

# Profilaktyka przeciwzakrzepowa w czasie ciąży

ZACHARY BOWMAN, MD, PHD, D. WARE BRANCH, MD

Zmniejszenie zapadalności na żylną chorobę zakrzepowo-zatorową w czasie ciąży i po niej wymaga trójetapowej strategii: identyfikacji kobiet z grupy największego ryzyka, stratyfikacji ich w zależności od potrzeby profilaktyki oraz wdrażania odpowiedniego postępowania dostosowanego do tych potrzeb.

**Z**ylna choroba zakrzepowo-zatorowa (venous thromboembolism, VTE), obejmująca zakrzepicę żył głębokich i zatorowość płucną, jest jednym z najczęstszych poważnych powikłań związanych z ciążą. Jest to obecnie jedna z głównych przyczyn chorobowości i umieralności matczynej w krajach rozwiniętych.<sup>1</sup> W ciągu ostatnich dwóch dekad uzyskano wiele nowych informacji na temat związku VTE z nabytymi i dziedzicznymi trombofiliami, a także innymi schorzeniami związanymi z dużym ryzykiem, co zwiększyło złożoność decyzji dotyczących profilaktyki przeciwzakrzepowej. Ostatnio opublikowano też uaktualnione wytyczne dotyczące prewencji i leczenia VTE w czasie ciąży, które zostały wydane przez Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG), American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) oraz American College of Chest Physicians (ACCP).<sup>2-4</sup> Celem niniejszego przeglądu jest omówienie, u których pacjentek dochodzi do klinicznie istotnego wzrostu ryzyka VTE, które wymagają profilaktyki przeciwzakrzepowej oraz jakie postępowanie jest uzasadnione w poszczególnych podgrupach pacjentek.

## Mechanizm zwiększonego ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w czasie ciąży

Ciąża i okres poporodowy wiążą się ze zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia VTE, a zapadalność ocenia się na 0,61-1,72 na 1000 porodów.<sup>5,6</sup> U kobiet w ciąży i połogu ryzyko wystąpienia VTE jest więc blisko 4-5 razy

większe niż u nieciążarnych kobiet w tym samym wieku.<sup>7</sup> Mimo że w poszczególnych badaniach uzyskiwano nieco odmienne proporcje, w przybliżeniu tyle samo incydentów jawnej klinicznie VTE związanej z ciążą rozpoznaje się przed porodem, co w okresie poporodowym.<sup>6</sup> Częstość występowania VTE w przeliczeniu na jednostkę czasu (na przykład na tydzień) może być jednak nawet 5 razy większa w okresie poporodowym niż przed porodem.<sup>7</sup>

Ciąża zwiększa ryzyko VTE częściowo dlatego, że w tym okresie występują wszystkie trzy składowe triady Virchowa: zastój krwi, uszkodzenie naczyń oraz nadkrzepliwość.<sup>5</sup> Zwiększenie ciśnienia wewnątrzbrzuszowego i ucisk żyły głównej dolnej przez powiększającą się macicę prowadzą do zmniejszenia prędkości przepływu krwi oraz wzrostu ciśnienia w żyłach kończyn dolnych. Zwiększenie stężenia progesteronu w krwiobiegu, wraz z miejscowym wytwarzaniem prostacykliny i tlenku azotu, prowadzi do wzrostu pojemności żył głębokich.<sup>8</sup> Te zmiany wywołują względny zastój żylny, który zwiększa się wraz z wiekiem ciąży i na ogół jest bardziej nasilony w lewej niż w prawej kończynie dolnej.<sup>9-11</sup> Poszerzenie żył wiąże się również z uszkodzeniem śródbłonka oraz zmianami prozakrzepowymi w śródbłonku, które w pewnym stop-

### Do zapamiętania

- U kobiet w ciąży i połogu ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest około 4-5 razy większe niż u kobiet nieciążarnych w tym samym wieku.
- Podejście do leczenia powinno uwzględniać wywiad dotyczący uprzednio przebytej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej lub rozpoznanej trombofilii, choroby współistniejącej, wiek, wskaźnik masy ciała, liczbę wcześniejszych ciąż, stosowanie metod wspomaganego rozrodu, a także wywiad rodzinny.

Dr Bowman, Fellow in Maternal-Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Utah Health Sciences Center w Salt Lake City, Utah. Dr Branch, Professor of Obstetrics and Gynecology, University of Utah Health Sciences Center, director, Women and Newborns Clinical Program, Intermountain Healthcare Inc., Salt Lake City, Utah. Autorzy nie zgłosili żadnych konfliktów interesów.

TABELA 1

## Uprzednio występujące czynniki ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) u kobiet w ciąży

Czynnik ryzyka	Skorygowany OR (95% PU) wystąpienia VTE	Uwagi
Wcześniejsza VTE	24,8 (17,1-36,0)	
Trombofilia		Trombofilie związane z dużym ryzykiem: niedobór antytrombiny, homozygotyczna postać mutacji Leiden genu czynnika V, homozygotyczna postać mutacji G20210A genu protrombiny, jednoczesne występowanie heterozygotycznych postaci mutacji Leiden genu czynnika V i mutacji G20120A genu protrombiny oraz utrzymujący się antykoagulant tocznia
Dziedziczna		Trombofilie związane z małym ryzykiem: heterozygotyczna postać mutacji Leiden genu czynnika V, heterozygotyczna postać mutacji G20210A genu protrombiny, niedobór białka C lub niedobór białka S
• Niedobór antytrombiny	4,7 (1,3-17,0)	
• Czynniki V Leiden		
– Postać homozygotyczna	34,4 (9,9-120,1)	
– Postać heterozygotyczna	8,3 (5,4-12,7)	
• Mutacja G20210A protrombiny		
– Postać homozygotyczna	26,4 (1,2–559,3)	
– Postać heterozygotyczna	6,8 (2,5-18,8)	
• Heterozygotyczna kombinacja czynnika V Leiden/mutacji G20210A protrombiny	NA	
• Niedobór białka C	4,8 (2,2-10,6)	
• Niedobór białka S	3,2 (1,5-6,9)	
Nabyta	NA	
• Obecny antykoagulant tocznia		
• Utrzymujące się umiarkowane lub duże miano przeciwciał przeciwko kardiolipinie lub b2-glikoproteinie typu I		
Choroby współistniejące		
• Choroba serca u matki	7,1 (6,2-8,3)	
• Zespół antyfosfolipidowy	NA	
• Toczeń rumieniowaty układowy	8,7 (5,8-13,0)	
• Zespół nerczycowy (białkomocz >3 g/24 h)	NA	
• Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa	6,7 (4,4-10,1)	
• Porażenie kończyn dolnych	NA	
• Dożylne przyjmowanie narkotyków	NA	
Otyłość (BMI >30 kg/m <sup>2</sup> )	5,3 (2,1-13,5)	Przed lub we wczesnym okresie ciąży
Wiek >35 lat	1,3 (1,0-1,7)	
Żyłaki	2,4 (1,04-5,4)	Objawowe, powyżej kolana lub z zapaleniem żył
VTE w wywiadzie rodzinnym	NA	VTE u krewnego pierwszego stopnia w wieku <50 lat
Liczba wcześniejszych ciąży >20 tygodnia		
• 2	1,5 (1,1-1,9)	
• 3 lub więcej	2,4 (1,8-3,1)	
Palenie tytoniu (>10 papierosów dziennie)	2,1 (1,3-3,4)	Ryzyko przed porodem
Zastosowanie metody wspomaganego rozrodu	4,3 (2,0-9,4)	Zalecana 3-miesięczna profilaktyka po „ciężkim” zespole hiperstymulacji jajników

