

Practice Bulletin numer 124: wrodzone trombofilie w czasie ciąży

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS

Wrodzone trombofilie zwiększają ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (venous thromboembolism, VTE), dlatego zasugerowano istnienie związku między wrodzonymi trombofiliami a zakrzepicą naczyń maciczo-łożyskowych, której następstwem są takie powikłania ciąży, jak poronienie, stan przedrzucawkowy, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu (intrauterine growth restriction, IUGR) oraz przedwczesne oddzielenie łożyska, choć związek ten nie jest tak jednoznaczny.

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) twierdzi jednak, że „nie można ustalić jednoznacznego związku przyczynowego między wrodzonymi trombofiliami a powikłaniami ciąży” z powodu małej mocy statystycznej, sprzeczności wyników i potencjalnych problemów ze zgłaszaniem wszystkich przypadków w większości dostępnych badań.

ACOG w Practice Bulletin nr 124 dokonuje przeglądu najczęstszych wrodzonych trombofilii związanych z ryzykiem VTE u matki oraz ryzykiem powikłań ciąży i tworzy zalecenia dotyczące strategii badań przesiewowych i postępowania. Ten Practice Bulletin zastępuje wytyczne z 2010 roku.

Trombofilie wrodzone są przyczyną powikłań ciąży

Istnieje silny związek między wrodzonymi trombofiliami a żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, stanowi ona powikłanie 1 na 1600 ciąży i jest przyczyną istotnej chorobowości matek. Najczęstszymi trombofiliami wrodzonymi są: mutacja czynnika V Leiden (około 5% populacji europejskiej, 3% Afroamerykanów, których przodkowie nie byli niedawnymi imigrantami), mutacja genu protrombiny G20210A (3% populacji europejskiej), niedobór białka C (0,2-0,3%, na podstawie wyniku testu sprawdzającego funkcję białka, przy punkcie odcięcia 50-60%), niedobór białka S (0,03-0,13%, stwierdzony na podstawie stężenia wolnego antygeny poniżej 55%) oraz niedobór antytrombiny (0,02%, stwierdzony na podstawie aktywności antytrombiny III wynoszącej poniżej 60%).

Mutacja V Leiden jest przyczyną około 40% przypadków VTE w czasie ciąży – mniej przypadków występuje u ciężarnych, które nie mają VTE w wywiadzie ani krewnego pierwszego stopnia, który miałby w wywiadzie VTE w wieku poniżej 50 roku życia.

Mutacja protrombiny G20210A odpowiada za około 17% przypadków VTE w czasie ciąży, zależnej od obciążenia w wywiadzie osobistym lub rodzinnym. Rzadkie współistnienie mutacji V Leiden i mutacji protrombiny G20210A nasila synergicznie nadkrzepliwość.

Niedobór białka C odpowiada za 2-7% VTE występujących w czasie ciąży, dotyczy on kobiet z VTE w wywiadzie osobistym lub rodzinnym. Niedobór białka S wiąże się z ryzykiem u 6-7% kobiet z VTE w wywiadzie rodzinnym. Homozygotyczność, jeśli chodzi o niedobór białka C i S, wywołuje piorunującą płamicę u noworodków i wymaga leczenia przeciwzakrzepowego przez całe życie.

Niedobór antytrombiny występuje rzadko, ale wiąże się z bardzo dużym ryzykiem zakrzepicy. Może on zwiększać ryzyko VTE ponad 25-krotnie u kobiet niebędących w ciąży, a u ciężarnych z VTE w wywiadzie lub wywiadzie rodzinnym jeszcze bardziej.

Wykonywanie badań przesiewowych jest kontrowersyjne

ACOG zauważa, że wykonywanie badań przesiewowych w kierunku wrodzonych trombofilii jest kontrowersyjne i zaleca je tylko w przypadkach, w których będą miały wpływ na decyzje terapeutyczne, dodając, że badania przesiewowe nie są pomocne, jeśli „leczenie jest i tak wskazane z powodu obecności innych czynników ryzyka”.

