Prevencija i liječenje tromboembolijskih bolesti u trudnoći

Hercog, Ema

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:969113

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-20**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Ema Hercog

Prevencija i liječenje tromboembolijskih bolesti u trudnoći

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za internu medicinu KBC-a „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Željka Vučičevića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015/2016.

SADRŽAJ

SAŽETAK
SUMMARY
1. Uvod……..str.1
2. Epidemiologija……...str.2
3. Etiologija……str.3
4. Patogeneza…….str.4
5. Klinička slika…….str.6
6. Laboratorijska dijagnostika……....str.7
7. Radiološka dijagnostika…….str.8
8. Liječenje…….str.9
9. Prognoza……str.16
10. Prevencija……..str.17
11. Posebne skupine trudnica……..str.20
12. Zaključak……...str.24
13. Zahvale……..str.25
14. Literatura……...str.26
15. Životopis……str.30

SAŽETAK

Prevencija i liječenje tromboembolijskih bolesti u trudnoći

Ema Hercog

Venska tromboembolija (VTE) je medicinski pojam koji obuhvaća duboku vensku trombozu (DVT) i plućnu emboliju (PE). Poznati čimbenici rizika za VTE su trudnoća i puerperij. Uzrok tome su fiziološke promjene u trudnoći koje rezultiraju hiperkoagulabilnošću, venskom stazom donjih udova i ozljedom endotela. Liječenje i prevencija VTE u trudnoći zahtijevaju prilagođen pristup.

U antepartalnom i postpartalnom periodu, pacijentice u kojih postoji visok stupanj sumnje na PE, liječe se antikoagulantnom terapijom prije potvrde dijagnoze. Ukoliko je sumnja umjerena ili niska, potreban je individualan pristup. Pacijenti u kojih postoji sumnja samo na DVT ne primaju antikoagulantnu terapiju prije dijagnostičke evaluacije.

Varfarin se u trudnoći ne primjenjuje u terapiji VTE jer prolazi placentu i dokazano je teratogen. Neki drugi antikoagulansi također se ne preporučuju u trudnoći: fondaparinuks iz skupine pentasaharida po strukturi sličan niskomolekularnom heparinu, prelazi placentarnu barijeru i stoga je potencijalno opasan, a o peroralnim direktnim inhibitorima trombina i inhibitorima faktora Xa nema za sada dovoljno podataka o sigurnosti u trudnoći.

Zajedničke smjernice većina studija upućuju na primjenu niskomolekularnog heparina (Low Molecular Weight Heparin - LMWH) koji se primijenjuje isključivo subkutano.

Za razliku od LMWH-a, nefrakcionirani heparin (Unfractionated Heparin - UFH), može se primjenjivati intravenski i subkutano. Osim u iznimnim slučajevima, prednost u liječenju trudnica treba dati LMW heparinu zbog jednostavnije primjene, bolje učinkovitosti i manje nuspojava.

UFH je pak prikladniji u stanjima šoka ili kad postoji visoki rizik krvarenja, bubrežno zatajenje ili ako pretpostavljamo da bi mogla zatrebati brza reverzija antikoagulantnog učinka (npr. raniji porod ili hitna operacija).

Terapiju LMWH treba obustaviti bar 24 sata prije poroda, a terapiju UFH 4 do 6 sati prije poroda. Antikoagulantnu terapiju treba nastaviti bar šest tjedana postpartalno. Ukupno, terapija u pacijenata s prolaznim faktorom rizika treba trajati 3 do 6 mjeseci. Žene s trajnim rizikom (npr. protetičke mehaničke srčane valvule) zahtijevaju prilagođen pristup.

Pacijentice koje su prije prve trudnoće već preboljele neki tromboembolijski incident ili imaju dokazanu trombofiliju, moraju dobivati profilaktičke, a ponekad i terapijske doze LMWH-a od početka do kraja trudnoće.

KLJUČNE RIJEČI: venska tromboembolija, duboka venska tromboza, plućna embolija, liječenje, prevencija, antikoagulantna terapija, nefrakcionirani heparin, niskomolekularni heparin

SUMMARY

Prevention and treatment of venous thromboembolism in pregnancy

Ema Hercog

Venous thromboembolism (VTE) is a medical entity that refers to deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE). Two well known risk factors for VTE are pregnancy and puerperium. This is due to physiological changes in pregnancy which result in hypercoagulability, venous stasis of lower extremities and endothelial injury. Treatment and prevention of VTE in pregnant patients require a modified approach.

In antepartal and postpartal period, patients who are highly suspected of having PE are treated with anticoagulant therapy before confirming diagnosis. If suspicion is low or moderate, an individual approach is needed. Patients suspected of having DVT alone are not given therapy before diagnostic evaluation.

Warfarin is not used in therapy of VTE in pregnant women because it crosses the placenta and is proven to be teratogenic. Most studies advise against synthetic heparin pentsaccharides like fondaparinux, oral direct thrombin inhibitors and factor Xa inhibitors, for the lack of safety data in pregnancy.

It is generally recommended and consistent with latest guidelines to administer subcutaneous low molecular weight heparin (SC LMWH). It is preferred over other two options: intravenous unfractionated heparin (IV UFH) and subcutaneous unfractionated heparin (SC UFH). This is due to easier use, apparent higher efficacy and better safety profile of SC LMWH. IV UFH is still an acceptable alternative and even more appropriate in shock, renal failure, high risk of bleeding or when rapid reversal of anticoagulation is required (eg, an urgent surgery or unexpected delivery).

SC LMWH is to be discontinued at least 24 hours prior to delivery, and IV UFH should cease to be administered only 4-6 hours before delivery. Anticoagulant therapy should be continued at least six weeks postpartum. In total, anticoagulant therapy for patients with transient risk factors (e.g. pregnancy) is recommended to last three to six months. Women with persistent risk (e.g. mechanical heart valves) require modified approach.

Patients who have a history of VTE before the first pregnancy, proven thrombophilia or otherwise meet the criteria for pharmacologic thromboprophylaxis are treated during the

whole pregnancy with prophylactic doses of the same drugs used in treatment of VTE, and sometimes even with therapeutic doses.

KEY WORDS: venous thromboembolism, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, treatment, prevention, anticoagulant therapy, low molecular weight heparin, unfractionated heparin

1. UVOD

Venska tromboembolija značajan je čimbenik morbiditeta i mortaliteta u trudničkoj populaciji razvijenih zemalja. (Chang J et al. 2003) Incidencija VTE-a u trudnoći je znatno češća nego u ostalih žena. (Pomp ER et al. 2008) Razlog tomu su normalne promjene u trudnoći koje, međutim, mogu dovesti do stvaranja ugruška u venskoj, ali i arterijskoj cirkulaciji. Dijagnoza VTE u trudnoći otežana je preklapanjem nekih simptoma s fiziološkim pojavama u trudnoći i ograničenom primjenom dijagnostičkih postupaka.

Pri terapiji i prevenciji VTE u trudnoći, osim liječenja akutnog stanja i sprečavanja trajnih posljedica, u obzir treba uzeti sigurnost ploda te rizik krvarenja pri porodu ili primjeni spinalne anestezije. Mnogobrojna su istraživanja na temu antikoagulantnog liječenja žena u trudnoći i puerperiju, ali većina ih je učinjena na relativno malom uzorku pa su nužne veće studije. Pristup liječenju i prevenciji VTE u trudnoći mora uvijek biti individualan uz česte kontrole pa stoga predstavljaju poseban izazov. Danas je posve jasno da su duboka venska tromboza (DVT) i plućna embolija (PE) ista bolest (VTE) sa manifestacijama na različitim mjestima.