NA – brak danych, BMI – wskaźnik masy ciała, PU – przedział ufności, OR – iloraz szans

Tabela opracowana na podstawie danych z następujących źródeł: wytyczne RCOG,<sup>2</sup> Bates S.M. i wsp.<sup>4</sup> oraz Jacobsen A.F. i wsp.<sup>13</sup>

niu mogą utrzymywać się nawet przez 6 tygodni po porodzie.<sup>11,12</sup> Do uszkodzenia śródbłonka może również dochodzić podczas porodów operacyjnych lub wspomaganym, bądź też w związku z takimi sytuacjami, jak stan przedrzucawkowy, który wiąże się z aktywacją śródbłonka naczyń. Prozakrzepowe zmiany w układzie hemostazy występują również w ciąży prawidłowej. Aktywność większości czynników krzepnięcia zwiększa się, a stężenie niektórych czynników przeciwkrzepliwych zmniejsza, podobnie jak aktywność fibrynolityczna. Ze względu na te fizjologiczne zmiany zapadalność na VTE w nieselekcyj-

nowanej populacji kobiet w wieku rozrodczym zwiększa się z około 1 na 10 000 rocznie wśród kobiet niebędących w ciąży do około 1 na 1000 rocznie podczas trwania ciąży oraz w okresie poporodowym.

### Inne czynniki ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej poza ciążą

Przeprowadzone badania naukowe wykazały, że oprócz tych fizjologicznych zmian kilka stanów powoduje dalsze zwiększenie skłonności do występowania VTE podczas ciąży. Te

TABELA 2

**Położnicze lub inne nowe czynniki ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (VTE) u kobiet w ciąży**

Czynnik ryzyka	Skorygowany OR (95% PU) wystąpienia VTE	Uwagi
Nieplanowany zabieg chirurgiczny podczas ciąży lub połogu <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chirurgia ogólna (np. apendektomia)</li> <li>• Cięcia cesarskie wykonywane w trybie nagłym</li> </ul>	NA 2,7 (1,8-4,1)	
Unieruchomienie (≥1 tydzień ścisłego unieruchomienia w łóżku)	7,7 (3,2-19,0)	W przypadku BMI <25 kg/m <sup>2</sup> , większe ryzyko u otyłych
Krwotok w okresie okołoporodowym z utratą ≥1000 ml krwi skojarzony z operacją	12,0 (3,9-36,9)	
Przetoczenie krwi	7,6 (6,2-9,4)	
Zakażenie po porodzie <ul style="list-style-type: none"> <li>• Po porodzie drogami natury</li> <li>• Po cięciu cesarskim</li> </ul>	20,2 (6,4-63,5) 6,2 (2,4-16,2)	
Planowe niepowikłane cięcie cesarskie	1,3 (0,7-2,2)	
Krwotok w okresie okołoporodowym z utratą ≥1000 ml krwi	4,1 (2,3-7,3)	
Ciąża wielopłodowa	4,2 (1,8-9,7)	
Zespół hiperstymulacji jajników	NA	Ciężka postać
Niepowściągliwe wymioty ciężarnych z odwodnieniem	NA	
Zahamowanie wzrostu płodu	3,8 (1,4-10,2)	
Stan przedrzucawkowy	3,1 (1,8-5,3)	
Ciężkie zakażenie układowe	NA	Takie jak odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie płuc
Poród zabiegowy z użyciem kleszczy lub obrotem płodu	NA	
Długa podróż trwająca >4 h	NA	

NA – brak danych, BMI – wskaźnik masy ciała, PU – przedział ufności, OR – iloraz szans.  
Tabela opracowana na podstawie danych z następujących źródeł: wytyczne RCOG,<sup>2</sup> Bates S.M. i wsp.<sup>4</sup> oraz Jacobsen A.F. i wsp.<sup>13</sup>

czynniki ryzyka można kategoryzować jako występujące uprzednio (tab. 1) lub pojawiające się w następstwie ciąży bądź jej powikłań (tab. 2).<sup>2,4,13</sup> W niedawnej szeroko zakrojonej analizie stwierdzono, że najważniejszymi czynnikami ryzyka VTE podczas ciąży są wcześniejsza VTE, rozpoznana trombofilia oraz niektóre choroby współistniejące (takie jak toczeń rumieniowaty układowy).<sup>2</sup> Być może najważniejszym czynnikiem spośród powyższych w ogólnej populacji ciężarnych jest przebyta VTE i dlatego proponowany przez nas sposób postępowania opiera się w znacznym stopniu na tym czynniku ryzyka. Ponadto we wszystkich obecnych wytycznych zwraca się uwagę na kilka postaci trombofilii jako ważnych czynników ryzyka (tab. 1). W biuletynie ACOG zalecono oznaczenie przeciwciał antyfosfolipidowych i diagnostykę w kierunku dziedzicznych trombofilii u kobiet z zakrzepicą w wywiadzie, u których nie wykluczono innych możliwych jej przyczyn.<sup>3,14</sup> Należy zwrócić uwagę na to, że ta pełna ocena obejmuje ocenę obecności przeciwciał antyfosfolipidowych oraz pięciu dobrze scharakteryzowanych dziedzicznych trombofilii. Nie zaleca się wykrywania mutacji genu reduktazy metylenotetrohydrofolianu (MTHFR) ani oznaczania stężenia homocysteiny.<sup>14</sup> Zgodnie z wytycznymi RCOG u kobiet z trzema lub

więcej obecnymi lub utrzymującymi się czynnikami ryzyka wymienionymi w tabeli 1 (innymi niż trombofilia lub przebyta VTE, ponieważ do tych stanów odnoszą się oddzielne zalecenia) ryzyko VTE jest zwiększone w takim stopniu, że należy rozważyć profilaktyczne podawanie heparyny w okresie przedporodowym.<sup>2</sup> Rzecz jasna, u ciężarnej jeden lub więcej czynników ryzyka VTE może wystąpić w czasie ciąży lub w okresie poporodowym, jak przedstawiono w tabeli 2. Spośród tych czynników ryzyka prawdopodobnie najważniejsze są zabiegi operacyjne podczas ciąży lub w ciągu pierwszych 6 tygodni po porodzie, włącznie z cięciem cesarskim.<sup>4</sup>

