

Zaburzenia krzepnięcia: wpływ na prokreację

ANDRA H. JAMES, MD, MPH, ANN-MARIE NAZZARO, PHD

Wiedza z zakresu fizjologii rozrodu i hematologii jest konieczna do ustalenia właściwego postępowania w przypadku zaburzeń krzepnięcia, takich jak choroba von Willebranda oraz małopłytkowość uwarunkowana immunologicznie, a także sposobów przeciwdziałania zwiększonemu ryzyku krwawień lub zakrzepicy, które nieodłącznie towarzyszy tym chorobom przez cały okres rozrodczy kobiety.

Dziedziczne zaburzenia krzepnięcia u kobiet i dziewcząt stwarzają unikatowe wyzwania terapeutyczne dla ginekologów położników. Takie stany, jak choroba von Willebranda mogą zwiększać ryzyko nadmiernych krwawień miesiączkowych oraz krwotoku w okresie poporodowym, natomiast dziedziczne trombofilie mogą predysponować kobiety do zakrzepicy podczas ciąży, a także w trakcie stosowania środków antykoncepcyjnych zawierających estrogeny lub terapii hormonalnej po menopauzie. Częstość powikłań ogólnych oraz związanych z ciążą jest zwiększona u kobiet z niedokrwistością sierpowatokrwiową, a także u nosicielek hemofilii będących chorobami sprzężonymi z chromosomem X. Wiadomo, że dziedziczne zaburzenia krzepnięcia wpływają na zdrowie dziewcząt i kobiet na każdym etapie okresu rozrodczego (tabela).

Leczenie problemów związanych z rozrodem u kobiet i dziewcząt z zaburzeniami krzepnięcia wymaga wiedzy zarówno z zakresu fizjologii rozrodu, jak i hematologii. Ginekolodzy położnicy mogą nie znać danej choroby hematologicznej lub najnowszych sposobów jej leczenia, natomiast hematolodzy najczęściej nie są przygotowani do tego, aby uwzględnić wpływ leczonych przez siebie chorób na kwestie związane z rozrodem, w tym miesiączki, jajczkowanie, ciążę i poród.

W niniejszym artykule omówiono niektóre spośród głównych problemów, przed którymi stają ginekolodzy

położnicy opiekujący się kobietami z częstymi nienowotworowymi chorobami krwi.

Zaburzenia krzepnięcia

CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA I NASTĘPSTWA

Nadmierne krwawienia miesiączkowe u kobiet z zaburzeniami krzepnięcia występują z częstością od 10 do 100% w zależności od konkretnego zaburzenia.¹ Z kolei zaburzenia krzepnięcia również są częstsze wśród kobiet z nadmiernymi krwawieniami miesiączkowymi. Przeprowadzone badania wskazują, że zaburzenia krzepnięcia występują u 5-32% kobiet z obfitymi miesiączkami. Chociaż nadmierne krwawienia miesiączkowe są najczęstszym objawem zaburzeń krzepnięcia ze strony układu rozrodczego, nie jest to jedyny taki objaw. Wydaje się, że u kobiet z zaburzeniami krzepnięcia istnieje również zwiększone ryzyko występowania krwotocznych torbieli jajnika, a być może także endometriozy.

U kobiet, u których podejrzewa się zaburzenia krzepnięcia (lub są nosicielkami hemofilii), przed zajściem w ciążę należy przeprowadzić diagnostykę w celu zapewnienia odpowiedniego poradnictwa przed zapłodnieniem oraz postępowania terapeutycznego podczas ciąży. W trakcie ciąży kobiety z zaburzeniami krzepnięcia mogą być narażone na

Do zapamiętania

- U kobiet z zaburzeniami krzepnięcia istnieje nieproporcjonalnie duże ryzyko stanów położniczych i ginekologicznych, które objawiają się krwawieniami.
- U kobiet, u których rozpoznaje się zaburzenia krzepnięcia, jeszcze przed zajściem w ciążę niezbędne jest przeprowadzenie konsultacji, które powinny obejmować poradnictwo genetyczne.

Dr James, Director, Duke Women's Hemostasis and Thrombosis Clinic, professor of Obstetrics and Gynecology, Duke University Medical Center, President, Foundation for Women & Girls with Blood Disorders. Foundation for Women and Girls with Blood Disorders. Dr Nazzaro, Executive Director, Foundation for Women and Girls with Blood Disorders, Montclair, New Jersey. Żadna z autorek nie zgłosiła konfliktu interesu odnoszącego się do treści tego artykułu.

