

Prevenia tromboembólie v gynekológii a v pôrodníctve

Prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc., Klinika hematológie a transfuziológie JLF UK a UNM, Martin
 Doc. MUDr. Ján Staško, PhD., Klinika hematológie a transfuziológie JLF UK a UNM, Martin
 Prof. MUDr. Alexander Ostró, CSc., II. Gynekologicko-pôrodnická klinika LF UPJŠ a UNLP, Košice
 Doc. MUDr. Mária Hulíková, PhD., Centrum hemostázy a trombózy, Košice
 Prof. MUDr. Viera Štvrtinová, CSc., II. Interná klinika LF UK a UNB, Bratislava
 MUDr. Blanka Kalnášová, I. klinika anesteziológie a intenzívnej medicíny LF UPJŠ a UNLP, Košice

19.11.2010

Cieľom predkladaných odporúčaní, vychádzajúcich z predchádzajúcich odporúčaní autorov P.Kubisza a kol. pre prevenciu tromboembólie v gynekológii a pôrodníctve z r.2008, je identifikácia a zhodnotenie rizikových faktorov pre vznik **venózneho tromboembolizmu (VTE)** a návrh opatrení pre profylaxiu VTE v gynekologickej chirurgii, tehotnosti a popôrodnom období.

Klasifikácia odporúčaní je v tabuľke 1.

Tab.1 : Stupne odporúčaní	
Stupeň	Úroveň dôkazov
A: Veľmi vysoký stupeň	Veľmi kvalitné metaanalýzy randomizovaných kontrolovaných štúdií
	Vysoko hodnotené randomizované kontrolované štúdie
B: Vysoký stupeň	Dôkazy odvodené z metaanalýz randomizovaných kontrolovaných štúdií
	Vysoko kvalitné prehľady kontrolovaných štúdií
C: Stredný stupeň	Kvalitné kontrolované štúdie
	Dôkazy odvodené z vysoko kvalitných prehľadov kontrolovaných štúdií
D: Nízky stupeň	Neanalyzované štúdie, súbory kazuistík, kazuistiky
	Dôkazy odvodené z kvalitných prehľadov kontrolovaných štúdií
<input checked="" type="checkbox"/> Dohoda medzi odborníkmi	Nepublikované dôkazy

Rizikové faktory **zo strany pacientiek** sú uvedené v tabuľke 2. Akútne ochorenie zvyšuje riziko vzniku trombózy.

Tab. 2: Rizikové faktory pre vznik trombózy zo strany pacientky	
1. Chirurgické výkony	11. Perorálne kontraceptíva obsahujúce estrogény
2. Trauma (horné alebo dolné končatiny)	12. Srdcové alebo respiračné zlyhanie
3. Imobilita, paréza	13. Zápalové ochorenia čreva
4. Malignity	14. Nefrotický syndróm
5. Terapie karcinómov (hormonálna, CHT, RTG terapia)	15. Myeloproliferatívne ochorenia
6. Anamnéza trombózy hlbokých žíl (VTE)	16. Paroxysmálna nočná hemoglobínúria
7. Vyšší vek nad 40 rokov	17. Obezita (BMI >30)
8. Tehotenstvo a popôrodné obdobie	18. Fajčenie
9. Vrodená alebo získaná trombofília	19. Kŕčové žily
10. Selektívne modulátory estrogénnych receptorov	20. Centrálny žilový katéter

Gynekologické operácie

Podľa rôznych typov gynekologických výkonov sa **riziko VTE** rozdeľuje tak, ako je uvedené v tabuľke 3.

Nízke riziko	Stredné riziko	Vysoké riziko
DVT<5%, PE<0,1%	DVT 5-20%, PE<0,8%	DVT 20-40%, PE<2%
Potrat	Vaginálna hysterektómia	Abdominálna hysterektómia
Kyretáž, bartolinitída	Hysterektómia po coelioskopickej preparácii	Operácie prolapsov
Konizácia	Operačná coelioskopia >60 min	Operácie karcinómov (maternice, krčka maternice, vaječníkov)
Operačná hysteroskopia	Operácie karcinómu prsníka	
Odber ovocytov	Exploratívna laparoscopia	
Fertiloscopia		
Suburetrálna páska (TVT)		
Diagnostická coelioskopia		
Operačná coelioskopia <60 min		
Operácie benígnych chorení prsníka		