### Heparyny

Ani heparyna niefrakcjonowana (UFH), ani heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH) nie przechodzą przez łożysko, heparyna jest zatem lekiem przeciwniebezpiecznym z wyboru w celu zapobiegania VTE podczas ciąży. Przeprowadzono niewiele bezpośrednich porównań skuteczności UFH i LMWH w profilaktyce przeciwzakrzepowej podczas ciąży. LMWH stały się jednak preferowanymi lekami i w najnowszych wytycznych RCOG i ACCP są

bardziej zalecane niż UFH ze względu na korzystny profil farmakokinetyczny i bezpieczeństwo. Wyniki dużych prób klinicznych przeprowadzonych w populacjach innych niż populacja ciężarnych wskazują, że LMWH są co najmniej równie skuteczne jak UFH.<sup>2,4</sup> Wyższy koszt heparyn drobnocząsteczkowych powoduje, że UFH jest wciąż stosowana w Stanach Zjednoczonych, co znalazło odzwierciedlenie w najnowszych wytycznych ACOG.<sup>3</sup>

#### NOMENKLATURA DOTYCZĄCA PROFILAKTYKI PRZECIWKAZRZEPOWEJ

Nazewnictwo stosowane w odniesieniu do profilaktyki przeciwkazejowej za pomocą heparyn może być nieco mylące. Jeżeli chodzi o schematy profilaktyki (w przeciwieństwie do pełnego leczenia przeciwkazejowego), w wytycznych ACCP z 2008 roku rozróżniono profilaktyczną oraz pośrednią dawkę heparyny. Stosowanie pośredniej dawki heparyny oznacza podawanie UFH podskórnie co 12 h w dawce pozwalającej na uzyskanie aktywności anty-Xa w przedziale 0,1-0,3 j./ml lub też LMWH – enoksaparyny – w dawce 40 mg bądź dalteparyny – 5000 j. co 12 h.<sup>15</sup> W obecnych wytycznych RCOG i ACCP wyszczególniono głównie schematy podawania LMWH w profilaktycznych i pośrednich dawkach, a wzmianki o dawkowaniu UFH dotyczą tylko sytuacji, w których nie można stosować LMWH lub preferuje się UFH (na przykład u pacjentek z dysfunkcją nerek).<sup>2,4</sup> W najnowszych wytycznych RCOG wyróżniono schemat podawania UFH w minidawkach oraz profilaktyczne schematy podawania UFH i LMWH.<sup>2</sup> Pełne leczenie przeciwkazejowe w wytycznych ACCP określa się mianem leczenia heparyną w indywidualnie dobieranej (adjusted) dawce (jest to taka dawka UFH, która powoduje terapeutyczne wydłużenie czasu częściowej trombolastyny po aktywacji [APTT], czyli czasu kaolinowo-kefalinowego, natomiast dawkę LMWH modyfikuje się w zależności od masy ciała – przyp. tłum.) oraz w dawce leczniczej lub terapeutycznej zgodnie z wytycznymi RCOG i ACOG. Powszechnie uznawane schematy profilaktyki przeciwkazejowej za pomocą UFH i LMWH przedstawiono odpowiednio w tabelach 3 i 4.<sup>2-4,15</sup>

#### ROZPOCZYNIANIE PROFILAKTYKI PRZECIWKAZRZEPOWEJ ZA POMOCĄ HEPARYN U KOBIET W CIĄŻY

U ciężarnych z grupy ryzyka VTE profilaktykę przeciwkazejową za pomocą heparyn należy rozpoczynać w tak wczesnym okresie ciąży, jak to jest praktycznie możliwe. U kobiet, które nie otrzymywały leczenia przeciwkazejowego przed zajściem w ciążę, podawanie heparyny należy rozpocząć wtedy, kiedy tylko wykazany zostanie prawidłowy wzrost stężenia ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG) lub w badaniu ultrasonograficznym wykryje się wczesną ciążę wewnątrzmaciczną.

Kobiety otrzymujące warfarynę lub inne doustne leki przeciwkazejowe, które próbują zajść w ciążę, wymagają częstego monitorowania za pomocą czułych testów