Kandydatki do badań przesiewowych. Wykonanie badań przesiewowych należy rozważyć u ciężarnych, które mają:

- w wywiadzie VTE związaną z obecnością przemijającego czynnika ryzyka, takiego jak złamanie, operacja lub przedłużone unieruchomienie. Ryzyko nawrotu u takich kobiet z nieleczoną trombofilią wynosi 16%.
- VTE u krewnego pierwszego stopnia (rodziców lub rodzeństwa), szczególnie przy wystąpieniu schorzenia poniżej 50 roku życia u osoby bez innych dodatkowych

czynników ryzyka. Kobiety, u których rozpoznano trombofilię, powinny mieć wdrożone postępowanie profilaktyczne.

ACOG nie zaleca wykonywania rutynowych badań przesiewowych w innych przypadkach, w tym u kobiet z nawracającymi poronieniami lub tym, które przebyły przedwczesne odklejenie łożyska, z powodu niewystarczających dowodów, że stosowanie profilaktyki przed porodem zapobiega powtórzeniu się powikłań. Nie ma wystarczających dowodów, aby zalecać wykonywanie badań przesiewowych lub wdrażać leczenie przeciwzakrzepowe u kobiet, u których wystąpiło IUGR lub stan przedrzucawkowy.

Badania laboratoryjne. W wytycznych zalecono, aby – jeśli to możliwe – wykonać badania laboratoryjne później niż 6 tygodni po incydencie zakrzepowym, wtedy kiedy pacjentka nie jest w ciąży, nie przyjmuje leków przeciwzakrzepowych ani nie stosuje terapii hormonalnej.

Jeśli jest to wskazane, badania przesiewowe powinny obejmować testy w kierunku mutacji V Leiden (test drugiej generacji oporności na aktywowane białko C, a jeśli wynik jest nieprawidłowy, analiza DNA), mutacji protrombiny G20210A (analiza DNA) i niedoboru białka C (test aktywności), białka S (test czynnościowy) oraz antytrombiny (test aktywności).

Nie zaleca się wykonywania badania przesiewowego w kierunku mutacji genu reduktazy metylenotetrahydrofolianu (MTHFR) z oceną stężenia homocysteiny na czczo lub analizą mutacji MTHFR, ponieważ nie wykazano, aby mutacja wiązała się z powikłaniami ciąży.

Postępowanie w przypadku trombofilii u ciężarnych

ACOG zaleca, aby u wszystkich ciężarnych z wrodzonymi trombofiliami dokonać indywidualnej oceny ryzyka, co może wpłynąć na decyzje dotyczące postępowania. Takie decyzje, jak stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej, leczenia przeciwzakrzepowego lub nadzoru przed porodem (bez leczenia) – zależą od wywiadu dotyczącego VTE, stopnia ciężkości trombofilii i innych czynników ryzyka. Czynniki, które należy wziąć pod uwagę przy ustalaniu intensywności stosowanego leczenia, obejmują: przedłużone unieruchomienie, otyłość, ukończenie ciąży lub porodu cięciem cesarskim oraz wywiad rodzinny w kierunku trombofilii lub VTE.

Pończochy o stopniowanym ucisku można stosować w czasie ciąży i po porodzie u kobiet z VTE w wywiadzie. Zastosowanie pończoch o stopniowanym ucisku lub butów pneumatycznych uciskowych należy rozważyć w czasie porodu (powinno się stosować aż do wypisania pacjentki do domu po porodzie) u chorych na trombofilie.