2. EPIDEMIOLOGIJA

Svi trimestri trudnoće povećavaju rizik VTE-a, a ponajviše razdoblje puerperija kada rizik raste i do pet puta. (Pomp ER et al. 2008) Incidencija VTE-a u razdoblju trudnoće i puerperija iznosi blizu 200 slučajeva na 100 000 trudnica godišnje, pri čemu je duboka venska tromboza tri puta češća nego plućna embolija. VTE je najučestalija u mladih (15-19god) i starijih trudnica (>35god), a kod babinjača u dobi od 20-34 godine. (Heit JA et al. 2005)

Meta analiza je pokazala da se dvije trećine svih dubokih venskih tromboza dogode antepartalno, ali obzirom da je puerperij značajno kraće razdoblje od trudnoće, jasno je da je rizik od duboke venske tromboze u postpartalnom periodu veći nego antepartalno. (Ray JG, Chan WS 1999) Šezdeset posto plućnih embolija vezanih uz trudnoću dogode se 4 do 6 tjedana nakon porođaja, što pokazuje da je plućna embolija relativno neuobičajen događaj za trudnoću u odnosu na puerperij. (Gherman RB et al. 1999) U razvijenom svijetu, plućna embolija je jedan od vodećih uzroka maternalnog mortaliteta. (Chang J et al. 2003)

3. ETIOLOGIJA

Rizici za VTE mogu biti prolazni i perzistentni. Sama trudnoća i puerperij rizik su za nastanak venskog tromboembolijskog incidenta i pripadaju u prolazne rizike. Drugi prolazni rizici za VTE su prolazna nepokretnost zbog bilo kojeg razloga, kirurški zahvat, trauma i druga akutna stanja koja uzrokuju hiperkoagulabilnost. Točnije, faktori koji antepartalno povećavaju rizik od VTE su višestruki porodi, varikozne vene, upalna bolest crijeva, infekcija urinarnog trakta, dijabetes, hospitalizacija (zbog razloga nevezanih uz porod), indeks tjelesne mase ≥30 kg/m² te dob majke >35 godina. Faktori rizika za postpartalnu VTE su porod carskim rezom, komorbiditeti (varikozne veze, srčana bolest, upalna bolest crijeva), indeks tjelesne mase ≥25kg/m², porod prije 36. tjedna gestacije, opstetričko krvarenje, porod mrtvorođenčeta, hipertenzija, pušenje, eklampsija ili preeklampsija te postpartalna infekcija. (Schwartz DR et al. 2016b)

Trajni faktori rizika za nastanak VTE su protetičke mehaničke srčane valvule, nasljedne trombofilije, anemija srpastih stanica, supraventrikularne aritmije i drugi.

4. PATOGENEZA

Čimbenici koji doprinose stvaranju ugruška, odnosno tromba, sadržani su u komponentama Virchowljeva trijasa: venska staza, ozljeda endotela i hiperkoagulabilno stanje. Trudnoća i puerperij zbog svoje fiziologije imaju sva tri ova obilježja. Staza je u trudnoći u donjim udovima uzrokovana promijenjenim kapacitetom vena i pritiskom gravidnog uterusa na velike vene. Volumen krvi je u trudnoći povećan, ali brzina protoka kroz vene donjih udova je smanjena jer su one dilatirane i venski bazen time ima veći kapacitet. Ovo pogoduje insuficijenciji venskih zalistaka. Protok se dodatno povećava rastom uterusa, odnosno ploda, koji pritišće donju šuplju venu i ilijačne vene. Lijeva ilijačna vena dodatno je komprimirana desnom ilijačnom arterijom pa je u slučaju duboke venske tromboze često zahvaćena lijeva noga. Endotelna ozljeda se odnosi na sam porod, koji neminovno uzrokuje oštećenje krvnih žila pa ovaj čimbenik poglavito utječe na postpartalno razdoblje. Hiperkoagulabilnost u trudnoći uzrokovana je porastom faktora zgrušavanja I, II, VII, VIII, IX, X i rezistencijom na protein C. Ovo je fiziološka pojava kako bi se smanjilo krvarenje tokom poroda.

U organizmu su koagulacija i antikoagulacija u ravnoteži. Ozljedom krvne žile aktivira se vanjski put zgrušavanja nakon čega slijedi i aktivacija unutarnjeg puta odnosno krvnih faktora zgrušavanja. Udruženom reakcijom svih prokoagulantnih faktora počinje formiranje ugruška. Protutežu tom procesu čine antikoagulantni faktori kao što su antitrombin III, protein C i protein S. Njih može i nedostajati što onda doprinosi dominaciji prokoagulantnih faktora i patološkom zgrušavanju krvi. Ugrušak se može razgraditi djelovanjem fibrinolize odnosno procesom u kojem se plazminogen u serumu aktivira u plazmin koji je odgovoran za razgradnju fibrina.

Venska tromboembolija je pojam koji obuhvaća, kao što je navedeno, duboku vensku trombozu i plućnu emboliju. U trudnoći se može manifestirati kao izolirana duboka venska tromboza donjih udova ili zdjelice. Ako se tako formiran ugrušak u dubokim venama odvoji, krvotokom dospijeva u desno srce i plućnu arteriju pa nastaje plućna embolija.

Venska tromboza počinje na venskim zaliscima. Ovdje je protok sporiji, a baza valvularnog sinusa je osjetljiva na hipoksiju. Stvaranje i razgradnja mikrotromba je stalan proces, ali kada se poremeti ravnoteža između koagulacije i fibrinolize u korist koagulacije, može nastati venski tromb. Trombociti adheriraju uz pomoć fibrina na endotel i formira se venski tromb koji se za razliku od arterijskog uglavnom sastoji od fibrina i eritrocita (crveni

tromb). Produljenje prokoagulantnih uvjeta uzrokuje propagaciju (apoziciju) tromba i naposljetku opstrukciju.

Opstrukcijom venskog lumena onemogućen je povratak krvi iz uda pa se krv vraća, manjim, kolateralnim venama i nastaje edem. Teška progresija edema može ozbiljno komprimirati arterijsku cirkulaciju i ugroziti ekstremitet. Stanje se naziva phlegmasia alba dolens. Iako rijetka, ova je komplikacija češća u trećem trimestru zbog jačeg pritiska gravidnog uterusa na zajedničku ilijačnu venu. Ukoliko tromboza zahvati i kolateralne vene, edem se ekstremno poveća, a noga može postati cijanotična - tzv. phlegmasia cerulea dolens. Vrlo je mali korak od ovog stanja do gangrene odnosno ishemične nekroze tkiva i zahtijeva hitnu terapijsku intervenciju.

Ukoliko tromb ili dio tromba migrira krvotokom u pluća, dolazi do opstrukcije lumena neke od arterija u plućima i sukladno veličini zahvaćene žile razvija se klinička slika plućne embolije određenih razmjera. Masivna plućna embolija obično zahvaća obje glavne grane plućne arterije, ali mogući su i brojni segmentalni ispadi krvne perfuzije što dovodi do hemodinamske nestabilnosti i kardiogenog šoka. Povećava se mrtvi alveolarni prostor pa je bolesnik/-ca hipoksičan unatoč hiperventilaciji. Perfuzija je izrazito smanjena u odnosu na ventilaciju. Nutritivni krvotok pluća odvija se preko arterijske bronhalne cirkulacije pa su infarkti pluća rijetki. Zbog opstrukcije plućnih arterija raste plućni vaskularni otpor koji znatno povećava *afterload* desne klijetke i može uzrokovati desnostrano zatajenje srca. Plućna embolija može uzrokovati trenutnu i impresivnu kliničku sliku dispneje, pleuralne boli i hipoksije, a može i tjednima izazivati blaže simptome. Ovisno o veličini embolije i komorbiditetu, smrt može nastupiti već u prvom satu ili bolesnik/-ca preživljava s težim ili lakšim posljedicama.

5. KLINIČKA SLIKA

Najčešća lokalizacija duboke venske tromboze u trudnica je lijeva noga (88%) i to velike vene u svom proksimalnom dijelu bez zahvaćanja potkoljenice (71%). Femoralna i/ili ilijačna vena od toga čine 64% a rijetko je zahvaćena samo potkoljenica (Chan WS et al. 2010) Tromboza zdjeličnih vena znatno je češća u trudnoći i puerperiju nego izvan tih razdoblja. Tromboza gornjih udova vrlo je rijetka. (James AH et al. 2004)
Znatno češća afekcija dubokih vena lijeve natkoljenice, jedina je razlika u prezentaciji VTE-a između trudnica i opće populacije.