TABELA 3

#### Schematy profilaktyki przeciwkazejowej za pomocą heparyny niefrakcjonowanej (UFH)

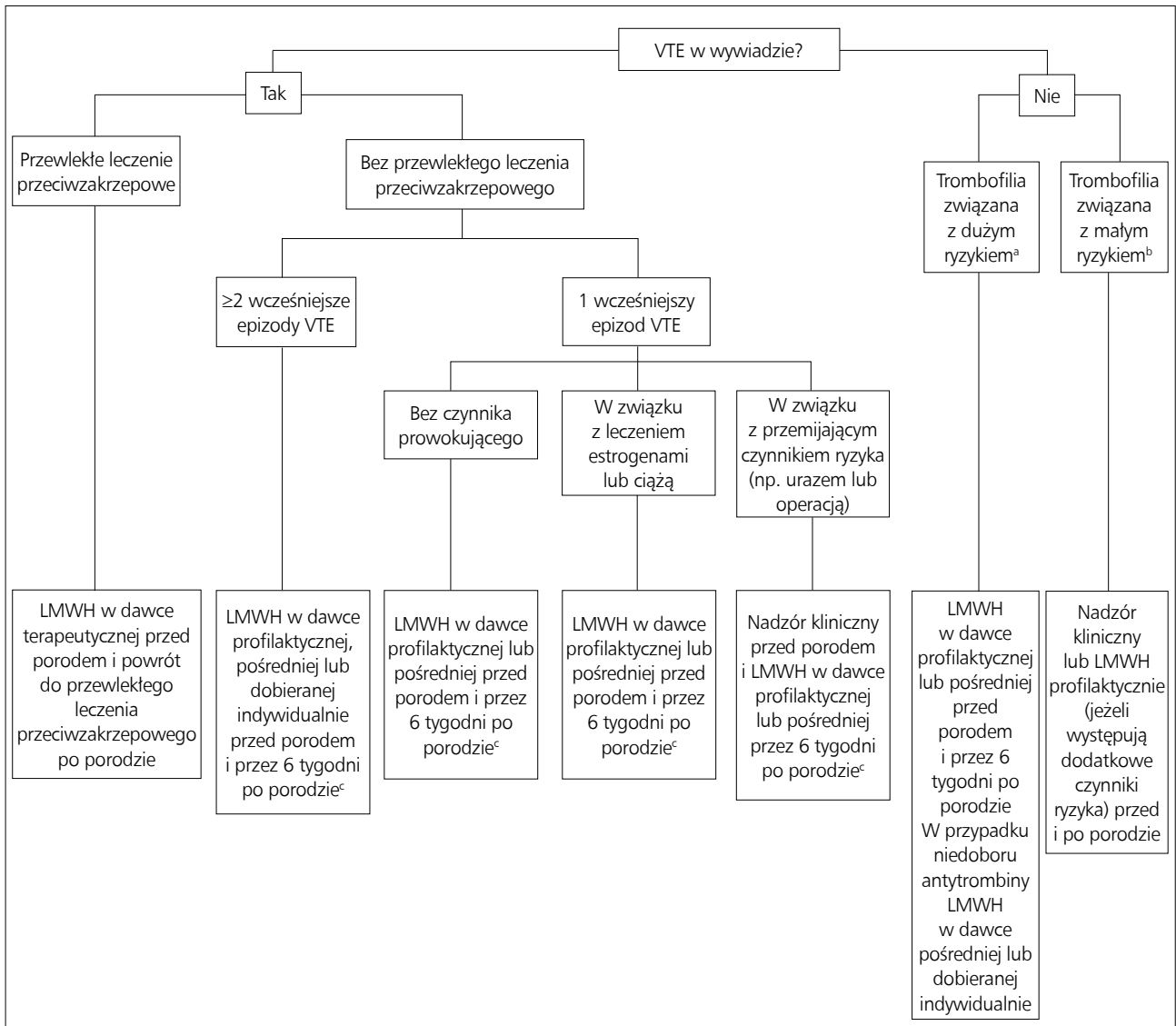
Schemat	Dawkowanie
UFH w minidawkach profilaktycznych	5000 j. podskórnie co 12 h
UFH w dawce profilaktycznej	5000-10 000 j. podskórnie co 12 h
UFH w dawce pośredniej	Podskórnie co 12 h, dawka dobierana w celu uzyskania aktywności anty-Xa w przedziale 0,1-0,3 j./ml
UFH w indywidualnie dobieranej dawce	10 000 j. lub więcej podskórnie co 12 h, dawka dobierana w celu uzyskania APTT w przedziale terapeutycznym (w połowie odstępu między kolejnymi dawkami)

APTT – czas częściowej trombolastyny po aktywacji  
Tabela zaadaptowana za: James A. i wsp.,<sup>3</sup> Bates S.M. i wsp.<sup>15</sup>

do oznaczania hCG w celu wczesnego wykrycia ciąży. Jedną z takich strategii polega na przesiewowym wykrywaniu ciąży na podstawie oznaczeń obecności hCG wykonywanych w 25-27 dniu cyklu. Kiedy stwierdzi się bardzo wczesną ciążę, należy przerwać podawanie warfaryny i rozpocząć podawanie heparyny, idealnie przed upływem 6 tygodni ciąży w celu uniknięcia ryzyka poronienia i embriopatii warfarynowej. Rozsądne jest również ustalenie w tym samym czasie, czy ciąża jest prawidłowa (przez wykazanie odpowiednio zwiększającego się stężenia hCG lub potwierdzenie wczesnej ciąży wewnątrzmacicznej). Nie zaleca się przechodzenia na podawanie LMWH w okresie prób zajścia w ciążę, chociaż w wytycznych ACCP dopuszczono możliwość, że niektóre kobiety mogą wybrać przerwanie podawania antagonistów witaminy K już przed zapłodnieniem, w celu zminimalizowania potencjalnych zagrożeń dla wczesnej ciąży.<sup>4</sup>

#### MAŁOPŁYTKOWOŚĆ WYWOŁYWANA PRZEZ HEPARYNĘ

Część występowania małopłytkowości wywoływanej przez heparynę (heparin-induced thrombocytopenia, HIT) u ciężarnych otrzymujących UFH jest nieznana, ale wiadomo, że bezwzględne ryzyko u innych osób niż ciężarne wynosi 2,6%, w porównaniu z zaledwie 0,2% wśród pacjentów otrzymujących LMWH.<sup>16</sup> HIT jest chorobą immunologiczną spowodowaną idiosynkratycznym wytwarzaniem przeciwciał klasy IgG, które rozpoznają epitopy kompleksów czynnika płytkowego 4 z heparyną. Kompleksy te wchodzą w interakcje z płytkami, zwiększając ich eliminację, aktywację oraz uwalnianie mikrocząstek o działaniu prokazejowym. W rezultacie dochodzi do wytwarzania trombiny i stanu prokazejowego pomimo zużywania płytek oraz małopłytkowości.<sup>17</sup> Do serokonwersji typowo dochodzi po 5-10 dniach, co zbiega się z początkowym zmniejszeniem liczby płytek, po którym następuje dalsze zmniejszanie ich liczby aż do wartości definiujących ma-



**RYCINA**

**Algorytm stratyfikacji ryzyka i profilaktyki przeciwzakrzepowej podczas ciąży**

<sup>a</sup>Trombofilie związane z dużym ryzykiem: homozygotyczna postać mutacji Leiden genu czynnika V, homozygotyczna postać mutacji G20210A genu protrombiny (wytyczne ACOG, RCOG i ACCP) lub jednocześnie występowanie heterozygotycznych postaci mutacji Leiden genu czynnika V i mutacji G20120A genu protrombiny (tylko wytyczne ACOG i RCOG).  
<sup>b</sup>Trombofilie związane z małym ryzykiem: heterozygotyczna postać mutacji Leiden genu czynnika V, heterozygotyczna postać mutacji G20210A genu protrombiny, niedobór białek C lub S. W wytycznych ACCP do tej kategorii zaliczono również kobiety z niedoborem antytrombiny oraz heterozygotyczne nosicielki zarówno mutacji Leiden genu czynnika V, jak i mutacji G20120A genu protrombiny.  
<sup>c</sup>Alternatywnie po porodzie można stosować warfarynę w dawce powodującej zwiększenie INR czasu protrombinowego do 2,0-3,0.ACCP – American College of Chest Physicians, ACOG – American College of Obstetricians and Gynecologists, LMWH – heparyna drobnocząsteczkowa, RCOG – Royal College of Obstetricians and Gynecologists, VTE – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

łopłytkowość, stwierdzaną zwykle po 7-14 dniach.<sup>18</sup> HIT należy podejrzewać u pacjentek, u których po ekspozycji na heparynę liczba płytek zmniejszyła się o 30-50% w sytuacji, w której nie stwierdza się innej przyczyny małopłytkowości, takiej jak idiopatyczna plamica małopłytkowa lub zespół HELLP – hemoliza, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych i małopłytkowość (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets).