Schematy leczenia przeciwzakrzepowego. Ogólnie w czasie ciąży w profilaktyce preferowane jest stosowanie heparyn

drobnocząsteczkowych (low molecular weight heparin, LMWH) niż heparyny niefrakcjonowanej (unfractionated heparin, UFH) z powodu gorszego wskaźnika ryzyko-korzyści dla UFH. Istnieją kontrowersje dotyczące tego, czy przy stosowaniu profilaktyki należy dostosowywać dawkę LMWH tak, aby osiągnąć docelowy poziom aktywności anty-Xa w zakresie terapeutycznym, nie wykazano jednak, aby takie dostosowywanie dawki poprawiało bezpieczeństwo i skuteczność. Nie można natomiast stworzyć żadnych jednoznacznych zaleceń dotyczących schematu stosowania UFH, jeśli wybierze się tę opcję. Zaleca się stosowanie LMWH lub UFH, zwłaszcza heparyn drobnocząsteczkowych, zamiast antagonistów witaminy K u tych kobiet, które zaszły w ciążę w trakcie leczenia przeciwzakrzepowego z powodu epizodu VTE.

Postępowanie przed porodem. Kobiety bez trombofilii, które w przeszłości miały pojedynczy epizod VTE związany z przemijającym czynnikiem ryzyka, powinny być obserwowane bez stosowania leczenia przeciwzakrzepowego. Kobiety chore na trombofilie małego ryzyka, ale bez VTE w wywiadzie, mogą być również tylko obserwowane bez stosowania leczenia przeciwzakrzepowego lub otrzymywać LMWH lub UFH w dawce profilaktycznej. Profilaktyka przedporodowa powinna rozpocząć się już w pierwszym trymestrze ciąży, ponieważ ryzyko VTE jest największe przed 20 tygodniem ciąży.

Stosowanie LMWH lub UFH w dawce profilaktycznej zalecane jest u kobiet chorych na trombofilie dużego ryzyka, bez VTE w wywiadzie oraz u kobiet bez trombofilii, które przebyły pojedynczy epizod zakrzepicy związany z przemijającym czynnikiem ryzyka związanym z ciążą lub z terapią estrogenową, lub pojedynczy idiopatyczny epizod VTE i nie otrzymują przewlekłe leczenia przeciwzakrzepowego.

Kobietom z trombofilie małego ryzyka, które przebyły jeden epizod VTE i nie są przewlekłe leczone antykoagulantami, można podać profilaktyczną lub średnią dawkę LMWH lub UFH bądź obserwować je bez wdrażania leczenia przeciwzakrzepowego.

Kobiety chore na trombofilie dużego ryzyka, które w przeszłości przebyły jeden epizod VTE i nie są długotrwale leczone antykoagulantami, powinny otrzymać profilaktycznie pośrednią lub dostosowaną dawkę LMWH lub UFH.

Kobietom, które przebyły dwa lub więcej epizodów VTE, z trombofilie lub bez niej i nie są przewlekłe leczone antykoagulantami, można podać LMWH lub UFH w dawce profilaktycznej lub terapeutycznej. Kobiety należące do tej kategorii, które przewlekłe otrzymują antykoagulanty, powinny otrzymywać LMWH lub UFH w dawce leczniczej.

Postępowanie w trakcie porodu. U pacjentek z grupy zwiększonego ryzyka należy rozważyć profilaktyczne podanie UFH. Zamiana UFH na porównywalną dawkę LMWH

w 36 tygodniu ciąży pozwoli na wykonanie znieczulenia przewodowego w trakcie porodu. Podawania dostosowanej dawki LMWH lub UFH podskórnie można zaprzestać 24-36 h przed indukcją porodu lub przed planowanym cięciem cesarskim, aby uniknąć konsekwencji leczenia przeciwzakrzepowego w trakcie porodu.

Poinformuj pacjentkę, aby w przypadku rozpoczęcia się czynności porodowej zaprzestała wstrzykiwać heparyny podawanej profilaktycznie. Poród drogą pochwową lub przez cięcie cesarskie powyżej 4 h od ostatniej profilaktycznej dawki UFH nie zagraża krwotokiem, podobnie jak wykonanie znieczulenia przewodowego możliwe jest po 12 godzinach od dawki profilaktycznej i 24 od dawki leczniczej LMWH. Jeśli to konieczne, siarczan protaminy może szybko odwrócić działanie UFH lub LMWH. U pacjentek z niedoborem antytrombiny można podać koncentrat antytrombiny.