TABELA

Problemy występujące w leczeniu dziewcząt i kobiet z zaburzeniami krzepnięcia

Faza okresu rozrodczego	Problemy dotyczące rozrodu
Menarche	Poradnictwo dotyczące początku krwawień miesięczkowych Możliwość występowania obfitych miesięczek Możliwość występowania krwotocznych torbieli jajników Możliwość występowania endometriozy Wybór metody antykoncepcji
Okres przed zajściem w ciążę	Poradnictwo genetyczne dotyczące dziedzicznych zaburzeń krzepnięcia Zagrożenia dla matki związane z ciążą Zagrożenia dla płodu
Ciąża	↑ Ryzyko krwawienia ↑ Ryzyko zakrzepicy ↓ Liczba płytek ↓ Stężenie hemoglobiny ↑ Częstość występowania przełomów sierpowatokrwinkowych ↑ Ryzyko dysfunkcji śródbłonna prowadzącej do stanu przedzręczawkowego
Poród	Ryzyko związane ze znieczuleniem regionalnym u kobiet z zaburzeniami krzepnięcia lub małopłytkowością, a także otrzymujących leczenie przeciwzakrzepowe Ryzyko krwotoku poporodowego
Połów	Ryzyko opóźnionego krwawienia Ryzyko zakrzepicy
Okres okołomenopauzalny	Leczenie krwawień związanych z mięśniakami, polipami lub rozrostem endometrium Poradnictwo dotyczące zagrożeń i korzyści w związku z terapią hormonalną Profilaktyka krwawień lub powikłań zakrzepowych w związku z zabiegami operacyjnymi

Wykorzystane za zgodą Andry H. James oraz Foundation for Women and Girls with Blood Disorders.

zwiększone ryzyko powikłań krwotocznych. Po porodzie są one bardziej zagrożone krwotokiem, zwłaszcza późnym lub wtórnym.

W miarę starzenia się u kobiet z zaburzeniami krzepnięcia mogą częściej występować schorzenia, w których krwawienie jest typowym objawem – mięśniaki macicy, rozrost endometrium oraz polipy.¹ Te kobiety są również częściej poddawane histerektomii, którą wykonuje się u nich w młodszym wieku. W badaniu przekrojowym obejmującym kobiety z chorobą von Willebranda, które pozostawały pod opieką ośrodków leczenia hemofilii w Stanach Zjedno-

czonych, 25% przeżyło histerektomię, w porównaniu z 9% z porównywanej grupy kontrolnej.² U kobiet z zaburzeniami krzepnięcia istnieje ryzyko występowania tych samych problemów położniczych i ginekologicznych, które pojawiają się u wszystkich kobiet, ale wydaje się, że u nich nieproporcjonalnie częściej występują stany objawiające się krwawieniami (patrz „Źródła wiedzy dla lekarzy”).¹

CHOROBA VON WILLEBRANDA

Choroba von Willebranda (vWD) jest najczęstszym dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia.¹ Wynika ona z niedoboru, dysfunkcji lub braku czynnika von Willebranda, który jest niezbędny do adhezji płytek w miejscach uszkodzenia naczyń, a także do ochrony czynnika VIII przed proteolizą w krwiobiegu.³ Choroba von Willebranda objawia się krwawieniami w obrębie skóry i błon śluzowych, w tym krwawieniami z macicy. Częstość występowania vWD w populacji ogólnej wynosi 0,6-1,3% w zależności od częstości występowania w danym regionie osób z objawami krwawienia, wywiadem rodzinnym i nieprawidłowościami w badaniach laboratoryjnych. Choroba von Willebranda występuje zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet, ale ze względu na krwawienia miesięczne, ciążę oraz porody konsekwencje tej choroby są poważniejsze u kobiet niż u mężczyzn.⁴ Wśród kobiet z obfitymi miesięczkami częstość występowania vWD oceniano na 5-20%, a wśród nastolatek z krwawieniami młodocianych może wynosić nawet 36%.⁴ U dziewcząt i kobiet vWD pozostaje często nierozpoznana ze względu na brak świadomości tego problemu wśród lekarzy i pacjentek. Pierwsze krwawienia często występują z dróg rodnych, lekarze mogą zatem diagnozować i leczyć te stany jako problem ginekologiczny, nie doceniając udziału, jaki ma w nim choroba podstawowa w postaci zaburzenia krzepnięcia.