W wytycznych ACCP dotyczących rozpoznawania i leczenia HIT zaleca się kontrolowanie liczby płytek co 2-3 dni w ciągu 4-14 dni od rozpoczęcia podawania

UFH u chorych, u których ryzyko HIT jest większe niż 1%.<sup>17</sup> Do pacjentek położniczych należących do tej kategorii zalicza się głównie kobiety po zabiegu operacyjnym, które otrzymują od ponad 3 dni profilaktyczne lub terapeutyczne dawki UFH (ryzyko 1-5%).<sup>17</sup> Pominąwszy nieliczne wyjątki, nie zaleca się monitorowania liczby płytek u pacjentek położniczych otrzymujących UFH lub LMWH w innych okolicznościach, jeśli wcześniej nie otrzymywały UFH, ponieważ uważa się, że ryzyko HIT jest u nich mniejsze niż 1%. Jest to zmiana w porównaniu z wcześniejszymi wytycznymi, w których opowiadano się za monitorowa-

TABELA 4

**Schematy profilaktyki przeciwzakrzepowej za pomocą heparyn drobnocząsteczkowych (LMWH) podawanych podskórnie**

LMWH w dawce profilaktycznej (w zależności od masy ciała)			
Masa ciała (kg)	Enoksaparyna	Dalteparyna	Tinzaparyna
<50	20 mg/24 h	2500 j./24 h	3500 j./24 h
50-90	40 mg/24 h	5000 j./24 h	4500 j./24 h
91-130	60 mg/24 h*	7500 j./24 h*	7000 j./24 h*
131-170	80 mg/24 h*	10 000 j./24 h*	9000 j./24 h*
>170	0,6 mg/kg/24 h*	75 j./kg/24 h*	75 j./kg/24*
LMWH w dawce pośredniej			
	Enoksaparyna	Dalteparyna	Tinzaparyna
	40 mg co 12 h	5000 j. co 12 h	4500 j. co 12 h
LMWH w indywidualnie dobieranej dawce			
Dawkowanie raz na dobę	1,5 mg/kg (po porodzie)	200 j./kg	175 j./kg
Dawkowanie co 12 h	1 mg/kg co 12 h	100 j./kg co 12 h	–
Niektórzy wolą, aby podczas leczenia kierować się aktywnością anty-Xa (docelowo 0,6-1,0 j./ml w przypadku podawania LMWH dwa razy na dobę oraz nieco więcej w przypadku podawania LMWH raz na dobę).			
*Można podawać w dwóch dawkach podzielonych.			
Tabela zaadaptowana za: RCOG, <sup>2</sup> James A. i wsp. <sup>3</sup> oraz Bates S.M. i wsp. <sup>4</sup>			

niem liczby płytek nawet wtedy, kiedy ryzyko HIT oceniano na mniej niż 1%.<sup>18</sup>

HIT o szybkim początku może wystąpić w ciąży 24 h u pacjentek, które otrzymywały heparynę w czasie poprzedzających 100 dni, a zwłaszcza w ciąży poprzedzającego miesiąca. U pacjentek, które niedawno otrzymywały heparynę, eksperci zalecają skontrolowanie liczby płytek przed leczeniem oraz po 24 h od jego rozpoczęcia.<sup>2,17</sup>

### Praktyczne podejście do stratyfikacji ryzyka i postępowania w czasie ciąży

Jeżeli chodzi o decyzje dotyczące profilaktyki przeciwzakrzepowej, nasze podejście opiera się na dokładnie zebranym wywiadzie. Zalecamy następujące postępowanie:

1. Należy ustalić, czy u pacjentki wystąpiła wcześniej VTE, a także, czy otrzymuje przewlekłe leczenie przeciwzakrzepowe.
2. Pacjentki, które nie otrzymują przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego, należy przypisać do jednej z dwóch grup:
  - a) te, które przeżyły dwa lub więcej epizodów VTE
  - b) te, które wcześniej przeżyły tylko jeden epizod VTE
3. U pacjentek nieotrzymujących przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego, u których wcześniej stwierdzono tylko jeden epizod VTE, należy ustalić, czy wystąpił on:
  - a) bez działania czynnika prowokującego
  - b) w związku z leczeniem estrogenami lub ciążą
  - c) w związku z przemijającym czynnikiem ryzyka (takim jak uraz lub operacja ortopedyczna). Jeżeli VTE

wystąpiła w związku z przemijającym czynnikiem ryzyka, należy przeprowadzić dalszą ocenę w poszukiwaniu dodatkowych czynników ryzyka VTE.

4. Jeżeli pacjentka nie przeżyła w przeszłości VTE (dotyczy to większości pacjentek), należy ustalić, czy nie występują u niej ważne kliniczne czynniki ryzyka, które powinny być rozważane w danym momencie lub w chwili porodu (tab. 1 i 2).