Účinnosť a bezpečnosť profylaktických opatrení:

- **Mechanické metódy:** IPC (intermitentná pneumatická kompresia) alebo ECS (elastická kompresívna bandáž): ich použitie preferovať v prípade kontraindikácií antikoagulancií alebo v prítomnosti rizika krvácania (A). Sú účinným doplnkom k farmakologickej profylaxii (D).
- **LMWH:** LMWH sa odporúčajú ako **štandardná profylaxia** v gynekológii (A). LMWH majú oproti UFH výhodu v nižšom riziku krvácania a menej častých ďalších vedľajších účinkov (heparínom indukovaná trombocytopenia typu II - HIT, osteoporóza) (B). *Medzi jednotlivými LMWH sú rozdiely, preto nie je možné jednotlivé LMWH medzi sebou zamieňať* (☑).
- **UFH:** je rovnako účinný v prevencii VTE ako LMWH (A), ale má vyššie riziko krvácania a ďalších vedľajších účinkov (B). Pre svoj kratší účinok (4 hodiny) oproti LMWH (12 hodín) a možnosť plnej neutralizácie (protaminsulfát) môže byť výhodný v tromboprofylaxii pacientky s výkonom v regionálnej anestéze (spinálna, epidurálna anestéza) alebo pri pacientkách s vysokým rizikom krvácania (koagulopatia) alebo s obličkovým zlyhaním (☑).
- **AVK:** používajú sa hlavne v pooperačnom období na dlhodobú profylaxiu, alternatívne môžu byť použité peroperačne (INR=1,5) pri menej náročných operačných výkonoch (A).
- **Iné antikoagulanciá** (hirudín, danaparoid, fondaparinux, dermatansulfát, argatroban, dabigatran, rivaroxaban): sa nezvyknú používať pri gynekologických operáciách.
- **ASA:** nepoužívať *samostatne* pre žiadnu skupinu pacientiek ! (A).
- Pri prítomnosti kontraindikácií podávania antikoagulancií sa odporúča pri proximálnej hlbokjej venóznej trombóze zavedenie cieleňého **filtra do vena cava inferior**.

	Stredné riziko	Vysoké riziko
Nízkomolekulový heparín (LMWH):	s.c. podanie 1x denne	s.c. podanie 1x denne:
Nadroparin	0,3 ml (2850 IU)	0,3 ml (2850 IU)
Enoxaparin	20 mg (2000 IU)	40 mg (4000 IU)
Dalteparin	2500 IU	5000 IU
Nefrakcionovaný heparín (UFH): (5000 IU/ml, resp. 25000 IU/ml)	s.c. podanie 5000 IU 2x denne	s.c. podanie 5000 IU 3x denne
Antagonisti vitamínu K (AVK)	dávka na dosiahnutie INR 2-3	

Pozn.: Bežovo podfarbené sú LMWH ako štandardná tromboprofylaxia v gynekológii (A)

Začiatok tromboprolaxie pri gynekologických operáciách:

- ECS (elastická kompresívna bandáž) naložiť predoperačne, používať ju počas výkonu do prepustenia do ambulantnej starostlivosti (D). IPC (intermitentná pneumatická kompresia) používať prvých 5 dní po operácii (B).
- Čas podania LMWH a UFH pred výkonom a po výkone:
 - **stredné riziko** (dávky LMWH < 3400 IU s.c. 1x denne, UFH 5000 IU s.c. 2x denne) (A): prvá dávka LMWH sa podá najneskôr 2 hodiny pred výkonom, ďalšia dávka 6-10 hodín po výkone a pokračuje sa 1x denne;
 - **vysoké riziko** (dávky LMWH > 3400 IU s.c. 1x denne, s výnimkou nadroparínu 2850 IU s.c. 1x denne, UFH 5000 IU s.c. 3x denne) (A): prvá dávka LMWH sa podá najneskôr 12 hodín pred výkonom, ďalšia dávka najskôr 12 hodín po výkone alebo sa podá v polovičnom množstve 2 hodiny pred výkonom a druhá polovica sa podá 6 hodín po výkone, a pokračuje sa v plnej dávke 1x denne. *Výnimkou je nadroparín, ktorý je možné podať aj pri vysokom riziku v plnej dávke (2850 IU s.c.) 2-4 hodiny pred operáciou (viď. SPC nadroparínu).*

Trvanie tromboprolaxie po gynekologických operáciách:

- Trvanie profylaxie: pri miernom riziku VTE vykonávať profylaxiu 7-14 dní (☑), pri vysokom riziku vzniku VTE je profylaxia 4 týždne (A) po chirurgickom výkone u onkologických pacientiek (Geerts et al, 2008)
- Pri ambulantných výkonoch sa odporúča včasná mobilizácia (A), ale pri existencii rizika VTE je potrebné dávať ECS a/alebo LMWH (A).
- Odporúčania sú proti rutinnému monitorovaniu podávania heparínov pri profylaxii (anti-Xa aktivita, APTT) (A).