W 2004 roku National Heart, Lung, and Blood Institute przy National Institutes of Health zorganizował spotkanie ekspertów w celu opracowania opartych na dowodach z badań naukowych wytycznych dotyczących rozpoznawania, oceny i leczenia choroby von Willebranda przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej i specjalistów. Wytyczne te zostały opublikowane w 2008 roku, a ich streszczenie dla ginekologów położników zamieszczono w czasopiśmie *Obstetrics and Gynecology* w 2009 roku.⁵ Różne agencje rządowe i organizacje zajmujące się leczeniem hemofilii opracowały też inne wytyczne ekspertów, które podsumowano w 2009 roku w czasopiśmie *Thrombosis and Research*. American College of Obstetricians and Gynecologists wydało w 2009 roku stanowisko na temat choroby von Willebranda.⁷

HEMOFILIA

Hemofilia jest najczęstszym ciężkim dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia, ale jako choroba sprzężona z chromosomem X występuje niemal wyłącznie u mężczyzn i chłopców, natomiast kobiety są jej nosicielkami. Hemo-

filia jest spowodowana niedoborem czynnika krzepnięcia VIII (80% przypadków) lub IX (20% przypadków). U kobiet będących nosicielkami hemofilii kliniczne objawy skazy krwotocznej mogą występować lub nie, a symptomatologia krwawień jest bardzo zróżnicowana, od stanu bezobjawowego do ciężkich krwawień. Klinicyści muszą zdawać sobie sprawę z ryzyka, iż chłopiec urodzony przez nosicielkę choroby może mieć hemofilię. Ginekolodzy położnicy mogą być jedynymi przedstawicielami fachowego personelu medycznego, którzy mogą poinformować nosicielkę o możliwościach rozpoznania genetycznego przed implantacją zarodka (w przypadku zapłodnienia *in vitro*) lub analizy molekularnej DNA płodu.

Ginekolodzy położnicy muszą brać pod uwagę ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego u płodu płci męskiej w momencie porodu, jeśli jest on dotknięty tą chorobą.⁸ U większości chłopców urodzonych drogami natury przez nosicielkę hemofilii nie dochodzi do krwawienia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, ale wyniku porodu nie można przewidzieć. Planowany poród drogami natury naraża kobietę na ryzyko nieprawidłowego porodu, a także zabiegowego porodu pochwowego, a obie te sytuacje stwarzają ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego. Poród przez cięcie cesarskie zmniejsza ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego o blisko 85%, a ryzyko to można niemal całkowicie wyeliminować, wykonując planowe cięcie cesarskie przed terminem porodu. Kiedy ryzyko dla matki i płodu związane z planowym porodem drogami natury w porównaniu z planowym cięciem cesarskim zostanie omówione z ciężarną nosicielką hemofilii, należy jej zaproponować możliwość planowego cięcia cesarskiego.⁸ Podczas cięcia cesarskiego należy unikać wydobycia główki za pomocą próżniociągu.

MAŁOPŁYTKOWOŚĆ UWARUNKOWANA IMMUNOLOGICZNIE

Pierwotna małopłytkowość uwarunkowana immunologicznie (immune thrombocytopenia, ITP) jest nabytą chorobą immunologiczną charakteryzującą się izolowaną małopłytkowością, zdefiniowaną jako liczba płytek we krwi obwodowej poniżej $100 \times 10^9/l$ przy braku oczywistej przyczyny inicjującej lub podstawowej.⁹ ITP występuje z częstością około 1 na 10 000 osób, ale częściej wśród kobiet w wieku 30-60 lat.^{9,10} W zależności od nasilenia małopłytkowości u kobiet i dziewcząt, które nie są w ciąży, istnieje zwiększone ryzyko występowania obfitych miesiączek oraz innych nieprawidłowych krwawień z dróg rodnych.¹¹ Częstość występowania ITP podczas ciąży ocenia się na 1 na 1000-10 000. U chorych, pomimo potencjalnych hemostatycznych następstw ciąży (to jest okres, w którym stężenie czynników krzepnięcia się zwiększa), liczba płytek maleje o mniej więcej 10%.⁹ Podczas ciąży kobiety z ITP są więc narażone na nasilenie lub nawrót choroby.

Postępowanie podczas ciąży wymaga utrzymywania liczby płytek na poziomie wystarczającym do uniknięcia powikłań krwotocznych ($>20-30 \times 10^9/l$), umożliwienia

Źródła wiedzy dla lekarzy

W 2010 roku została utworzona Foundation for Women and Girls with Blood Disorders, organizacja typu *non-profit* zgodnie z amerykańskimi przepisami podatkowymi, w celu zapewnienia wszystkim dziewczętom i kobietom z chorobami krwi właściwego rozpoznania oraz optymalnego leczenia we wszystkich okresach życia. Strategia fundacji zakłada działania na rzecz poprawy edukacji personelu opieki zdrowotnej reprezentującego różne dziedziny medycyny. Ginekolodzy położnicy mogą znaleźć dodatkowe informacje, a także zadawać pytania oraz prosić o dodatkowe materiały na stronie www.fwgbd.org. Niżej zamieszczono listę fachowego piśmiennictwa zestawioną przez Fundację.