Duboka venska tromboza proksimalnih vena noge u trudnoći manifestira se klinički slično kao i izvan trudnoće. Vodeći simptom je edem ekstremiteta. Mogu biti prisutni nelagoda ili bol u ekstremitetu, otežano hodanje, eritem, toplina i osjetljivost ekstremiteta na dodir. Bol može biti prisutna pri dorzifleksiji stopala (Homanov znak), iako ne kod svih pacijenata. Boja noge je najčešće crvena do crveno ljubičasta. U najtežim slučajevima javljaju se već opisane phlegmasia cerulea dolens ili phlegmasia alba dolens. Osjetljivost je u DVT obično ograničena na područje mišića lista ili tijek velikih vena na medijalnoj strani bedra. Zdjelična tromboza uzrokuje edem cijele noge, a može izazvati i bol u abdomenu, leđima i gluteusu. Ako je zahvaćeno račvište ilijačnih arterija, obje noge će biti edematozne.

Tipična slika plućne embolije počinje naglom dispnejom, tahikardijom, pleuralnom boli i perifernom cijanozom. Simptomi mogu biti i znatno blaži, ali dugotrajni i postupno progresivni. U najtežim slučajevima smrt može nastupiti već u prvom satu uslijed hemodinamskog šoka. Trudnoća predstavlja dijagnostički problem za PE zbog preklapanja simptoma PE s fiziološkim pojavama u trudnoći. Primjerice, dispneja se često javlja u zdravih trudnica. Nagli nastanak dispneje i pleuritične boli uz kašalj, znojenje ili hemoptizu treba pobuditi sumnju na PE. (Gherman RB et al. 1999)

6. LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Uobičajena laboratorijska dijagnostika za dokazivanje VTE je određivanje D-dimera u krvi (ELISA ili RBC aglutinacija). Ova pretraga u trudnoći ima ograničenu vrijednost. D-dimeri su dio raspadnih produkata fibrinogena i, ako su povišeni u krvi, obično su posljedica ubrzane fibrinolize ugruška. Fiziološki su povišeni u trudnoći. Razina raste kroz trimestre (Kline JA et al. 2005) i polako se smanjuje u puerperiju. Pozitivan nalaz (>500 ng/mL) ne potvrđuje dijagnozu jer povišene vrijednosti prate i druga klinička stanja. Negativan nalaz (<500ng/mL) ima vrijednost u isključivanju DVT, ali ta vrijednost je manja u PE.

Plinska analiza arterijske krvi (acido-bazni status, ABS) u trudnoći nije niti visokosenzitivna niti specifična za PE. Štoviše, pacijenti s PE mogu imati uredan nalaz ABS-a. Uz to, respiratorna alkaloza je čest nalaz u normalnoj trudnoći.

Mogući znaci PE na EKG-u su sinus tahikardija, novonastali blok desne grane, S1Q3T3 oblik (duboki S zubac u I odvodu, značajan Q zubac i inverzija T vala u III odvodu), inverzija T vala u V1-V3.

7. RADIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA

Sve pacijentice u kojih se sumnja na DVT trebaju biti podvrgnute kompresivnoj ultrasonografiji. Linearnom sondom frekvencije 5 – 7 MHz pritisnu se duboka i superficijalna femoralna vena te poplitealna vena. Smanjena kompresibilnost bedrenih vena je visoko senzitivna (95%) i visoko specifična (>35%) u potvrdi DVT. (Polak JF, Wilkinson DL 1991) Zato pozitivan nalaz kompresivne ultrasonografije potvrđuje dijagnozu DVT-a. Ukoliko je nalaz negativan a i dalje postoji klinička sumnja, pretraga se može ponoviti trećega i sedmoga dana. Druga opcija, preferirana za ilijačnu trombozu, je Doppler ultrazvuk. Nalaz slabog protoka u veni potvrđuje dijagnozu DVT-a. Visoku senzitivnost i specifičnost u općoj populaciji, gotovo stopostotnu, ima venografija magnetskom rezonancom koja se koristi u dijagnostici zdjelične i femoralne tromboze. U trudnica je malo podataka o toj pretrazi, ali može se koristiti kada druge metode ne uspijevaju. Ascendentna kontrastna venografija se u trudnoći vrlo rijetko koristi jer izlaže fetus zračenju, a postoje vrlo dobre dijagnostičke metode poput kompresivne ultrasonografije i Doppler ultrazvuka koje ne štete plodu.

Što se tiče radiološke dijagnostike PE, pri sumnji na PE prvi korak je rentgen toraksa. Ako je nalaz uredan, pretraga izbora je određivanje ventilacijsko/perfuzijskog omjera (V/Q) scintigrafijom, koje ima visoku dijagnostičku vrijednost. (Leung AN et al. 2012) Ova pretraga podrazumijeva ubrizgavanje, odnosno udisanje radioaktivnog kontrasta, no ipak ima prednost pred CT pulmonalnom angiografijom gdje je doza zračenja nešto veća, a i češći su nedijagnostički rezultati u trudnoći (Cahill AG et al. 2009). Senzitivnost i specifičnost pulmonalne arteriografije magnetskom rezonancom u trudnoći nije istražena i ona se rijetko koristi.

8. LIJEČENJE

Liječenje venske tromboembolijske bolesti u trudnoći može se provoditi:

- niskomolekularnim heparinom
- visokomolekularnim heparinom
- lokalnom trombolizom
- fragmentacijom tromba
- sustavnom trombolizom
- trombektomijom.

Niskomolekularni heparin

Lijek izbora za liječenje i prevenciju venske tromboembolije u trudnoći su niskomolekularni heparini (LMWH). (Bauer KA 2016) Najpoznatiji su dalteparin i enoksaparin.

LMWH je neizravni inhibitor trombina koji se veže na antitrombin III i pospješuje njegovo djelovanje, odnosno inhibiciju trombina i faktora Xa. Ne prolazi hematoplacentalnu barijeru i dokazano je siguran u trudnoći. (Greer IA, Nelson-Piercy C 2005) LMWH je, u usporedbi s UFH općenito, učinkovitiji i sigurniji. Manja je učestalost recidiva, većih krvarenja i smrtnog ishoda. (Erkens PM, Prins MH 2010) Bioraspoloživost je gotovo potpuna, brzo se i kompletno resorbira, poluživot u serumu je duži, a učinak lakše predvidljiv. Uglavnom se izlučuje bubrezima.

U slučaju sumnje na DVT, dijagnozu treba najprije potvrditi ultrazvučnim pregledom (Doppler-ov efekt) dubokih vena donjih ili gornjih ekstremiteta i tek tada započeti terapiju. (Schwartz DR et al. 2015)

Pri sumnji na plućnu emboliju, niskomolekularni heparin se može primijeniti odmah i prije potvrde dijagnoze. Prikladan je za sve hemodinamski (HD) stabilne pacijentice, za HD nestabilne, ali sa dobrim odgovorom na volumen i inotrope, za HD nestabilne kod kojih dijagnoza PE nije apsolutno potvrđena i za sve hipotenzivne pacijentice koje nisu u šoku, a zadovoljavajuće podnose trenutačno stanje.

Nakon potvrde dijagnoze DVT ili PE, liječenje niskomolekulranim heparinom provodi se 7 – 14 dana, ovisno o težini i opsežnosti tromboembolijskog incidenta. Zatim se nastavlja u profilaktičkim dozama do kraja trudnoće. Za dalteparin, puna terapijska doza iznosi 100 U/kg

TT svakih dvanaest sati ili 200 U/kg TT jednom na dan. Ipak, bez obzira na tjelesnu težinu, ukupna dnevna doza ne smije premašiti 18 000 jedinica. Enoksaparin se u punoj mjeri dozira 1 mg/kg svakih 12 sati ili 1,5 mg/kg jednom na dan. Za oba preparata profilaktičke doze su upola manje. U svijetu su registrirani i drugi LMWH kao npr. tinzaparin. U RH, reviparin je registriran samo za profilaksu VTE u trudnoći.

Prilagođavanje doze tjelesnoj težini koja s napredovanjem trudnoće raste, još je jedna važna specifičnost antikoagulantnog liječenja u trudnoći.