Zhrnutie štandardných odporúčaní pre gynekológiu je uvedené v tabuľke 5.

Riziko Výkonu	Typ výkonu	Riziko súvisiace s pacientkou	Odporúčaná profylaxia	Stupeň
Nízke	Potrat, kyret, bartolinitída, konizácia	-	Žiadne alebo ECS	☑
	Operačná hysteroskopia	+	ECS	☑
	Odber oocytov			
	Fertiloskopia			
	Diagnostická coelioskopia < 60 min			
Operácia benígnych ochorení prsníka				
Stredné	Vaginálna hysterektómia	-	Stredné dávky LMWH alebo UFH alebo ECS	A
	Hysterektómia/ coelioskopická preparácia	+	Vysoké dávky LMWH ± ECS	☑
	Coelioskopia > 60 min			
	Exploratívna laparotómia			
	Operácia karcinómu prsníka			
Vysoké	Abdominálna hysterektómia	+	Vysoké dávky LMWH alebo vysoké dávky UFH ± ECS	A
	Operácie prolapsov			☑
	Operácie karcinómov (uterus, cervix uteru, ovária)			

Pozn.: Bežovo podfarbené výkony vyžadujú tromboprolaxiu vysokými dávkami LMWH alebo UFH ± ECS

Pôrodnictvo

Rozvrstvenie VTE rizika počas tehotenstva, po pôrode, po cisárskom reze uvádza tabuľka 6.

Tab.6 : Rizikové faktory a hodnotenie rizika pre venóznym tromboembolizmus v tehotnosti		
Časové obdobie	Faktory	Skóre
Existujúce pred tehotnosťou	Predchádzajúci rekurentný VTE	3
	Predchádzajúci VTE – spontánny alebo navodený estrogénmi	3
	Predchádzajúci VTE - provokovaný	2
	Rodinná anamnéza VTE	1
	Trombofília:	2
	Vrodená:	2
	Deficit antitrombínu (AT)	
	Deficit proteínu C (PC)	
	Deficit proteínu S (PS)	
	Faktor V Leiden (FVL)	
	Protrombín G20210A (FII20210A)	
	Syndróm lepkavých doštičiek (sticky platelet syndrome - SPS)	
	Získaná:	2
	Perzistujúci lupus antikoagulans	
	Perzistujúce stredné/vysoké titre antikardiolipínových protilátok proti beta-2-glykoproteínu I	
	Interné ochorenia (napr.choroby srdca a pľúc, SLE, malignita, zápalové ochorenia alebo zápalové polyartropatie, nefrotický syndróm, kosáčiková anémia a i.)	2
	Vek > 35 rokov	1
	Obezita (BMI >30 kg/m ²) v období pred tehotnosťou alebo na začiatku tehotnosti	1/2*
	Tehotnosť ≥ 3	1
	Fajčenie	1
Výrazné varixy (symptomatické alebo nad kolenom alebo spojené s flebitídou)	1	
Paraplégia	1	
Obdobie pôrodu	Mnohopočetná tehotnosť, asistovaná reprodukcia	1
	Preeklampsia	1
	Cisársky rez indikovaný počas pôrodu	2
	Cisársky rez elektívny	1
	Použitie klieští pri pôrode	1
	Protrahovaný pôrod (> 24 hodín)	1
	Popôrodné krvácanie (>1 liter alebo vyžadujúce transfúziu)	1
Novovzniknuté/prechodné Potenciálne reverzibilné	Chirurgické výkony v tehotnosti alebo v šestonedelí	2
	Hypereméza, dehydratácia	1
	Ovariálny hyperstimulačný syndróm	1
	Hospitalizácia alebo imobilizácia (>3 dni na lôžku)	1
	Systémová infekcia (vyžadujúca antibiotiká alebo hospitalizáciu)	1
	Cestovanie (> 4 hodiny)	1
Spolu		