Zaburzenia krzepnięcia

- 1 Kadir RA, James A.H. Reproductive Health in Women with Bleeding Disorders. Montreal: World Federation of Hemophilia; 2009.
- 2 James AH, Manco-Johnson MJ, Yawn BP, Dietrich JE, Nichols WL. Von Willebrand disease: key points from the 2008 National Heart, Lung, and Blood Institute guidelines. *Obstet Gynecol* 2009; 114(3): 674-678.
- 3 American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Adolescent Health Care; American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Gynecologic Practice. ACOG committee opinion no. 451: von Willebrand disease in women. *Obstet Gynecol* 2009; 114(6): 1439-1443.

Małopłytkowość uwarunkowana immunologicznie

- 4 Provan D, Stasi R, Newland AC i wsp. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115(2): 168-186.

Choroby zakrzepowe

- 5 Lockwood C, Wendel G; Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice bulletin no. 124: inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011; 118(3): 730-740.
- 6 James A; Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice bulletin no. 123: thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011; 118(3): 718-729.
- 7 Committee on Practice Bulletins—Gynecology. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin no. 84: prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Obstet Gynecol* 2007; 110(2 pt 1): 429-440.

Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa

- 8 ACOG Committee on Obstetrics. ACOG practice bulletin no. 78: hemoglobinopathies in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007; 109(1): 229-237.

znieczulenia regionalnego ($>75 \times 10^9/l$) oraz uniknięcia nadmiernego krwawienia podczas porodu ($>50 \times 10^9/l$). W czasie ciąży za leczenie pierwszego rzutu uważa się glikokortykosteroidy oraz immunoglobuliny podawane dożylnie, natomiast alternatywne metody postępowania obejmują splenektomię, azatioprynę oraz podawanie immunoglobuliny anty-Rh(D). Stosowanie innych leków immunosupresyjnych jest ograniczone ze względu na ich możliwą teratogenność.⁹ Na szczęście ryzyko małopłytkowości u płodu nie różni się istotnie w porównaniu z kobietami bez ITP,¹² zalecenia dotyczące sposobu porodu opierają się zatem na wskazaniach położniczych.

Wbrew temu, co można by intuicyjnie sądzić, ITP jest stanem nadkrzepliwości. U chorych na ITP istnieje w przybliżeniu 1,6 razy zwiększone ryzyko żyłnej choroby zakrze-

Źródła wiedzy dla pacjentek**Zaburzenia krzepnięcia**

Hemophilia Federation of America (HFA), Washington, DC, USA—Blood Sisterhood Program <http://hemophiliafed.org/what-we-do/programs-and-services/blood-sisterhood/>

National Hemophilia Foundation (NHF), New York, NY, USA—Victory for Women program <http://www.hemophilia.org/NHFWeb/MainPg/MainNHF.aspx?menuid=314&contentid=1564&rptname=women>

World Federation of Hemophilia (WFH), Montreal, Quebec, Kanada <http://wfh.org>

James A.H. 100 Questions & Answers About von Willebrand Disease. Sudbury, MA: Jones and Bartlett; 2009.

National Heart, Lung, and Blood Institute. Your Guide to von Willebrand Disease (in Brief). NIH Publication No. 08-5849. Bethesda, MD, USA: National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health; 2008. http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/blood/wvd_in_brief.pdf

Małopłytkowość uwarunkowana immunologicznie

Platelet Disorder Support Association (PDSA), Rockville, MD, USA <http://www.pdsa.org>

Choroba zakrzepowo-zatorowa

Clot Connect, University of North Carolina at Chapel Hill—Blood Clot Outreach Program <http://www.clotconnect.org>

National Blood Clot Alliance (NBCA), Tarrytown, NY, USA—Stop the Clot <http://www.stoptheclot.org>

James A.H. 100 Questions & Answers About Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. Sudbury, MA, USA: Jones and Bartlett; 2009.

Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa

Sickle Cell Disease Association of America (SCDAA), Baltimore, MD, USA <http://sicklecelldisease.org>

Inne organizacje zajmujące się chorobami krwi

Iron Disorders Institute, Taylors, SC, USA <http://www.irondisorders.org>

Cooley's Anemia Foundation, New York, NY, USA <http://www.cooleysanemia.org>

powo-zatorowej (VTE) oraz 1,4 razy zwiększone ryzyko zatorowości tętniczej. W przypadku występowania również innych czynników ryzyka kobiety z ITP mogą odnosić szczególne korzyści z jakiejś formy profilaktyki przeciwzakrzepowej w okresie porodu, na przykład ze stosowania urządzeń do przerywanego ucisku pneumatycznego. Do postulowanych mechanizmów zakrzepicy zależnej od pierwotnej ITP należą: zwiększona trombogenność mikrocząstek powstających w wyniku obwodowego niszczenia płytek oraz aktywność przeciwciał antyfosfolipidowych.¹⁰

CHOROBA ZAKRZEPOWO-ZATOROWA

Incydenty zakrzepowo-zatorowe występują z częstością około 0,5-2 na 1000 kobiet w ciąży.¹³ W Stanach Zjednoczonych i Europie Zachodniej zatorowość płucna spowodowana skrzeplinami należy do głównych przyczyn zgonów matek.¹⁴ Podczas ciąży w przybliżeniu 80% incydentów zakrzepowo-zatorowych dotyczy żył, a 20% tętnic.¹⁵ Podczas ciąży i porodu ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (venous thromboembolism, VTE) jest zwiększone 4-5-krotnie, ale u kobiet z trombofilią jest ono znacznie większe. Ocenia się, że trombofilia występuje

u 20-50% kobiet, u których podczas ciąży lub porodu występuje VTE, a stan ten związany jest z większym ryzykiem niepomyślnych wyników ciąży.¹⁶⁻¹⁸

Wśród kobiet, które nie są w ciąży, zapadalność na VTE wynosi w przybliżeniu 1 na 10 000 rocznie. Przeprowadzone badania wskazują, że ryzyko VTE u kobiet stosujących skojarzoną antykoncepcję hormonalną jest zwiększone 2-6-krotnie w zależności od dawki estrogenu i rodzaju progestagenu.¹⁹⁻²² Ryzyko to jest znacznie większe wśród kobiet z trombofiliami. Zarówno w badaniach obserwacyjnych, jak i w randomizowanych, kontrolowanych próbach klinicznych wykazano 2-4-krotny wzrost ryzyka VTE związany z terapią hormonalną po menopauzie, a obecność mutacji czynnika V Leiden dodatkowo zwiększa to ryzyko.²³⁻²⁸

U kobiet z zakrzepicą w wywiadzie możliwości antykoncepcji, leczenia obfitych miesiączek oraz objawów menopauzy są ograniczone ze względu na ryzyko nawrotu zakrzepicy, które dodatkowo zwiększane jest przez ekspozycję na estrogeny. Z kolei u kobiet otrzymujących leczenie przeciwzakrzepowe ryzyko krwawienia w związku z miesiączką i owulacją jest podobne jak u kobiet z zaburzeniami krzepnięcia. Optymalne postępowanie u tych pacjentek wymaga wiedzy na temat ryzyka zakrzepicy w przypadku stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych, a także ryzyka krwawień w związku ze stosowaniem leków przeciwzakrzepowych. Uderzenia gorąca, bezsenność, zmiany nastroju oraz uczucie suchości w pochwie lub zanik błony śluzowej pochwy mogą wymagać zastosowania strategii niehormonalnych. Najtrudniejsze do leczenia bez użycia hormonów mogą być uczucie suchości w pochwie lub zanik błony śluzowej pochwy, ale można im przeciwdziałać za pomocą nowych hormonalnych preparatów dopochwowych, charakteryzujących się minimalnym lub zerowym wchłanianiem układowym.^{29,30}

NIEDOKRWISTOŚĆ SIERPOWATOKRWINKOWA

Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa (sickle cell disease, SCD), która występuje u Afroamerykanów z częstością 1 na 600, jest najczęstszą hemoglobinopatią w Stanach Zjednoczonych. U kobiet z SCD ciąża wiąże się ze zwiększoną częstością powikłań internistycznych, a także związanych z ciążą.³¹ Od lat siedemdziesiątych XX wieku umieralność wśród ciężarnych z SCD stale się zmniejsza, ale wciąż pozostaje większa niż wśród kobiet bez tej choroby.³² Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa wzięła tylko 0,1% ciąż, ale jest przyczyną 1% wszystkich zgonów matek.³¹