Doza se može i titrirati praćenjem razine faktora Xa (n.v. 0.6 – 1.0 IU/ml) u serumu do terapijskih vrijednosti (1.0 - 2.0 IU/ml), ali, budući da to nije nužno, velika većina laboratorija ovu pretragu ne radi rutinski iako bi ona bila korisna u bolesnika sa tjelesnom masom većom od 150 kg. Razina anti-Xa određuje se iz uzorka plazme uzetog tri do četiri sata nakon terapije, ne manje od dva i ne više od četiri. (Casele HL 2006)

Budući da se niskomolekularni heparini izlučuju najvećim dijelom putem bubrega treba ih primjenjivati u znatno reduciranoj dozi ili ih izbjegavati u trudnica i drugih pacijenata s kliresnom kreatinina < 30 ml/min.

Visokomolekularni heparin (UFH)

Prikladan je za liječenje DVT-a i plućne embolije kod bolesnika u šoku jer se može aplicirati intravenozno, pri zatajenju bubrežne funkcije, jer se izlučuje i jetrom te pri opasnosti od krvarenja ili pri planiranju trombolize jer se djelovanje može brzo neutralizirati protamin-sulfatom. (Bauer KA 2016)

UFH je prihvatljiva alternativa niskomolekularnom heparinu, ne prolazi placentu i nema dokaza koji upućuju na njegov štetan učinak na fetus.

Početna doza intravenskog UFH je bolus od 80 jedinica po kilogramu, praćen kontinuiranom infuzijom od 18 jedinica po kilogramu na sat. Doza se titrira svakih šest sati dok aPTV ne bude 1,5 – 2,5 duže od bazičnog prije početka terapije. Daljnje kontrole dovoljne su 1-2 puta dnevno. Po stabilizaciji stanja, UHF se može nastaviti subkutano do kraja trudnoće ili, ako to okolnosti dozvoljavaju, može se prijeći na terapiju niskomolekularnim heparinom.

Nuspojave terapije heparinom

Dvije ključne nuspojave koje zahtijevaju promptni prekid terapije bilo kojim heparinom jesu trombocitopenija inducirana heparinom (Heparin Induced Thrombocytopenia - HIT) i krvarenje.

Stoga prije početka terapije LMWH treba odrediti broj trombocita. Kontrolu broja trombocita valja napraviti 3.- 4. dana terapije i u slučaju pada broja trombocita za više od 50% od početne vrijednosti, moraju se odmah obustaviti svi oblici heparina i uvesti jedan od alternativnih lijekova.

Paradoksalno, unatoč padu trombocita u cirkulaciji, može se dogoditi nova tromboembolija agregiranim trombocitima koji tvore tzv. "bijeli ugrušak" (white clot). Upravo zbog snažne tendencije agregaciji, broj trombocita u cirkulaciji je smanjen. Svaki recidiv VTE za vrijeme terapije heparinom mora pobuditi sumnju na HIT. Na mjestu s.c. aplikacije heparina moguće su lezije kože (upala i nekroza). Moguća je i sistemska reakcija sa zimicom, vrućicom, dispnejom i bolovima u prsima, te venski i arterijski trombotski incidenti. Mortalitet iznosi 6 do 10%, a rizik od gubitka ekstremiteta je sličan. U općoj populaciji UFH izaziva HIT u 5% pacijenata, što je deset puta češće nego LMWH. (Greinacher A, Lubenow N 2013) U trudnica je incidencija ipak jako niska. Za trudnice, ali i druge bolesnike s HIT-om, umjesto heparina lijek prvog izbora je alternativni antikoagulans danaparoid, a zatim fondaparinuks ili argatroban kao zadnja opcija. (Bates SM et al. 2012)

U slučaju povišene vrijednosti kreatinina vjerojatnost krvarenja zbog primjene LMWH raste pa je uputno koristiti UFH.

Brojne studije u općoj populaciji pokazale su da je učestalost ozbiljnijih krvarenja manja prilikom primjene LMWH nego UFH. Također je potvrđeno da LMWH izaziva daleko manju incidenciju HIT-a. U slučaju krvarenja pri terapiji UFH, antikoagulanto djelovanje se može odmah neutralizirati primjenom protamin-sulfata. Efikasan antidot za LMWH zasad ne postoji, ali se može pokušati davanjem svježe smrznute plazme i/ili krioprecipitata.

Produljena upotreba UFH (>1mj) može uzrokovati značajno smanjenu mineralnu gustoću kostiju koja, vrlo rijetko, može imati za posljedicu kompresivne frakture lumbalnih kralježaka. (Douketis JD et al. 1996) Studije su kontradiktorne po pitanju ima li LMWH isti učinak.

Lokalna tromboliza (LT)

Za LT koriste se tzv. fibrinolitici koji uspješno razgrađuju fibrinogen odnosno ugrušak. LT je indicirana u slučajevima teške, masivne plućne embolije koja ugrožava život trudnice. Svakako uključuje prethodno učinjenu klasičnu, kontrastnu angiografiju plućnih arterija radi prikazivanja tromba, a nakon toga, putem istog katetera, nastavlja se davanje fibrinolitika u malim dozama. Terapija se pokazala vrlo djelotvornom uz zanemariv rizik krvarenja kako za majku tako i za plod. Metoda nije u široj upotrebi zbog nedostatka tehničke opreme i iskusnih timova.

Fragmentacija tromba (FT)

FT je također rezervirana za najteže slučajeve masivne plućne embolije, a izvodi se plasiranjem specijalnih katetera u plućnu arteriju, angiografskim prikazom tromba i njegovom fragmentacijom pomoću ultrazvuka na vrhu katetera, instiliranjem fiziološke otopine pod visokim pritiskom ili atraumatskom rotacijom vrha katetera koji ravni oblik može promijeniti u spiralni. Metode su dostupne samo u rijetkim centrima u svijetu. Najteža nuspojava jest perforacija plućne arterije što obično završava smrtno.

Sustavna tromboliza (ST)

Rezervirana je samo za trudnice i druge pacijente kod kojih je uslijed dokazane masivne plućne embolije nastupio kardiogeni šok refrakteran na primjenu volumena i inotropa te neposredno prijeti smrt za majku i plod, a nema mogućnosti lokalne trombolize. Najteža nuspojava su masivna krvarenja (u 10% slučajeva) od kojih su najopasnija ona intrakranijalna (1-3% slučajeva). Nema izvještaja o teratogenom učinku fibrinolitika, ali je rizik krvarenja pri sustavnoj primjeni visok. (Leonhardt G et al. 2006)

Trombektomija

Trombektomija je indicirana kada su svi drugi terapijski pokušaji restauracije ili restauracije lumena plućnih arterija ostali bezuspješni, a život majke, ili pacijenta općenito, je neposredno ugrožen. Primjenjuje se uz antikoagulacijsku terapiju, ako nije kontraindicirana. U praksi, izvediva je samo u visokospecijaliziranim operativnim centrima i to samo ako se masivna plućna embolija dogodila tokom operacije na otvorenom srcu. Uspjeh je obično vrlo mali.

Ostali antikoagulansi

Kao alternativa heparinu, od ostalih antikoagulansa za parenteralnu primjenu na raspolaganju su inhibitori faktora Xa fondaparinuks (s.c.) i danaparoid (i.v. ili s.c.) uz napomenu da bi uz primjenu danaparoida ipak trebalo redovito kontrolirati razinu faktora Xa, a tu su i direktni inhibitori trombina kao napr. argatroban (i.v.) i bivalirudin (u infuziji). Niti jedan od navedenih lijekova nije preporučljiv u trudnoći.

Ipak, u slučaju nastanka heparinom inducirane trombocitopenije (HIT), preporuča se danaparoid, sintetski derivat heparina koji ima slabu unakrsnu reaktivnost s UFH i rijetko uzrokuje HIT. Uporaba sintetskih heparinskih pentasaharida (fondaparinuks), kao i parenteralnih izravnih inhibitora trombina (argatroban) je ograničena na trudnice s ozbiljnom reakcijom na heparin (HIT) koje ne mogu koristiti danaparoid. Izbjegavaju se peroralni izravni inhibitori antitrombina, kao što je dabigatran te peroralni izravni inhibitori faktora Xa kao što su rivaroksaban i apiksaban zbog oskudnih podataka o njihovoj sigurnosti u trudnoći. (Bates SM et al. 2012)

Varfarin je u trudnoći kontraindiciran, ali ne i za vrijeme dojenja. On prolazi placentu, teratogen je i uzrokuje fetalnu antikoagulaciju u trudnoći. U prvom trimestru tako može dovesti do embriopatije i teških malformacija ploda. (Bauer KA 2016) U drugom i trećem trimestru varfarin uzrokuje antikoagulaciju fetusa što može dovesti do fetalnog krvarenja uključujući intrakranijalno krvarenje.