Postępowanie po porodzie. U pacjentek, które wymagają leczenia przeciwzakrzepowego po porodzie, dawki powinny być takie same lub większe niż stosowane przed porodem. Leczenie UFH lub LMWH można rozpocząć 4-6 h po porodzie drogami natury i 6-12 h po cięciu cesarskim.

Leczenie warfaryną można rozpocząć natychmiast, rozpoczynając od dawki 5 mg/24 h podawanej przez 2 dni, a następnie indywidualizować dawkę przez monitorowanie

INR. Pacjentki powinny otrzymywać dawki terapeutyczne UFH i LMWH przez 5 dni, aż do momentu uzyskania terapeutycznego wydłużenia INR (2,0-3,0), co ma na celu zapobieganie paradoksalnej zakrzepicy i martwicy skóry wywołanej wczesnym działaniem warfaryny przeciwko białku C. Warfarynę, LMWH i UFH można podawać kobietom karmiącym piersią, ponieważ te leki nie kumulują się w mleku i nie wywołują działania przeciwzakrzepowego u noworodka.

Antykoncepcja po porodzie. Ponieważ środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny zwiększają ryzyko VTE wśród kobiet z mutacją V Leiden i mutacją protrombiny *G20210A*, te kobiety powinny rozważyć zastosowanie metod alternatywnych, takich jak wkładka domaciczna (w tym wkładki zawierającej progestagen), tabletki zawierające sam progestagen lub implanty, bądź metod barierowych. ACOG nie zaleca wykonywania badań przesiewowych w kierunku trombofilii u wszystkich kobiet, którym chcemy przepisać dwuskładnikowe tabletki antykoncepcyjne.

Contemporary OB/GYN, Vol. 57, No. 12, December 2011, p. 55. Practice Bulletin # 124: Inherited thrombophilias in pregnancy.

PIŚMIENNICTWO

Lockwood C, Wendel G; Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice Bulletin no. 124: Inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2011;118(3):730-740.

piśmiennictwo ze str. 46

- Kovacs CS. Calcium and bone metabolism in pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2344-8.
- Reddy GS, Norman AW, Willis DM, et al. Regulation of vitamin D metabolism in normal human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:363-70.
- Gertner JM, Coustan DR, Kliger AS, Mallette LE, Ravin N, Broadus AE. Pregnancy as state of physiologic absorptive hypercalciuria. *Am J Med* 1986;81:451-6.
- Eddy JJ, Gideonsen MD, Song JY, Grobman WA, O'Halloran P. Pancreatitis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008;112:1075-81.
- Piechota W, Staszewski A. Reference ranges of lipids and apolipoproteins in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992;45:27-35.
- Schnatz PF, Curry SL. Primary hyperparathyroidism in pregnancy: evidencebased management. *Obstet Gynecol Surv* 2002;57:365-76.
- Jacob JJ, John M, Thomas N, et al. Does hyperparathyroidism cause pancreatitis? A South Indian experience and a review of published work. *ANZ J Surg* 2006;76:740-4.
- Carnaille B, Oudar C, Pattou F, Combemale F, Rocha J, Proye C. Pancreatitis and primary hyperparathyroidism: forty cases. *Aust N Z J Surg* 1998;68:117-9.
- Khoo TK, Vege SS, Abu-Lebdeh HS, Ryu E, Nadeem S, Wermers RA. Acute pancreatitis in primary hyperparathyroidism: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2115-8.
- Kovacs CS, Lanske B, Hunzelman JL, Guo J, Karaplis AC, Kronenberg HM. Parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) regulates fetal-placental calcium transport through a receptor distinct from the PTH/PTHrP receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:15233-8.
- Fenton AJ, Kemp BE, Kent GN, et al. A carboxyl-terminal peptide from the parathyroid hormone-related protein inhibits bone resorption by osteoclasts. *Endocrinology* 1991;129:1762-8.