Vysvetlivky: BMI = body mass index, SLE = systémový lupus erythematoses,

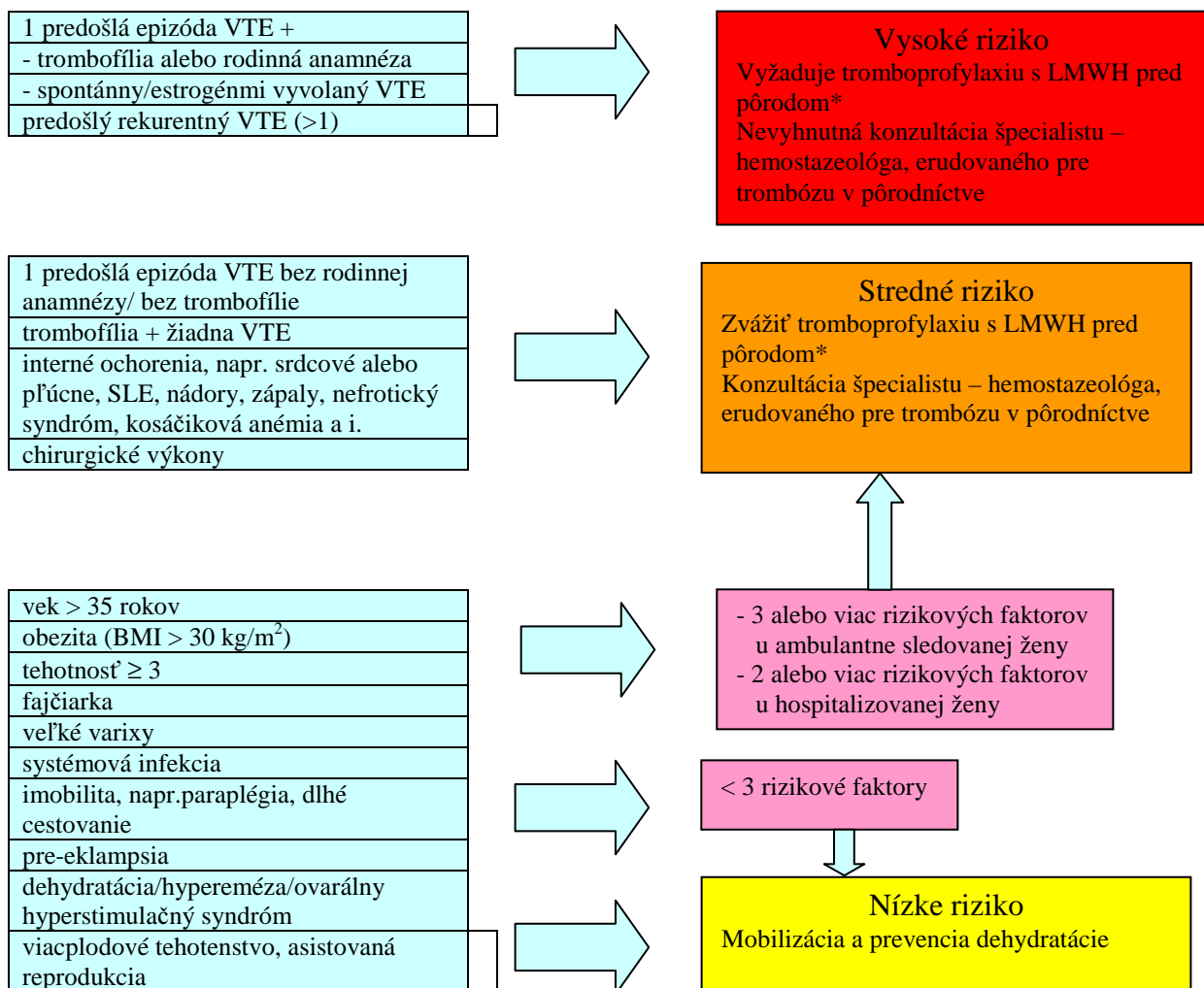
* Skóre 1 pre BMI > 30 kg/m², skóre 2 pre BMI > 40 kg/m²

Výskyt VTE v tehotnosti a šestonedelí:

- Riziko vzniku VTE je u tehotných žien 2-5-krát vyššie ako v bežnej populácii
- Hlboká žilová trombóza (DVT) sa vyskytuje častejšie pred pôrodom a pľúcna embólia (PE) je častejšia v šestonedelí.
- Relatívne riziko DVT je však taktiež vyššie v šestonedelí než v tehotnosti (3-4x).
- Výskyt epizódy VTE v osobnej alebo rodinnej anamnéze zvyšuje riziko vzniku VTE počas tehotnosti
- Plánovaný cisársky rez zvyšuje riziko VTE 2- násobne a cisársky rez indikovaný počas pôrodu až 4-násobne.
- Nie je dokázaný vzťah medzi výskytom VTE a plazmatickou hladinou D-dimérov.