Žene koje su već prije trudnoće na trajnoj terapiji varfarinom, trebale bi odmah po utvrđivanju trudnoće zamijeniti varfarin s LMWH ili UFH. U slučaju planiranja trudnoće, protokol je isti. (Bates SM et al. 2012)

Antikoagulacija prije poroda

Za planiranje antikoagulantne terapije potrebno je ponajprije znati točan termin poroda. Iako je to načelno poznato, moguća su i razna iznenađenja. LMWH treba prekinuti bar 24 h prije termina što je osobito važno zbog ev. spinalne anestezije. Ponekad 24 sata može biti predugo razdoblje za trudnicu s visokim rizikom od VTE-a pa se odmah umjesto LMWH može uvesti UFH sve do 4-6 sati pred porod. Ako je pak antikoagulantna terapija

kontraindicirana, a postoji visoki rizik VTE-a, treba razmotriti implantaciju privremenog filtra u donju šuplju venu.

Ukoliko trudovi nastupe nepredviđeno rano dok je trudnica još uvijek pod punom dozom antikoagulanata i porod treba dovršiti hitno, utješno je da u velikoj većini slučajeva sve protječe bez značajnijih komplikacija.

Ipak, u većine trudnica na antikoagulantnoj terapiji dovršenje trudnoće planira se induciranim porodom ili carskim rezom. Neki kliničari u 36. ili 37. tjednu trudnoće mijenjaju LMWH terapiju s intravenoznom terapijom UFH, koju se onda može prekinuti 4 do 6 sati prije poroda.

Kod porođaja carskim rezom može doći do povećanog krvarenja i komplikacija kirurških rana. Davanje spinalne anestezije za vrijeme antikoagulantne terapije je kontraindicirano zbog rizika od stvaranja spinalnog hematoma.

Antikoagulacija nakon poroda

Ukoliko nije došlo do značajnijeg gubitka krvi intrapartalno, nakon poroda je potrebno nastaviti antikoagulantnu terapiju i to 4 do 6 sati nakon vaginalnog poroda, odnosno 6 do 12 sati nakon poroda carskim rezom. (ACOG 2011) Mogu se koristiti supkutani LMWH, supkutani ili intravenski UFH te antagonisti vitamina K, odnosno varfarin. Kao i u općoj populaciji, ukoliko se odluči za liječenje varfarinom, terapija heparinom ide paralelno s terapijom varfarinom bar pet dana, a cilj je da se dva uzastopna dana postigne terapijski interval INR-a (2.0 – 3.0), nakon čega se ukida heparin. Antikoagulantnu terapiju postpartalno treba nastaviti bar 6 tjedana, tj. ukupno trajanje terapije treba biti najmanje 3 mjeseca. U žena kod kojih rizici za VTE nisu prolazni (trudnoća, carski rez), nego perzistiraju, potrebno je nastaviti terapiju i dulje, ovisno o slučaju. (Schwartz DR et al. 2015)

Da bi lijek koji majka dojilja uzima utjecao na dojenče, potrebna je njegova ekskrecija u mlijeko i apsorpcija u probavnoj cijevi dojenčeta. Varfarin nije liposolubilan, polaran je i u visokoj koncentraciji vezan za proteine. Njegova prisutnost nije dokazana u majčinu mlijeku pa se upotreba varfarina u žena koje doje smatra sigurnom za dojenče. UFH se ne izlučuje u majčino mlijeko, a LMWH se u mlijeko izlučuje u koncentracijama koje su premale da izazovu klinički relevantan učinak na dojenče. Dakle, sva tri lijeka su pogodna za majke koje doje. Danaparoid i r-hirudin također se smatraju sigurnima. U pacijentica koje doje ne

preporuča se upotreba fondaparinuksa, oralnih izravnih inhibitora trombina (npr. dabigatran) i oralnih izravnih inhibitora faktora Xa (npr. rivaroksaban). (Bates SM et al. 2012)

Ukoliko je VTE nastupila blisko terminu poroda, rizik za rekurenciju je visok i osim antikoagulantne terapije treba razmotriti i ugradnju privremenog filtra u donju šuplju venu pogotovo ako se antikoagulantna terapija za vrijeme poroda iz nekog razloga mora prekinuti.

9. PROGNOZA

Duboka venska tromboza može se u potpunosti rekanalizirati i proći bez trajnih posljedica. Ukoliko se trajno ošteti valvularni aparat vene, postflebitičke promjene mogu postati trajne i uzrokovati postflebitički sindrom. Postflebitički sindrom je kronično, potencijalno trajno onesposobljavajuće stanje obilježeno oticanjem noge, boli, venskom ektazijom i induracijama kože. Nastaje unutar jedne godine od incidenta DVT. (Kahn SR et al. 2000) Također, uvijek postoji opasnost od rekurentne DVT.

Opsežna plućna embolija može uzrokovati brzu smrt od cirkulatornog šoka. U ne--masivnoj PE tretiranoj antikoagulantnom terapijom mortalitet je manji od 5%, kao i vjerojatnost rekurencije. (Meyer G et al. 2008) Rekurentna embolija u općoj populaciji najčešće nastupa unutar prva dva tjedna, ali može nastupiti i godinama kasnije. Moguća komplikacija je i infarkt pluća sa superponiranom pneumonijom. Kronična posttromboembolička pulmonalna hipertenzija je rijetka komplikacija PE i očituje se progresivnom dispnejom unutar dvije godine od tromboembolijskog incidenta. (Tapson VF 2016)

10. PREVENCIJA

Zbog razloga navedenih u poglavlju "Etiologija", trudnoća i puerperij nose povišen rizik od tromboembolijskog incidenta. Nekada ova stanja dolaze zajedno s drugim faktorima koji rizik dodatno povećavaju pa se javlja potreba za preventivnim postupcima, odnosno tromboprofilaksom.

Prevencija VTE, odnosno tromboprofilaksa, može biti mehanička i farmakološka. Mehanička tromboprofilaksa podrazumijeva elevaciju nogu od kreveta za 20°, elastične čarape i intermitentnu pneumatsku kompresiju, odnosno napuhavanje manžeta. U kasnoj trudnoći poželjan je položaj na lijevom boku. Farmakološka tromboprofilaksa podrazumijeva antikoagulantnu terapiju. Profilaktičke doze antikoagulansa smanjuju rizik od VTE kao i rizik od krvarenja. Najčešća profilaktička doza za enoksaparin je 40 mg s.c. ili za dalteparin 5000 U s.c. jednom dnevno. S porastom težine u trudnoći, te se doze mogu razmjerno povećati.

Profilaktička doza UFH-a iznosi 5000 jedinica dva puta na dan. Intermedijarna doza je u prvom trimestru 5000 do 7500 jedinica, u drugom 7500 do 10000 i u trećem 10000 jedinica, također dva puta na dan. Već navedene terapijske doze LMWH i UFH mogu se u određenim visokorizičnim slučajevima koristiti kao profilaksa. (Schwartz DR et al. 2016a)

Prvi izazov tromboprofilakse je određivanje indikacija za farmakološku terapiju, odnosno procjena rizika od VTE. Indikacije za tromboprofilaksu razlikuju se u antepartalnom i peripartalnom razdoblju te kod hospitaliziranih i nehospitaliziranih pacijentica. Rizik od VTE veći je postpartalno i u hospitaliziranih. Faktori koji povećavaju rizik i time dovode u obzir primjenu sredstava prevencije tromboembolije su prethodne VTE u obiteljskoj i osobnoj anamnezi (ne u sadašnjoj trudnoći), prethodni porod carskim rezom, nasljedne trombofilije, imobilnost (ležanje > 3 dana), BMI >30, dob majke > 35 godina i multiple trudnoće . (Dargaud Y et al. 2009; Pabinger I et al. 2005) Hospitalizacija zbog akutne bolesti, kirurški zahvati i maligna bolest također povisuju rizik.