W licznych badaniach kliniczno-kontrolnych oraz w co najmniej dwóch obserwacjach populacyjnych udokumentowano zwiększone ryzyko zahamowania wzrostu płodu, porodów przedwczesnych oraz martwych urodzeń u kobiet z SCD.^{31,33} Ryzyko to można zmniejszyć, ale nie wyeliminować, przez nadzór nad płodem, obejmujący ultrasonograficzne monitorowanie jego wzrostu, a także ba-

dania wykonywane przed porodem, które mogą prowadzić do planowego wcześniejszego rozwiązania ciąży. U kobiet z SCD często dochodzi do konieczności leczenia i ekspozycji na preparaty krwi, co w konsekwencji prowadzi do tego, że w niedawno przeprowadzonym badaniu wykazano częstość aloimmunizacji w tej populacji wynoszącą 5,3%.³⁴ Jeżeli u kobiety doszło do aloimmunizacji, istnieje ryzyko niedokrwistości u płodu, ponieważ przeciwciała matczyne mogą działać na antygeny krwinek czerwonych płodu, a to może prowadzić do choroby hemolitycznej u płodu lub noworodka. Częste przyjmowanie opioidów w celu łagodzenia bólu może prowadzić do ekspozycji płodu na te leki, a po urodzeniu do wystąpienia zespołu z odstawienia u noworodka.³⁵ W porównaniu z kobietami bez SCD u ciężarnych z tą chorobą występuje zwiększone ryzyko stanu przedrzucawkowego, VTE oraz poważnych zakażeń.^{31,33,34} Co najmniej jednej hospitalizacji podczas ciąży wymaga 40-50% kobiet z SCD.^{34,36-37}

U kobiet z SCD, których partner ma hemoglobinę S, C lub cechy β -talasemii, istnieje ryzyko wystąpienia tej niedokrwistości u dziecka. Także i w tym przypadku ginekolodzy położnicy mogą być jedynymi przedstawicielami personelu medycznego, którzy mogą poinformować kobiety z tą chorobą o możliwościach badań genetycznych.

Hormonalne środki antykoncepcyjne chronią nieciążarne kobiety z SCD przed ciążą i mogą przynosić im dodatkowe korzyści niezwiązane z antykoncepcją, takie jak zmniejszenie utraty krwi podczas miesiączek i poprawa stężenia hemoglobiny. Głównym zagrożeniem związanym ze stosowaniem hormonalnych środków antykoncepcyjnych – a zwłaszcza preparatów skojarzonych zawierających estrogen – jest VTE. Należy jednak zachowywać ostrożność, przepisując dwuskładnikowe hormonalne środki antykoncepcyjne, ponieważ przeprowadzone badania wskazują, że u dzieci z SCD ryzyko jawnego klinicznie udaru mózgu przed ukończeniem 18 lat wynosi 9%, a ryzyko niemego klinicznie udaru niedokrwinnego w tym samym okresie – 22%.³⁸⁻⁴⁰ Może to stwarzać problemy u kobiet z niedokrwistością sierpowatokrwiową, ponieważ przed ukończeniem 18 lat u 10-20% z nich wystąpi VTE lub udar mózgu. W systematycznych przeglądach piśmiennictwa zgodnie wykazano bezpieczeństwo stosowania środków antykoncepcyjnych zawierających tylko progestagen u pacjentek z SCD (a także kobiet z zakrzepicą w wywiadzie).⁴¹⁻⁴³

Podsumowanie

Ginekolodzy położnicy zajmujący się problemami związanymi z rozrodem u dziewcząt i kobiet muszą posiadać odpowiednią wiedzę zarówno na temat fizjologii rozrodu, jak i hematologii. Optymalne postępowanie u kobiet z zakrzepicą w wywiadzie wymaga zrozumienia ryzyka zakrzepicy w związku ze stosowaniem terapii hormonalnej, a także konsekwencji krwawień podczas stosowania leków przeciwkrzepliwych.

Kluczowe zagadnienia

- U kobiet z zaburzeniami krzepnięcia istnieje zwiększone ryzyko krwotoku po porodzie, zwłaszcza późnego lub wtórnego.
- Ciężarnym nosicielkom hemofilii, których płód płci męskiej jest dotknięty tą chorobą, należy zaproponować planowe cięcie cesarskie, które niemal całkowicie eliminuje ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego u noworodka.
- U kobiet z zaburzeniami krzepnięcia istnieje ryzyko pojawienia się takich samych problemów położniczych i ginekologicznych, które występują u wszystkich kobiet, natomiast wydaje się, że nieproporcjonalnie częściej występują u nich stany objawiające się krwawieniami.