Hodnotenie rizika VTE a manažment tromboprofylaxie **pred pôrodom** je v schéme 1.

Schéma 1. Hodnotenie rizika VTE a manažment tromboprofylaxie pred pôrodom



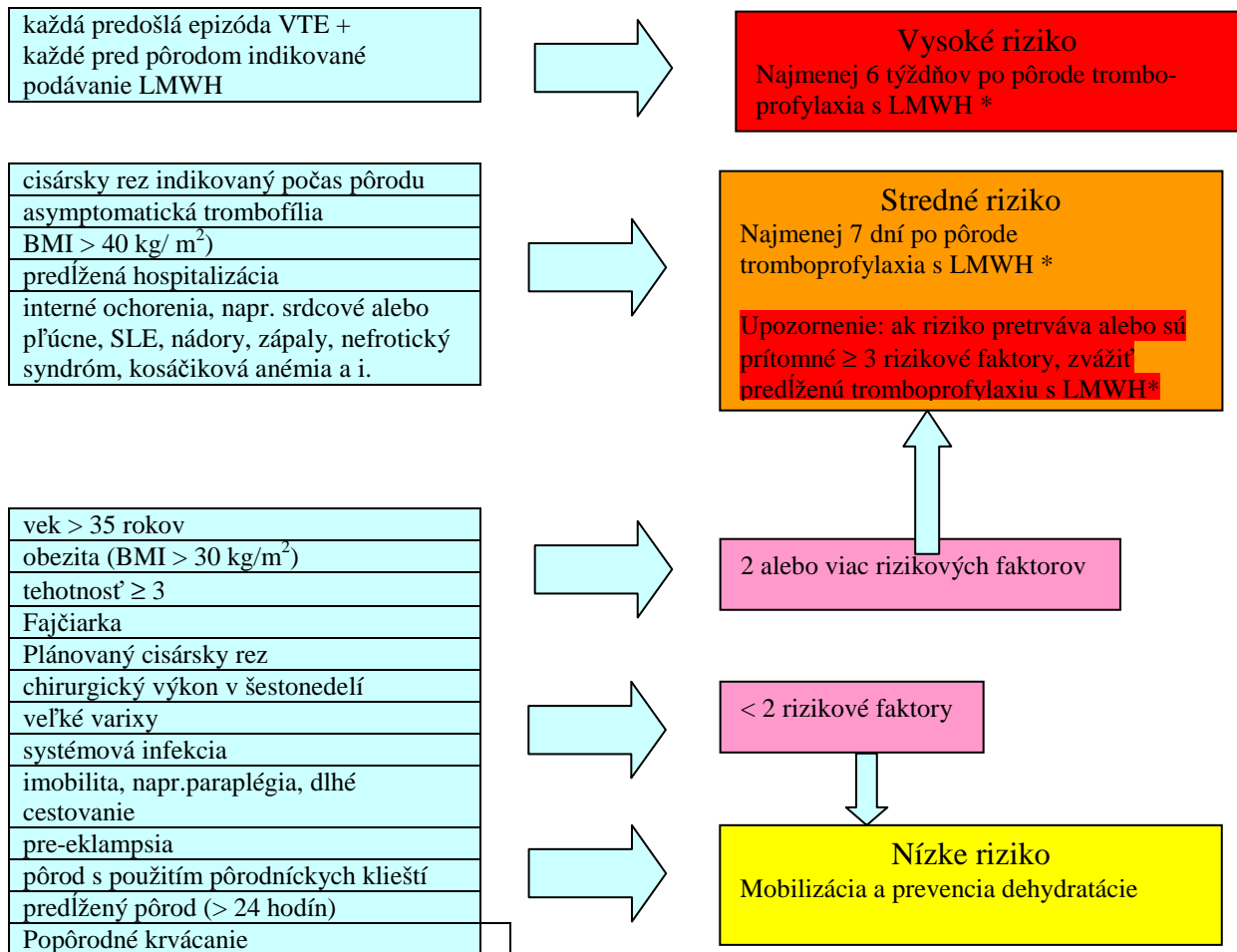
* Pri dávkovaní najčastejšie používaných LMWH - dalteparínu, enoxaparínu a nadroparínu - sa treba riadiť podľa SPC platných v SR pre LMWH.