Schemat postępowania (rycina) przedstawia stratyfikację ryzyka oraz decyzje terapeutyczne dotyczące profilaktyki przeciwzakrzepowej u ciężarnych. Porównanie różnych schematów podawania heparyny w zależności od sytuacji klinicznej zgodnie z obecnymi wytycznymi ACOG, RCOG i ACCP można znaleźć na stronie internetowej czasopisma *Contemporary OB/GYN* pod adresem: [www.contemporaryobgyn.net/regimen](http://www.contemporaryobgyn.net/regimen).<sup>2-4</sup>

### KOBIETY Z ŻYLNĄ CHOROBA ZAKRZEPOWO-ZATOROWĄ W WYWIADZIE OTRZYMUJĄCE PRZEWLEKŁE LECZENIE PRZECIWKZRZEPOWE

U kobiet z VTE w wywiadzie, które otrzymują przewlekłe leczenie przeciwzakrzepowe, na ogół albo występuje nawracająca VTE (dwa lub więcej wcześniejszych epizodów VTE), albo stwierdzono pojedynczy incydent VTE, który wiązał się z rozległą zakrzepicą lub uszkodzeniem naczyń pozostałym po jej wystąpieniu, bądź był spowodowany trombofilią związaną z dużym ryzykiem (tab. 1). Typowo takie pacjentki były już oceniane przez lekarza, który ustalił ryzyko nawrotu VTE jako wystarczająco duże, aby uzasadniało przewlekłe leczenie przeciwzakrzepowe, zwykle

warfaryną. Wybór sposobu postępowania w okresie przed porodem oraz po porodzie jest w takich przypadkach prosty: podawanie heparyny w indywidualnie dobieranej dawce (terapeutycznej) podczas ciąży, a po porodzie powrót do przewlekłego doustnego leczenia przeciwzakrzepowego.<sup>2-4</sup>

#### **KOBIETY Z ŻYLNĄ CHOROBA ZAKRZEPOWO-ZATOROWĄ W WYWIADZIE NIEOTRZYMUJĄCE PRZEWLEKŁEGO LECZENIA PRZECIWKAKRZEPOWEGO**

Niektóre kobiety, które wcześniej przebyły dwa lub więcej epizodów VTE, nie otrzymują przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego, co może wynikać z ich profilu ryzyka oraz innych względów medycznych. Zgodnie z obecnymi wytycznymi są one kandydatkami do podawania w czasie ciąży heparyny w dawce profilaktycznej, pośredniej lub dobieranej indywidualnie, w zależności od oceny łącznego ryzyka.<sup>2-4</sup> Opowiadamy się za stosowaniem u tych kobiet heparyny w dawce pośredniej lub dobieranej indywidualnie, ponieważ wydaje się, że przebycie wielu wcześniejszych epizodów VTE powoduje, że ryzyko nawrotu jest co najmniej umiarkowane. Po porodzie leczenie należy kontynuować przez 6 tygodni albo stosując ten sam schemat podawania heparyny w dawce pośredniej lub dobieranej indywidualnie, albo profilaktykę przeciwzakrzepową za pomocą warfaryny w dawce powodującej zwiększenie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) czasu protrombinowego do 2,0-3,0.<sup>3,4</sup>

Większość kobiet, które wcześniej przebyły tylko jeden incydent VTE, nie otrzymuje przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego. Pacjentki z tej grupy, u których VTE była wywołana czynnikiem nieznanym albo związana z leczeniem estrogenami bądź ciążą, powinny otrzymywać podczas ciąży heparynę w dawce profilaktycznej lub pośredniej, a przez 6 tygodni po porodzie należy kontynuować u nich podawanie heparyny według podobnego schematu lub zastosować profilaktykę przeciwzakrzepową za pomocą warfaryny w dawce powodującej zwiększenie INR do 2,0-3,0.<sup>2-4</sup>

U kobiet z tylko jednym wcześniejszym incydem VTE związanym z przemijającym czynnikiem ryzyka, który już nie występuje, należy dokładniej oceniać inne czynniki ryzyka, aby określić właściwe postępowanie przed oraz po porodzie (tab. 1 i 2). U kobiet bez dodatkowych czynników ryzyka, a także tych, u których jedynym czynnikiem ryzyka jest trombofilia związana z małym ryzykiem (taka jak heterozygotyczna mutacja Leiden genu czynnika V lub mutacja G20120A genu protrombiny), ryzyko nawrotu VTE uważa się za stosunkowo małe i podczas ciąży wystarczający jest nadzór kliniczny. Oczywiście należy je informować o objawach podmiotowych i przedmiotowych VTE oraz metodach stosowanych w celu zmniejszenia ryzyka. Należy również brać pod uwagę całość obrazu klinicznego (w tym takie czynniki, jak wskaźnik masy ciała [BMI], wiek matki oraz unieruchomienie w łóżku). Konieczna jest natomiast

TABELA 5

**Czynniki ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (VTE) po porodzie****Główne czynniki ryzyka<sup>a</sup>**

Unieruchomienie (≥1 tydzień ścisłego leżenia w łóżku)

Krwotok w okresie okołoporodowym z utratą ≥1000 ml krwi i operacją

Przebyta VTE

Stan przedrzucawkowy z zahamowaniem wzrostu płodu

Trombofilia

- Niedobór antytrombiny
- Mutacja Leiden genu czynnika V (homozygotyczna lub heterozygotyczna)
- Mutacja G20210A genu protrombiny (homozygotyczna lub heterozygotyczna)

Choroby internistyczne

- Toczeń rumieniowaty układowy
- Choroba serca
- Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa

Przetoczenie krwi

Zakażenie po porodzie

**Mniejsze czynniki ryzyka<sup>b</sup>**BMI >30 kg/m<sup>2</sup>

Cięża wielopłodowa

Krwotok w okresie okołoporodowym z utratą &gt;1000 ml krwi

Palenie tytoniu (&gt;10 papierosów na dobę)

Zahamowanie wzrostu płodu (&lt;25 centyla)

Trombofilia

- Niedobór białka C
- Niedobór białka S

<sup>a</sup>Obecność co najmniej jednego głównego czynnika ryzyka wskazuje na ryzyko VTE po porodzie >3%.<sup>b</sup>Obecność co najmniej dwóch mniejszych czynników ryzyka lub jednego mniejszego czynnika ryzyka w przypadku cięcia cesarskiego wykonywanego w trybie nagłym wskazuje na ryzyko VTE po porodzie >3%.

