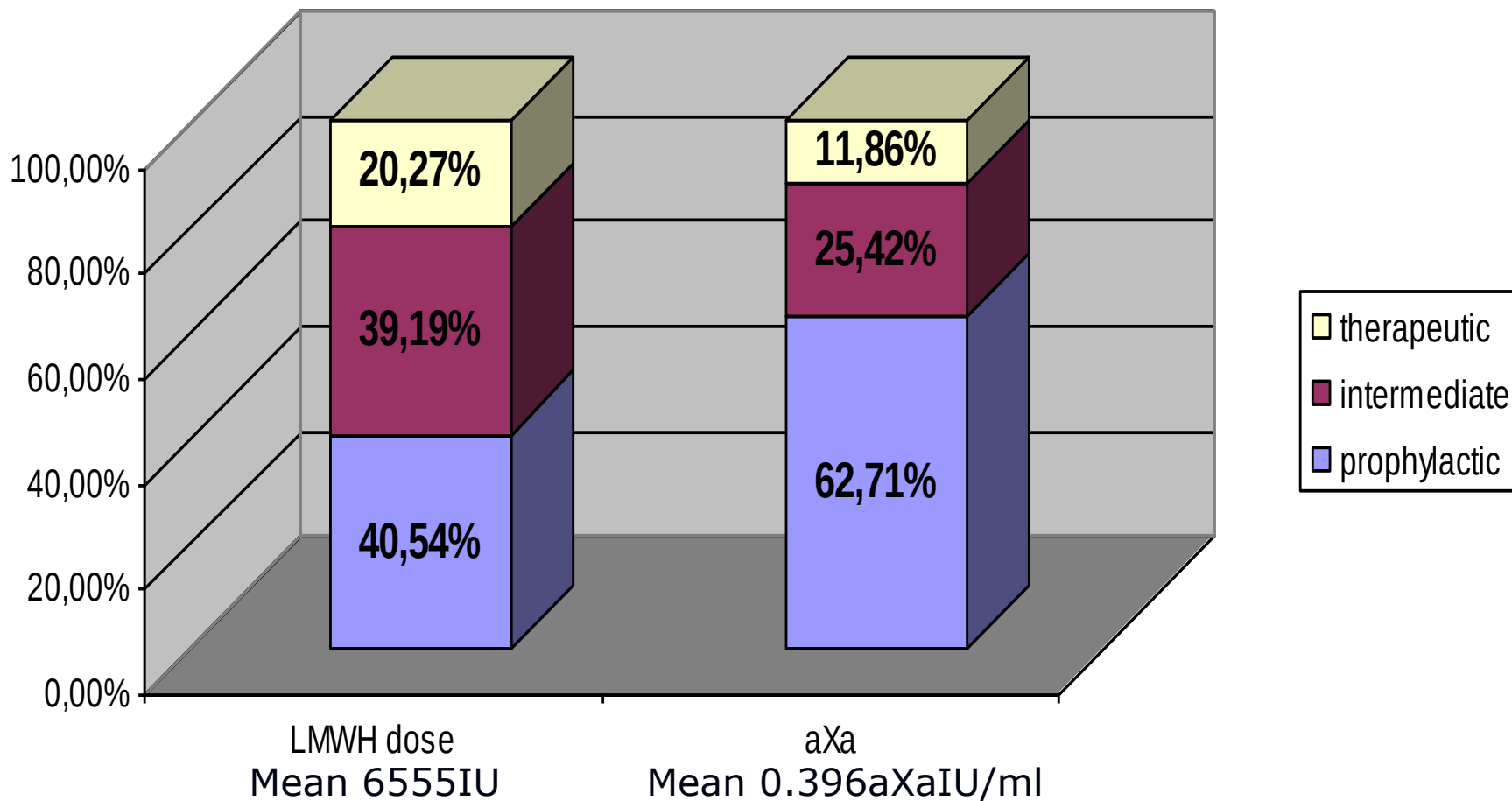
- Poslední profylaktická dávka večer před operací.
- 6-24 hod. po porodu profylaktická dávka LMWH

Peripartální management

Epidurální anestezie:

- 12 hodin po profylaktické dávce nebo 24 hodin po terapeutické dávce
 - Podle aXa, nikoli podle podané dávky

LMWH dávka před porodem



Závěry:

- Trombóza v graviditě představuje významný medicínský problém.
- Profylaxe u rizikových žen je indikována individuálně.
- Diagnostika a léčba VTE v graviditě má svá specifika.

Závěry:

- Individualizovanou péčí a multioborovou spoluprací je možno riziko fatální VTE v graviditě a šestinedělí minimalizovat.

Děkuji za pozornost.