Tromboprofilaksa prije poroda

Trudnice u antepartalnom razdoblju koje nisu hospitalizirane kandidatkinje su za farmakološku tromboprofilaksu u slijedećim slučajevima: ako su imale jedan slučaj VTE – idiopatski, vezan uz trudnoću ili uzimanje estrogena (kontracepcija), ako su imale VTE dva ili

više puta bez obzira na razlog, ako imaju trombofiliju te ako imaju perzistentni faktor rizika (npr. mehaničke valvule) uz VTE u anamnezi. VTE uzrokovane prolaznim faktorom rizika (npr. traumom, kirurškim zahvatom ili nepokretnošću) koje se nisu ponavljale, preporučeno je u trudnica samo pratiti jer se pretpostavlja da je vjerojatnost ponovnog incidenta niža, a terapija se preporuča postpartalno. (ACOG 2011)

Trudnicama koje su na trajnoj profilaktičkoj terapiji treba po pozitivnom nalazu testa trudnoće zamijeniti trenutnu terapiju heparinom. (Bates SM 2012) Terapija se nastavlja kroz cijelu trudnoću i prekida za vrijeme poroda, postpartalne doze moraju biti jednake ili veće, a može se prijeći na oralne antikoagulanse kako je opisano u poglavlju "Liječenje". Spinalna anestezija može se primijeniti 10 do 12 sati nakon profilaktičke doze LMWH. (ACOG 2011)

Tromboprofilaksa nakon poroda

Žene u puerperiju češće su kandidatkinje za antikoagulantnu terapiju iako je nisu primale antepartalno jer je rizik veći, PE češća, a komplikacije kao placentalno i fetalno krvarenje te spinalni hematom više ne predstavljaju opasnost. U obzir treba uzeti trombofiliju i VTE u anamnezi, bez obzira na čimbenik koji ju je uzrokovao i bez obzira na broj incidenata. Poželjno trajanje tromboprofilakse postpartalno je nepoznato, ali treba trajati najmanje šest tjedana, a u najrizičnijim slučajevima primjenjuje se i do tri mjeseca.

U hospitaliziranih trudnih pacijentica za antikoagulantnu profilaksu vrijede isti kriteriji kao za nehospitalizirane. Ipak, u hospitaliziranih trudnica, razni akutni komorbiditeti (npr. infekcije, ortopedske ozljede) i mirovanje dulje od 3 dana, povećavaju rizik VTE. Postoje i manje značajni faktori koji pojedinačno imaju aditivnu vrijednost, a u kombinaciji su dovoljni za razmatranje antikoagulacije bolničkih pacijentica: pretilost, starija dob (>35godina), multiparitet, malignitet, hiperstimulacija jajnika. Osim farmakoloških postupaka primjenjuju se još i mehaničke metode te rana mobilizacija (laka tjelesna aktivnost u vidu sjedanja, ustajanja, hodanja). Terapija se nastavlja do otpusta, a produžuje se ako rizici perzistiraju. (Schwartz, et al. 2016a)

Korist farmakološke terapije u smanjenju rizika od VTE uvijek treba nadvisiti rizik od krvarenja. Zato je nužan individualni pristup u prevenciji venske tromboembolijske bolesti u trudnoći.

Filtar donje šuplje vene

Ugradnja filtra donje šuplje vene također je metoda prevencije VTE. Iskustva s ugradnjom filtra u trudnoći su malobrojna (iako ne i negativna) pa ovaj postupak treba ograničiti na žene s dokazanom VTE i rekurentnom PE unatoč adekvatnoj antikoagulacijskoj terapiji. (Gupta S et al. 2008)

Indikacije za uvođenje filtra donje šuplje vene su iste kao i u općoj populaciji: ukoliko je kontraindicirana uobičajena antikoagulantna terapija, kao npr. u krvarenju, nakon hemoragijskog cerebrovaskularnog inzulta ili nakon nedavne operacije; ukoliko pacijentica razvije novu VTE unatoč antikoagulaciji; u slučaju komplikacija antikoagulantne terapije, kao što je krvarenje; ukoliko je krvožilje pluća značajno kompromitirano npr. nakon masivne PE ili kronične tromboembolijske pulmonalne hipertenzije ili u slučaju ekstremno teških srčanih bolesnica. (Schwartz et al. 2015)

11. POSEBNE SKUPINE TRUDNICA

Postoje posebne skupine trudnica pod povećanim rizikom od venske tromboembolije kod kojih je potreban drugačiji pristup prevenciji. Tri posebne skupine trudnica koje će biti spomenute u ovome poglavlju su trudnice porođene carskim rezom, trudnice s nasljednim trombofilijama te mehaničkim srčanim valvulama.

Žene porođene carskim rezom

Porod carskim rezom udvostručuje rizik od VTE. Taj rizik, ipak, i dalje ostaje relativno nizak. Stoga se uvijek preporuča mehanička tromboprofilaksa u trudnica koje će biti porođene carskim rezom, a nisu na farmakološkoj antikoagulaciji. (ACOG 2011) Trudnicama koje su porođene carskim rezom i nemaju dodatne faktore rizika za VTE preporuča se rana mobilizacija (12 do 24 sata nakon poroda) i primjena mehaničke tromboprofilakse. U žena s dodatnim ili višestrukim faktorima rizika u obzir dolazi i farmakološka profilaksa u puerperiju. (Schwartz DR et al. 2016a)

Žene s nasljednim trombofilijama

Nasljedna trombofilija (NT) je genetički naslijeđena sklonost patološkom zgrušavanju krvi i posljedičnoj venskoj tromboemboliji. Utjecaj NT na plod nije dovoljno proučen niti dokazan. Najčešće NT su mutacija faktora V Leiden i mutacija gena za protrombin. Moguć je i nedostatak antitrombina te proteina C i S.

Ne nose sve nasljedne trombofilije jednak rizik od VTE. Dijelimo ih na one niskog i visokog rizika. Trombofilije niskog rizika su nedostatak proteina C ili S, heterozigotnost za faktor V Leiden i heterozigotnost za protrombin G20210A. Trombofilije visokog rizika su nedostatak antitrombina, homozigotnost za faktor V Leiden ili mutaciju protrombina G20210A te dvostruka heterozigotnost, odnosno heterozigotnost za obje mutacije. Važan podatak u određivanju rizika od VTE u trudnica s nasljednom trombofilijom su VTE u osobnoj anamnezi i VTE u obiteljskoj anamnezi i to u prvoga srodnika u dobi ispod 50 godina. Dodatni faktori rizika su pretilost i duža nepokretnost. (ACOG 2011) Smjernice o farmakološkoj tromboprofilaksi trudnica s nasljednom trombofilijom navedene su u Tablici 1.

Vidljivo je da postpartalna terapija treba biti jednaka ili čak intenzivnija nego antepartalna. Postpartalno se, naravno, može primijeniti i varfarin.