BMI – wskaźnik masy ciała

Tabela zaadaptowana za: Bates S.M. i wsp.<sup>4</sup>

profilaktyka przeciwzakrzepowa przez 6 tygodni po porodzie albo za pomocą heparyny w dawce profilaktycznej lub pośredniej, albo warfaryny w dawce powodującej zwiększenie INR do 2,0-3,0, nawet u kobiet, które przed porodem nie wymagały podawania heparyny.<sup>4</sup>

**KOBIECY BEZ ŻYLNIEJ CHOROBY ZAKRZEPOWO-ZATOROWEJ W WYWIADZIE**

U większości pacjentek położniczych nie stwierdza się VTE w wywiadzie. Coraz częściej zdarza się jednak, że niektóre z nich trafiają pod opiekę położnika po wcześniejszej diagnostyce w kierunku nabytych lub dziedzicznych trombofilii, prowadzonej ze względu na niepłodność lub wielokrotne straty ciąży. Ta sytuacja kliniczna jest źródłem zamieszania. W zależności od badanej populacji oraz liczby wykonanych testów uznają postać dziedzicznej trombofilii

można wykryć nawet u 15% osób bez objawów.<sup>14</sup> Z systematycznej analizy dostępnych danych wynika, że łączne ryzyko VTE związane z ciążą, które wynika z obecności swoistych dziedzicznych trombofilii, jest zwiększone w przypadku mutacji Leiden genu czynnika V (zarówno w postaci homozygotycznej, jak i heterozygotycznej), mutacji G20120A genu protrombiny (zarówno w postaci homozygotycznej, jak i heterozygotycznej), niedoboru antytrombiny, niedoboru białka C, niedoboru białka S oraz obecności przeciwciał antyfosfolipidowych (tab. 1).<sup>19</sup> Dwie najczęściej występujące dziedziczne trombofilie, tj. heterozygotyczne postaci mutacji Leiden genu czynnika V i mutacji G20120A genu protrombiny, zostały jednak ocenione w prospektywnych badaniach obserwacyjnych, w których nie stwierdzono, aby stwarzały klinicznie istotne ryzyko VTE u poza tym zdrowych ciężarnych bez zakrzepicy w wywiadzie.<sup>20-24</sup> Prawdopodobnie biorąc to pod uwagę, w wytycznych ACOG stwierdzono, że kobiety z heterozygotycznymi postaciami trombofilii związanych z małym ryzykiem, takich jak mutacja Leiden genu czynnika V i mutacja G20120A genu protrombiny (nawet te, u których wcześniej wystąpił jeden incydent VTE, ale uznano, że nie wymagają przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego) można przed porodem tylko monitorować, obejmując je nadzorem klinicznym, lub też prowadzić u nich profilaktykę przeciwzakrzepową, zależnie od tego, na co wskazuje indywidualna ocena ryzyka.<sup>3</sup> Niedobory białek C i S nie zostały zbadane w taki sam sposób głównie dlatego, że występują rzadziej. Mimo to eksperci uważają, że u kobiet bez objawów z niedoborem białka C lub S również można nie stosować profilaktyki przeciwzakrzepowej przed porodem, jeśli indywidualna ocena wskazuje, że ryzyko w przypadku takiego postępowania jest możliwe do zaakceptowania. U kobiet, które nie przeżyły VTE, postępowanie po porodzie może być podobnie indywidualizowane. Należy zauważyć, że częstość występowania homozygotycznych postaci mutacji C677T i A1298C genu *MTHFR* wśród osób pochodzenia europejskiego wynosi odpowiednio 10-16 oraz 4-6%, ale nie wiążą się one istotnie z ryzykiem VTE.<sup>14</sup>

Trombofilie związane z dużym ryzykiem, takie jak niedobór antytrombiny, homozygotyczne postaci mutacji Leiden genu czynnika V i mutacji G20120A genu protrombiny oraz jednoczesne występowanie heterozygotycznych postaci mutacji Leiden genu czynnika V i mutacji G20120A genu protrombiny występują rzadko, ale większość ekspertów uważa, że stwarzają one duże ryzyko zakrzepicy w czasie ciąży, nawet u pacjentek, u których nigdy wcześniej nie wystąpiła VTE. W związku z tym w wytycznych ACOG zaleca się w takich przypadkach profilaktykę heparyną podczas ciąży oraz leczenie przeciwzakrzepowe po porodzie, nawet jeśli w wywiadzie nie ma przebytej VTE.<sup>3</sup> W wytycznych ACCP zaleca się podawanie heparyny w dawce profilaktycznej lub pośredniej podczas ciąży oraz po porodzie u pacjentek z obciążonym wywiadem



rodzinnym, ale dopuszcza się też obserwację kliniczną bez stosowania heparyny przed porodem u pacjentek bez obciążonego wywiadu rodzinnego (włącznie z kobietami z niedoborem antytrombiny lub jednoczesnym występowaniem heterozygotycznych postaci mutacji Leiden genu czynnika V i mutacji G20120A genu protrombiny).<sup>4</sup> Jesteśmy jednak sceptyczni w kwestii skuteczności profilaktycznych dawek UFH lub LMWH u kobiet z niedoborem antytrombiny i opowiadamy się za stosowaniem u nich UFH lub LMWH w dawce pośredniej lub dobieranej indywidualnie. Niektóre kobiety z niedoborem antytrombiny mogą wymagać podawania w czasie ciąży lub po porodzie koncentratu antytrombiny.<sup>2</sup>

W obecnych wytycznych dotyczących prewencji VTE wzywa się również do odpowiedniego uwzględniania całości obrazu klinicznego, nawet u kobiet bez VTE w wywiadzie. W wytycznych ACOG i ACCP nie zamieszczono szczegółowych wskazówek odnoszących się bezpośrednio do tej kwestii, natomiast w publikacji RCOG stwierdzono, że u kobiet z trzema lub więcej uprzednio występującymi czynnikami ryzyka wymienionymi w tabeli 1 ryzyko VTE jest na tyle zwiększone, że należy rozważyć profilaktyczne podawanie heparyny przed porodem.<sup>2</sup> Na przykład wieloródka (kobieta, która dotychczas rodziła trzy bądź więcej razy) w wieku 35 lat lub starsza, u której BMI przekracza 30 kg/m<sup>2</sup>, jest kandydatką do profilaktyki przeciwzakrzepowej przed porodem. U kobiet, u których stosuje się wspomaganie rozrodu i rozwija ciężki zespół hiperstymulacji jajników, w najnowszych wytycznych ACCP zalecono profilaktyczne podawanie heparyny przez 3 miesiące po ustąpieniu tego zespołu.<sup>4</sup>

W wytycznych RCOG, ACOG i ACCP podkreślono, że największe dzienne ryzyko VTE występuje po porodzie, należy zatem dokładnie rozważyć ryzyko w momencie porodu (tab. 1 i 2).<sup>2,4</sup> W wytycznych RCOG zaproponowano rozważenie profilaktycznego podawania heparyny przez 7 dni po porodzie u wszystkich kobiet z dowolnymi dwoma lub więcej czynnikami ryzyka utrzymującymi się w momencie porodu, a także u kobiet, u których pojedynczym czynnikiem ryzyka jest BMI powyżej 40 kg/m<sup>2</sup> lub cięcie cesarskie wykonywane w trybie nagłym. W wytycznych RCOG stwierdzono również, że u każdej kobiety z utrzymującymi się czynnikami ryzyka należy rozważyć przedłużoną profilaktykę do 6 tygodni po porodzie lub do czasu ustąpienia dodatkowych czynników ryzyka.<sup>2</sup>