U kobiet z zaburzeniami krzepnięcia wymagane jest poradnictwo przed zapłodnieniem, w tym badania genetyczne, a potencjalny wpływ tych chorób musi być brany pod uwagę w trakcie opieki prenatalnej oraz planowania sposobu rozwiązania ciąży (patrz „Źródła wiedzy dla pacjentek”).

Contemporary OB/GYN, Vol. 57, No. 7, July 2012, p. 32. Bleeding disorders. Impact on reproduction.

Piśmiennictwo

1. James AH. More than menorrhagia: a review of the obstetric and gynaecological manifestations of bleeding disorders. *Haemophilia*. 2005;11(4):295-307.
2. Kirtava A, Drews C, Lally C, Dilley A, Evatt B. Medical, reproductive and psychosocial experiences of women diagnosed with von Willebrand's disease receiving care in haemophilia treatment centres: a case-control study. *Haemophilia*. 2003;9(3):292-297.
3. Nichols WL Jr, Hultin MB, James AH, et al. The Diagnosis, Evaluation, and Management of von Willebrand Disease. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health; 2007.
4. James AH. Women and bleeding disorders. *Haemophilia*. 2010;16(suppl 5):160-167.
5. James AH, Manco-Johnson MJ, Yawn BP, Dietrich JE, Nichols WL. Von Willebrand disease: key points from the 2008 National Heart, Lung, and Blood Institute guidelines. *Obstet Gynecol*. 2009;114(3):674-678.
6. James AH. Guidelines for bleeding disorders in women. *Thromb Res*. 2009;123(suppl 2):S124-S128.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 451: Von Willebrand disease in women. *Obstet Gynecol*. 2009;114(6):1439-1443.
8. James AH, Hoots K. The optimal mode of delivery for the haemophilia carrier expecting an affected infant is caesarean delivery. *Haemophilia*. 2010;16(3):420-424.
9. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115(2):168-186.
10. Sarpatawari A, Bennett D, Logie JW, et al. Thromboembolic events among adult patients with primary immune thrombocytopenia in the United Kingdom General Practice Research Database. *Haematologica*. 2010;95(7):1167-1175.
11. Levens ED, Scheinberg P, DeCherney AH. Severe menorrhagia associated with thrombocytopenia. *Obstet Gynecol*. 2007;110(4):913-917.
12. Sainio S, Kekomäki R, Riikonen S, Teramo K. Maternal thrombocytopenia at term: a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000;79(9):744-749.
13. James A; Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice bulletin no. 123: thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2011;118(3):718-729.
14. Berg CJ, Callaghan WM, Syverson C, Henderson Z. Pregnancy-related mortality in the United States, 1998 to 2005. *Obstet Gynecol*. 2010;116(6):1302-1309.
15. 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.