Tablica 1. Preporučena tromboprofilaksa za trudnoće komplicirane nasljednom trombofilijom, (ACOG 2011)

Klinički scenarij	Antepartalna terapija	Postpartalna terapija
Trombofilija niskog rizika bez prethodne VTE	Nadzor bez antikoagulacijske terapije	Postpartalna antikoagulacijska terapija za pacijentice s dodatnim faktorima rizika
Trombofilija niskog rizika s obiteljskom anamnezom VTE	Nadzor bez antikoagulacijske terapije	Postpartalna antikoagulantna terapija ili intermedijarna doza LMWH/UFH
Trombofilija niskog rizika s jednom prethodnom epizodom VTE; nije na dugotrajnoj antikoagulacijskoj terapiji	Profilaktička ili intermedijarna doza LMWH/UFH ili nadzor bez antikoagulantne terapije.	Postpartalna antikoagulantna terapija ili intermedijarna doza LMWH/UFH
Trombofilija visokog rizika bez prethodne VTE	Nadzor bez antikoagulantne terapije ili profilaktička doza LMWH/UFH	Postpartalna antikoagulacijska terapija
Trombofilija visokog rizika s jednom epizodom VTE ili pozitivna obiteljska anamneza; ne prima dugotrajnu antikoagulacijsku terapiju	Profilaktička ili intermedijarna doza LMWH/UFH	Postpartalna antikoagulantna terapija ili intermedijarna doza LMWH/UFH 6 tjedana(terapijska doza treba biti visoka bar kao antepartalna)
Trombofilija ili ne, s dvije ili više epizoda VTE – nije na dugotrajnoj antikoagulantnoj terapiji	Profilaktička ili terapijska doza LMWH/UFH	Postpartalna antikoagulantna terapija ili terapijska doza LMWH/UFH 6 tjedana
Trombofilija ili ne, s dvije ili više epizoda VTE prima dugotrajnu antikoagulantnu terapiju	Terapijske doze LMWH/UFH	Nastavak dugotrajne antikoagulantne terapije

Žene s protetičkim srčanim valvulama

Žene s ugrađenim protetičkim valvulama imaju rizik od VTE koji se s trudnoćom povećava. Ovo pogotovo vrijedi za mehaničke protetičke valvule jer su biološke puno manje trombogene. Rizik od valvularne tromboze, odnosno tromboembolije u trudnoći kod žena s mehaničkom valvulom na terapiji peroralnim antikoagulansima (Oral Anticoagulants, OAC) je 3.9%. Taj rizik iznosi 9.2% kada je UFH korišten u prvom trimestru, a OAC u drugom i trećem te 33% kada je korišten samo UFH. (Chan WS et al. 2000) Rizik od tromboembolijskih komplikacija na terapiji LMWH je 12%. (Oran B et al. 2004)

Peroralni antikoagulans, odnosno varfarin, jest najsigurniji izbor za majku, a o potencijalnim opasnostima za plod bilo je riječi ranije. Zato trudnoća u žena s mehaničkim valvulama treba biti planirana, a informativni razgovor treba obuhvaćati sve prednosti i nedostatke dostupnih antikoagulantnih terapija. Prije koncepcije potrebno je napraviti EKG i ehokardiografiju. Potonja služi i za procjenu trenutne funkcije valvula i za usporedbu s budućim nalazima u slučaju sumnje na valvularnu trombozu. (ESC 2011)

Rizik od embriopatije najviši je od 6. do 12. tjedna gestacije. (Iturbe-Alessio I et al. 1987) Incidencija embriopatije niža je ako je doza varfarina manja od 5 mg. (Cotrufo M et al. 2002) Preporuča se, dakle, terapija varfarinom ili drugim OAC tijekom trudnoće. Iznimka je razdoblje prvog trimestra kada treba jako dobro odvagnuti korist i moguću štetu. Trudnicama koje trebaju dozu varfarina veću od 5 mg dnevno, preporuča se zamjena UFH-om ili LMWH-om uz tjednu kontrolu INR (2 – 2.5), odnosno anti Xa (1.0 U/mL–1.2 U/mL). Ovo podrazumijeva terapijsku dozu dva puta na dan.

Također je preporučeno 75 – 100 mg aspirina na dan kroz sva tri trimestra s prekidom tjedan dana prije planiranog poroda. (North RA et al. 2016) Mjesečno se preporuča obaviti transtorakalnu ehokardiografiju.

U slučaju dispneje i/ili embolijskog incidenta, obavlja se transtorakalna ehokardiografija i nakon potvrde dijagnoze, liječenje se provodi heparinom kao u općoj populaciji. Valvularna tromboza u trudnica liječi se kao i u ostatka populacije, adekvatnom heparinizacijom uz nastavak terapije varfarinom. Neuspjeh antikoagulantne terapije indikacija je za operaciju. Za fibrinolizu se odlučujemo ako je pacijentica ozbiljno ugrožena, a operacija nije uspjela ili nije dostupna. (ESC 2011)

Terapija varfarinom za vrijeme poroda kontraindicirana je zbog rizika od fetalnog intrakranijalnog krvarenja. Ukoliko neočekivan porod započne na terapiji varfarinom, preporuča se hitni porod carskim rezom. Inače, porod bi trebao biti planiran i induciran

vaginalno i samo uz dodatne indikacije obavljen carskim rezom. U 36. tjednu varfarin se zamjenjuje LMWH (terapijske doze, dva puta dnevno, anti Xa 1.0 – 1.2 U/mL). LMWH se prekida 24 sata prije planiranog poroda. 12 sati nakon toga počinje se sa 1000-1250 U/h intravenskog UFH koji se idealno prekida 4 do 6 sati prije vaginalnog poroda, ali u praksi s početkom poroda. Intravenski UFH se prekida 4 – 6 sati prije carskog reza. Ukoliko nije došlo do značajnog krvarenja, antikoagulantna terapija treba biti nastavljena nedugo nakon poroda. (North RA et al. 2016)

12. ZAKLJUČAK

Učestalost VTE u trudnoći je značajna. VTE se može prezentirati diskretno i nejasno, a njezine posljedice mogu biti fatalne. Zato klinička sumnja treba biti postavljena rano. Dijagnostika treba biti provođena s najmanjim mogućim rizikom za fetus. Terapija VTE su u prvom redu antikoagulansi, a ostali oblici terapije moraju biti posebno indicirani. Ugrožene skupine trudnica trebaju primati mehaničku ili/i farmakološku profilaksu. Pri izboru vrste i doze antikoagulansa rukovodimo se važećim smjernicama imajući u vidu moguću teratogenost lijeka i ostale učinke na plod antepartalno i peripartalno, ali pristup uvijek treba biti individualan. Nužna je česta kontrola antikoagulacije, odnosno korekcija doze obzirom na porast težine u trudnoći. Važan aspekt u terapiji su razdoblje pred porod i sam porod kada nastupaju promjene u antikoagulantnoj terapiji, odnosno njeno obustavljanje. Puerperij je posebno rizično razdoblje za babinjače koje su imale VTE u netom iznesenoj trudnoći ili su pod već utvrđenim rizikom od VTE. U ovomu periodu antikoagulantna terapija treba biti adekvatno duga i pažljivo dozirana, a u izboru lijekova treba izbjegavati one koji se izlučuju laktacijom.

Istraživanje terapije i prevencije VTE u trudnoći i puerperiju u konstantnom je napretku. Prostora za napredak ima u određivanju sigurnosnih profila nekih lijekova i metoda te u određivanju adekvatnih režima terapije i metoda praćenja, što zahtjeva velike uzorke pacijentica.

13. ZAHVALE

Prvenstveno zahvaljujem svojoj obitelji na njihovoj iznimnoj potpori koja mi je omogućila studiranje čiji završni dio predstavlja ovaj diplomski rad. Bili su mi uzor koji sam slijedila u brojnim situacijama svoga studija. Zahvaljujem svojim prijateljima jer su uvijek bili uz mene i jer ih iznimno cijenim. Najljepša hvala svim nastavnicima Medicinskog fakulteta u Zagrebu i svim drugim zaposlenicima koji su savjesno i s puno truda sudjelovali u mome obrazovanju. Posebna zahvala mome mentoru, docentu Željku Vučičeviću, koji mi je smjernicama i savjetima pomogao u stvaranju ovoga diplomskoga rada.

14. LITERATURA

1. American College of Obstetricians and Gynecologists ACOG (2011) Thromboembolism in pregnancy. Practice Bulletin No. 123. *Obstet Gynecol 118*: 718-29

2. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO (2012) Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest, 141(2 Suppl):* e691S–e736S

3. Bauer KA. Use of anticoagulants during pregnancy and postpartum. UpToDate[Internet]. 2016 Feb 16[pristupljeno 14.04.2016.]; Dostupno na: http://www.uptodate.com/contents/use-of-anticoagulants-during-pregnancy-and-postpartum

4. Cahill AG, Stout MJ, Macones GA, Bhalla S (2009) Diagnosing Pulmonary Embolism in Pregnancy Using Computed-Tomographic Angiography or Ventilation–Perfusion. *Obstetrics & Gynecology, 114*(1), 124-129.