W wytycznych ACCP przyjęto nieco odmienne podejście do stratyfikacji ryzyka po porodzie, koncentrując się na cięciu cesarskim oraz charakteryzując czynniki ryzyka jako główne lub mniejsze (tab. 5).<sup>4</sup> U kobiet z jednym głównym lub dwoma mniejszymi czynnikami ryzyka, u których wykonano cięcie cesarskie, zalecono profilaktykę przeciwzakrzepową za pomocą metod mechanicznych (pończochy elastyczne lub przerywany ucisk pneumatyczny) bądź heparyny „w czasie pobytu pacjentki w szpitalu po porodzie”.<sup>4</sup> U pacjentek z wieloma czynnikami ryzyka w wytycznych

**Kluczowe zagadnienia**

- Cięża zwiększa ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej ze względu na jednoczesne występowanie zastoju krwi, uszkodzenia naczyń oraz nadkrzepliwości.
- Najważniejszymi uprzednio występującymi czynnikami ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży są: wcześniejsza żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, rozpoznana trombofilia oraz niektóre choroby współistniejące.
- U kobiet po jednym przebyłym incydencie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, u których występował przemijający czynnik ryzyka, aktualnie nieobecny, wskazana jest dokładna ocena w poszukiwaniu innych czynników ryzyka.
- W obecnych wytycznych dotyczących prewencji żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej akcentuje się odpowiednią ocenę całego obrazu klinicznego, nawet u kobiet bez żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w wywiadzie.

ACCP zaproponowano łączenie metody mechanicznej z profilaktycznym podawaniem heparyny. Warto zauważyć, że ACOG zaleca rozpoczęcie stosowania urządzeń do przerywanego ucisku pneumatycznego przed cięciem cesarskim u wszystkich kobiet, które nie otrzymują jeszcze profilaktyki przeciwzakrzepowej.<sup>3</sup> U pacjentek z utrzymującymi się czynnikami ryzyka należy rozważyć przedłużenie profilaktyki przeciwzakrzepowej do 6 tygodni po porodzie.<sup>4</sup>

**Podsumowanie**

Sama ciąża jest czynnikiem ryzyka VTE, a podejmując decyzje dotyczące profilaktyki przeciwzakrzepowej, trzeba uwzględnić wywiad dotyczący wcześniejszego występowania VTE, w tym liczby i przyczyn wcześniejszych incydentów, stosowanie przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego, a także dodatkowe czynniki ryzyka, takie jak trombofilie oraz powikłania ciąży. W opublikowanych wytycznych klinicznych zamieszczono szczegółowe zalecenia dotyczące stosowania UFH i LMWH w dawkach profilaktycznych, pośrednich oraz dobieranych indywidualnie. (Tabelaryczne zestawienie tych zaleceń zamieszczono w internetowej wersji niniejszego artykułu, dostępnej pod adresem [www.contemporaryobgyn.net](http://www.contemporaryobgyn.net).) Biorąc pod uwagę wielkość zagrożonej populacji, ginekolodzy położnicy powinni też znać podstawy leczenia VTE.

Contemporary OB/GYN, Vol. 57, No. 6, June 2012, p. 46. Thromboprophylaxis in pregnancy.

**Piśmiennictwo**

- Chang J, Elam-Evans LD, Berg CJ, et al. Pregnancy-related mortality surveillance—United States, 1991-1999. *MMWR Surveill Summ.* 2003;52(SS-2):1-8.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Thrombosis and Embolism During Pregnancy and the Puerperium. Green-top guideline no. 37a. London: RCOG; 2009:1-35.
- James A; Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice Bulletin no. 123: thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2011;118(3):718-729.
- Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO; American College of Chest Physicians. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141(2 suppl):e691S–e736S.
- Gherman RB, Goodwin TM, Leung B, Byrne JD, Hethumumi R, Montoro M. Incidence, clinical characteristics, and timing of objectively diagnosed venous thromboembolism during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1999;94(5 pt 1):730-734.
- James AH, Jamison MG, Branciazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(5):1311-1315.
- Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med.* 2005;143(10):697-706.
- Lockwood CJ, Silver RM. Coagulation disorders in pregnancy. In: Creasy RK, Resnik R, Iams JD, Lockwood CJ, Moore TR, eds. *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice.* 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2009:829.
- Rabhi Y, Charras-Arthapignet C, Gris JC, et al. Lower limb vein enlargement and spontaneous blood flow echogenicity are normal sonographic findings during pregnancy. *J Clin Ultrasound.* 2000;28(8):407-413.
- 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(2):191-197.
- Macklon NS, Greer IA. The deep venous system in the puerperium: an ultrasound study. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104(2):198-200.
- Rousseau A, Favier R, Van Dreden P. Elevated circulating soluble thrombomodulin activity, tissue factor activity and circulating procoagulant phospholipids: new and useful markers for pre-eclampsia? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;146(1):46-49.
- Jacobsen AF, Skjeldstad FE, Sandset PM. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. *J Thromb Haemost.* 2008;6(6):905-912.
- Lockwood C, Wendel G; Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice bulletin no. 124. Inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2011;118(3):730-740.
- Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsch J; American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians evidencebased clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 suppl):844S–886S.
- Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood.* 2005;106(8):2710-2715.
- Linkins LA, Dans AL, Moores LK, et al; American College of Chest Physicians. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141(2 suppl):e495S–e530S.
- Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM; American College of Chest Physicians. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed.). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):340S-380S. Erratum in: *Chest.* 2011;139(5):1261.
- Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al; Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol.* 2006;132(2):171-196.
- McColl MD, Ellison J, Reid F, Tait RC, Walker ID, Greer IA. Prothrombin 20210 G-->A, MTHFR C677T mutations in women with venous thromboembolism associated with pregnancy. *BJOG.* 2000;107(4):565-569.
- Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, et al; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstet Gynecol.* 2005;106(3):517-524.
- Said JM, Higgins JR, Moses EK, et al. Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women. *Obstet Gynecol.* 2010;115(1):5-13.
- Silver RM, Zhao Y, Spong CY, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units (NICHD MFMU) Network. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. *Obstet Gynecol.* 2010;115(1):14-20.
- Rodgers GM. Role of antithrombin concentrate in treatment of hereditary antithrombin deficiency. An update. *Thromb Haemost.* 2009;101(5):806-812.