16. Dilley A, Austin H, El-Jamil M, et al. Genetic factors associated with thrombosis in pregnancy in a United States population. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(5):1271-1277.
 17. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med.* 2000;342(6):374-380.
 18. Lockwood C, Wendel G; Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice bulletin no. 124: inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2011;118(3):730-740.
 19. Farmer RD, Lawrenson RA, Thompson CR, Kennedy JG, Hambleton IR. Population-based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. *Lancet.* 1997;349(9045):83-88.
 20. Vandenbroucke JP, Koster T, Briët E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet.* 1994;344(8935): 1453-1457.
 21. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet.* 1995;346(8990):1582-1588.
 22. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet.* 1995;346(8990):1575-1582.
 23. Grady D, Cummings SR. Postmenopausal hormone therapy for prevention of fractures: how good is the evidence? *JAMA.* 2001;285(22):2909-2910.
 24. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet.* 1996; 348(9033): 977-980.
 25. Hemminki E, McPherson K. Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials. *BMJ.* 1997;315(7101): 149-153.
 26. Barrett-Connor E, Stuenkel CA. Hormone replacement therapy (HRT)—risks and benefits. *Int J Epidemiol.* 2001;30(3):423-426.
 27. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2004;292(13):1573-1580.
 28. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2008;336(7655): 1227-1231.
 29. Bachmann GA. The clinical platform for the 17betaestradiol vaginal releasing ring. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178(5):S257-S260.
 30. Committee on Practice Bulletins-Gynecology. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin no. 84: prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Obstet Gynecol.* 2007;110(2 pt 1): 429-440.
 31. Villers MS, Jamison MG, De Castro LM, James AH. Morbidity associated with sickle cell disease in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(2):125.e1-125.e5.
 32. Powars DR, Sandhu M, Niland-Weiss J, Johnson C, Bruce S, Manning PR. Pregnancy in sickle cell disease. *Obstet Gynecol.* 1986;67(2):217-228.
 33. Barfield WD, Barradas DT, Manning SE, Kotelchuck M, Shapiro-Mendoza CK. Sickle cell disease and pregnancy outcomes: women of African descent. *Am J Prev Med.* 2010;38(4 suppl):S542-S549.
 34. Ngô C, Kayem G, Habibi A, et al. Pregnancy in sickle cell disease: maternal and fetal outcomes in a population receiving prophylactic partial exchange transfusions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;152(2):138-142.
 35. Kellogg A, Rose CH, Harms RH, Watson WJ. Current trends in narcotic use in pregnancy and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(3):259.e1-259.e4.
 36. Yu CK, Stasiowska E, Stephens A, Awogbade M, Davies A. Outcome of pregnancy in sickle cell disease patients attending a combined obstetric and haematology clinic. *J Obstet Gynaecol.* 2009;29(6):512-516.
 37. Al Jama FE, Gasem T, Burshaid S, Rahman J, Al Suleiman SA, Rahman MS. Pregnancy outcome in patients with homozygous sickle cell disease in a university hospital, Eastern Saudi Arabia. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;280(5):793-797.
 38. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood.* 1998;91(1):288-294.
 39. Buchanan GR, DeBaun MR, Quinn CT, Steinberg MH. Sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2004:35-47.
 40. Pegelow CH, Macklin EA, Moser FG, et al. Longitudinal changes in brain magnetic resonance imaging findings in children with sickle cell disease. *Blood.* 2002;99(8): 3014-3018.
 41. Manchikanti Gomez A, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF. Steroid hormones for contraception in women with sickle cell disease. *Cochrane Database Systematic Reviews,* 2007 (2) Art. No.: CD006261. DOI: 0.1002/14651858.CD006261. pub2.
 42. Legardy JK, Curtis KM. Progestogen-only contraceptive use among women with sickle cell anemia: a systematic review. *Contraception.* 2006;73(2):195-204.
 43. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. Results of an international, multicenter, case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Contraception.* 1998;57(5):315-324.
- ciąg dalszy piśmiennictwa ze str. 45
8. Lampic C, Svanberg AS, Karlström P, Tydén T. Fertility awareness, intentions concerning childbearing, and attitudes towards parenthood among female and male academics. *Hum Reprod.* 2006;21(2):558-564.
 9. Bretherick KL, Fairbrother N, Avila L, Harbord SH, Robinson WP. Fertility and aging: do reproductive-aged Canadian women know what they need to know? *Fertil Steril.* 2010;93(7):2162-2168.
 10. Stoop D, Nekkebroeck J, Devroey P. A survey on the intentions and attitudes towards oocyte cryopreservation for non-medical reasons among women of reproductive age. *Hum Reprod.* 2011;26(3):655-661.
 11. Cobo A, Remohí J, Chang CC, Nagy ZP. Oocyte cryopreservation for donor egg banking. *Reprod Biomed Online.* 2011;23(3):341-346.
 12. Chen C. Pregnancy after human oocyte cryopreservation. *Lancet.* 1986;1(8486):884-886.
 13. Gosden R. Cryopreservation: a cold look at technology for fertility preservation. *Fertil Steril.* 2011;96(2):264-268.
 14. Cobo A, Diaz C. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril.* 2011;96(2): 277-285.
 15. Cobo A, Meseguer M, Remohí J, Pellicer A. Use of cryo-banked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial. *Hum Reprod.* 2010;25(9):2239-2246.
 16. Borini A, Levi Setti PE, Anserini P, et al. Multicenter observational study on slow-cooling oocyte cryopreservation: clinical outcome. *Fertil Steril.* 2010;94(5):1662-1668.
 17. Rienzi L, Romano S, Albricci L, et al. Embryo development of fresh 'versus' vitrified metaphase II oocytes after ICSI: a prospective randomized sibling-oocyte study. *Hum Reprod.* 2010;25(1):66-73.
 18. Noyes N, Porcu E, Borini A. Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. *Reprod Biomed Online.* 2009;18(6):769-776.
 19. Wennerholm UB, Söderström-Anttila V, Bergh C, et al. Children born after cryopreservation of embryos or oocytes: a systematic review of outcome data. *Hum Reprod.* 2009;24(9):2158-2172.
 20. Leibo SP, Pool TB. The principal variables of cryopreservation: solutions, temperatures, and rate changes. *Fertil Steril.* 2011;96(2): 269-276.