5. Casele HL (2006) The Use of Unfractionated Heparin and Low Molecular Weight Heparins in Pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology, 49*(4), 895-905.

6. Chang J, Elam-Evans LD, Berg CJ, Herndon J, Flowers L, Seed KA, Syverson CJ. Pregnancy-Related Mortality Surveillance (2003) *Morbidity and Mortality Weekly Report 52*(SS02);1-8

7. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS (2000) Anticoagulation of Pregnant Women With Mechanical Heart Valves. *Archives of Internal Medicine, 160*(2), 191.

8. Chan WS, Spencer FA, Ginsberg JS (2010) Anatomic distribution of deep vein thrombosis in pregnancy. *CMAJ 182(7):657-60.*

9. Cotrufo M, Feo MD, Santo LS, Romano G, Corte AD, Renzulli A, Gallo C (2002) Risk of Warfarin During Pregnancy With Mechanical Valve Prostheses. *Obstetrics & Gynecology, 99*(1), 35-40.

10. Dargaud Y, Rugeri L, Vergnes MC, Arnuti B, Miranda P, Negrier C, Bestion A, Desmurs-Clavel H, Ninet J, Gaucherand P, Rudigoz RC, Berland M, Champion F, Trzeciak MC (2009) A risk score for the management of pregnant women with increased risk of venous thromboembolism: A multicentre prospective study. *British Journal of Haematology, 145*(6), 825-835.

11. Erkens PM, Prins MH (2010) Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. [Internet] 2010 Sep 8;(9):CD001100. doi:

10.1002/14651858.CD001100.pub3. [pristupljeno 18.04.2016.]; Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20824828

12. Douketis JD, Ginsberg JS, Burrows RF, Duku EK, Webber CE, Brill-Edwards P (1996) The effects of long-term heparin therapy during pregnancy on bone density. A prospective matched cohort study. *Thrombosis and Haemostasis.75(2)*:254-257.

13. Gherman RB, Goodwin TM, Leung B, Byrne JD, Hethumumi R, Montoro M (1999) Incidence, Clinical Characteristics, and Timing of Objectively Diagnosed Venous Thromboembolism During Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology, 94*(5, Part 1), 730-734.

14. Greer IA, Nelson-Piercy C (2005) Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: A systematic review of safety and efficacy. *Blood, 106*(2), 401-407.

15. Greinacher A, Lubenow N. Heparin-induced thrombocytopenia. Orphanet Encyclopedia. [Internet] 2003 Dec [pristupljeno 18.4.2016.]; Dostupno na: https://www.orpha.net/data/patho/Pro/en/HeparinInducedThrombocytopenia-FRenPro3282.pdf

16. Gupta S, Ettles DF, Robinson GJ, Lindow, SW (2008) Inferior Vena Cava Filter Use in Pregnancy: Preliminary Experience. *BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology, 63*(9), 549-550.

17. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ III (2005) Trends in the Incidence of Venous Thromboembolism during Pregnancy or Postpartum: A 30-Year Population-Based Study. *Annals of Internal Medicine, 143*(10), 697.

18. Iturbe-Alessio I, Fonseca MD, Mutchinik O, Santos MA, Zajarias A, Salazar E (1987) Risks of Anticoagulant Therapy in Pregnant Women with Artificial Heart Valves. *Obstetric Anesthesia Digest, 7*(2), 45.

19. James AJ, Tapson VF, Goldhaber SZ (2005) Thrombosis during pregnancy and the postpartum period. *American Journal of Obstetrics and Gynecology 193(1)*, 216-219.

20. Kahn SR, Solymoss S, Lamping DL, Abenhaim L (2000) Long-term outcomes after deep vein thrombosis: Postphlebitic syndrome and quality of life. *Journal of General Internal Medicine, 15*(6), 425-429

21. Kline JA, Williams GW, Hernandez-Nino J (2005) D-Dimer Concentrations in Normal Pregnancy: New Diagnostic Thresholds Are Needed. *Clinical Chemistry, 51*(5), 825-829.

22. Leonhardt G, Gaul C, Nietsch HH, Buerke M, Schleussner E (2006) Thrombolytic therapy in pregnancy. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis, 21*(3), 271-276.

23. Leung AN, Bull, TM, Jaeschke R, Lockwood CJ, Boiselle PM, Hurwitz LM, Tuttle, B. D. (2012). American Thoracic Society Documents: An Official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology Clinical Practice Guideline—Evaluation of Suspected Pulmonary Embolism in Pregnancy. *Radiology, 262*(2), 635-646.

24. Lockwood CJ, Bauer KA. Inherited thrombophilias in pregnancy. UpToDate [Internet]. 2016 Apr 18[pristupljeno 20.04.2016.]; Dostupno na: http://www.uptodate.com/contents/inherited-thrombophilias-in-pregnancy

25. Meyer G, Planquette B, Sanchez O (2008). Long-term outcome of pulmonary embolism. *Current Opinion in Hematology, 15*(5), 499-503.

26. North RA, Hunt B, Gaasch WH. Management of pregnant women with prosthetic heart valves. UpToDate [Internet]. 2016 Feb 24[pristupljeno 14.04.2016.]; Dostupno na: http://www.uptodate.com/contents/management-of-pregnant-women-with-prosthetic-heart-valves

27. Oran B, Lee-Parritz A, Ansell, J (2004) Low molecular weight heparin for the prophylaxis of thromboembolism in women with prosthetic mechanical heart valves during pregnancy. *Thrombosis and Haemostasis*. 92(4):747-51

28. Pabinger I, Grafenhofer H, Kaider A, Kyrle PA, Quehenberger P, Mannhalter C, Lechner, K. (2005) Risk of pregnancy-associated recurrent venous thromboembolism in women with a history of venous thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis, 3*(5), 949-954.

29. Polak JF, Wilkinson DL (1991) Ultrasonographic diagnosis of symptomatic deep venous thrombosis in pregnancy. *American Journal of Obsterics and Gynecology 165(3)*:625-9.

30. Pomp, E. R., Lenselink, A. M., Rosendaal, F. R., & Doggen, C. J. (2008). Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: Risk of venous thrombosis in the MEGA study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis, 6*(4), 632-637.

31. Ray JG, Chan WS (1999) Deep Vein Thrombosis During Pregnancy and the Puerperium: A Meta-Analysis of the Period of Risk and the Leg of Presentation. *Obstetrical & Gynecological Survey, 54*(Supplement), 169-175.

32. Schwartz DR, Malhotra A, Weinberger SE. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: Treatment. UpToDate [Internet]. 2015 Jul 4[pristupljeno 18.04.2016.]; Dostupno na: http://www.uptodate.com/contents/deep-vein-thrombosis-and-pulmonary-embolism-in- pregnancy-treatment

33. Schwartz DR, Malhotra A, Weinberger SE. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: Prevention. UpToDate [Internet]. 2016a Apr 14[pristupljeno 18.04.2016.]; Dostupno na: http://www.uptodate.com/contents/deep-vein-thrombosis-and-pulmonary-embolism-in-pregnancy-prevention

34. Schwartz DR, Malhotra A, Weinberger SE. Deep vein thrombosis in pregnancy: Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis. UpToDate [Internet]. 2016b Apr 14[pristupljeno 18.04.2016.]; Dostupno na: http://www.uptodate.com/contents/deep-vein-thrombosis-in-pregnancy-epidemiology-pathogenesis-and-diagnosis

35. Tapson VF, Overview of the treatment, prognosis, and follow-up of acute pulmonary embolism in adults. UpToDate [Internet]. 2016 Apr 7[pristupljeno 18.04.2016.]; Dostupno na: http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-prognosis-and-follow-up-of-acute-pulmonary-embolism-in-adults

36. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC) (2011) The first ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *European Heart Journal, 32*(24), 3055-3056.

15. ŽIVOTOPIS

Ema Hercog rođena je 21.06.1992. u Slavonskom Brodu. Osnovno obrazovanje završila je u Osnovnoj Školi “Ivana Brlić Mažuranić”, a srednjoškolsko obrazovanje završila je u Općoj gimnaziji “Matija Mesić” u Slavonskom Brodu. Akademske godine 2010./2011. upisala je Medicinski fakultet u Zagrebu i diplomirala godine 2015./2016.