Tromboprofylaxia s LMWH pred pôrodom je indikovaná:

1. ≥ 2 rizikových faktoroch pred pôrodom u hospitalizovanej pacientky.
2. ≥ 3 rizikových faktoroch pred pôrodom u ambulantnej pacientky.

Hodnotenie rizika VTE a manažment tromboprofylaxie **po pôrode** je dokumentované v schéme 2.

Schéma 2. Hodnotenie rizika VTE a manažment tromboprofylaxie po pôrode



* Pri dávkovaní najčastejšie používaných LMWH - dalteparínu, enoxaparínu a nadroparínu - sa treba riadiť podľa SPC platných v SR pre LMWH.

Tromboprofylaxia s LMWH po pôrode je indikovaná:

1. ≥ 2 rizikových faktoroch a má trvať najmenej 7 dní po pôrode.
2. ≥ 3 rizikových faktoroch má byť predĺžená na 6 týždňov po pôrode alebo do vymiznutia prídavných rizikových faktorov.

Odporúčania pre prax v pôrodníctve:

- U žien s akútnym VTE sa odporúča podávanie dávok LMWH podľa hmotnosti alebo anti-Xa aktivity alebo podávanie UFH podávaného i.v. podľa APTT (A).
- Pre tehotné ženy s mechanickými chlopňovými náhradami sa odporúča od začiatku tehotnosti (najneskôr od 6.týždňa tehotnosti) AVK nahradiť LMWH/UFH (A), v dávke podľa hmotnosti 2x denne s.c. - pri LMWH dosiahnuť anti-Xa podľa odporúčania v SPC, pri UFH dosiahnuť APTT anti-Xa 0,35-0,7 IU/ml (C).
- U žien, ktorým je podávaný LMWH alebo UFH v adjustovaných dávkach sa odporúča prerušenie podávania heparínu 24 hodín pred plánovanou indukciou pôrodu (C).

Rizikové faktory	Prevalencia v bežnej populácii (%)	Prevalencia u pacientiek s prekonanou VTE (%)	Relatívne riziko DVT (%)
Deficit antitrombínu	0,01 – 0,02	1 – 3	25 – 80
Deficit proteínu C (heterozygótny)	0,2 – 0,5	3 – 22	3 – 10
Deficit proteínu S (heterozygótny)	0,14 – 0,8*	5 – 8	7
Faktor V Leiden (heterozygótny)**	2 – 9	30 – 60	3 – 8
Génová mutácia 20210A (heterozygótna)	2 – 3	4 – 6	1,2 – 4
Antifosfolipidový syndróm (získaný)			0,5 – 1

*Obťažné zaradiť pre rozdielne metodiky dokazovania
**Málo údajov pre homozygotný status

Účinnosť a bezpečnosť preventívnych opatrení:

- Mechanické metódy: **ECS** (elastická kompresívna bandáž) používať samostatne u nízko rizikových pacientiek alebo u vysoko rizikových v kombinácii s antitrombotikami (C).
- **LMWH** (dalteparín, enoxaparín, nadroparín) sú **štandardnou trombopropylaxiou v tehotnosti**. Podľa výsledkov experimentálnych štúdií neprechádzajú placentárnou bariérou a nezvyšujú riziko malformácií alebo neonatálnych hemorágií (B). *Medzi jednotlivými LMWH sú rozdiely, preto nie je možné jednotlivé LMWH medzi sebou zamieňať* (☑).
- Dávka LMWH by mala byť prispôbená hmotnosti a/alebo anti-Xa aktivite (C).
- **UFH** neprechádza placentárnou bariérou, jeho aplikácia je možná počas celého tehotenstva.
- UFH spôsobuje krvácanie častejšie ako LMWH (B)
- Heparínom indukovaná trombocytopenia (HITT) je častejšia pri používaní UFH než pri LMWH (B)
- **AVK** – sú kontraindikované medzi 6-12 týždňom tehotnosti, pretože prechádzajú placentárnou bariérou a spôsobujú typické embryopatie. U žien nastavených na AVK pred tehotnosťou musia byť AVK od 6.týždňa tehotnosti nahradené LMWH alebo UFH (A). AVK neprechádzajú do materského mlieka, preto sa môžu používať v šestonedelí (A).
- **ASA** – neodporúča sa samotná v trombopropylaxii v tehotnosti (A) s výnimkou dlhodobého užívania ASA u asymptomatických pacientiek so syndrómom lepičích doštičiek ☑.
- ASA v kombinácii s LMWH je indikovaná v nízkej dávke 100 mg/deň v profylaxii pred pôrodom u žien s antifosfolipidovým syndrómom, opakovanou stratou plodu a u žien s vysokým rizikom preeklampsie (B).
- **Fondaparín** podľa experimentálnych štúdií neprechádza placentárnou bariérou a sú už dôkazy o jeho účinnosti a bezpečnosti v tehotnosti z klinických štúdií (Knol et al, 2010) (D).
- Dočasný **vena cava filter** je možné zaviesť pri vzniknutej DVT počas tehotnosti pri kontraindikácii antikoagulancií alebo pri extenzívnej trombóze s vysokým rizikom embólie (D).

Klinické a biologické monitorovanie:

Tab. 8: Monitorovanie účinnosti profylaxie a dôležitých vedľajších účinkov		
	Účinnosti	Vedľajších účinkov
UFH	APTT pacienta a/alebo hladina heparínu	Počet trombocytov pred liečbou, následne 2x týždenne počas 21 dní, následne 1x týždenne
LMWH	Žiadne monitorovanie alebo v prípadoch s vysokým rizikom krvácania (renálna insuficiencia, vek nad 75 rokov, liečebné dávkovanie, hmotnosť pod 50 kg) vyšetrenie anti-Xa aktivity 4 hodiny po podaní	Počet trombocytov pred liečbou, následne 2x týždenne počas 21 dní, následne 1x týždenne
AVK	INR: každých 48 hodín x 2, potom pri zmene dávky 1x týždenne a následne 1 x mesačne po dosiahnutí odporúčanej hladiny	

V prípade závažnej renálnej nedostatočnosti (odhadovaný klírens kreatinínu <30 ml/min) sú indikované LMWH v redukovanej dávke, UFH a AVK podľa SPC (B).

Zoznam skratiek			
anti-Xa	Anti-Xa aktivita	i.v.	Intravenózne, vnútrožilovo
APLS	Antifosfolipidový syndróm	INR	„International normalized ratio“
APTT	Aktivovaný parciálny tromboplastínový čas	IPC	Intermitentná pneumatická kompresia
ASA	Kyselina acetylsalicylová	LMWH	Nízkomolekulový heparín
AT	Antitrombín	PE	Pľúcna embólia
AVK	Antagonisti vitamínu K	PT	Protrombínový čas
BMI	„Body mass index“ (index telesnej hmoty)	s.c.	Subkutánne, podkožne
DVT	Hlboká venózna trombóza	SC	Sectio Caesarea, cisársky rez
ECS	Elastická kompresívna bandáž	TVT	Suburetrálna páska
HIT	Heparínom spôsobená trombocytopenia	UFH	Nefrakcionovaný heparín
IU	Medzinárodné jednotky		

Nadroparin (Fraxiparine™)
Enoxaparin (Clexane™)
Dalteparin (Fragmin™)
Fondaparin (Arixtra™)
VKA (Orfarin™), (Warfarin™)
ASA (Acylpyrin™), (Anopyrin™)

Použitá literatúra:

1. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) Setting standards to improve women's health. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. Green-top Guideline No.37, November 2009: 1-35.
2. Geerts WH, et al. Prevention of Venous Thromboembolism: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition), Chest 2008; 133: 381-453.
3. Bates SM, et al. Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition), Chest 2008; 133: 844S-886S.
4. Mantha S, et al. Low molecular weight heparin to achieve live birth following unexplained pregnancy loss: systematic review. J Thromb Haemost 2010; 8: 263-268.
5. Andersen AS, et al. Venous thromboembolism in pregnancy: prophylaxis and treatment with low molecular weight heparin. Acta Obstetrica et Gynecologica 2010; 89: 15-21.
6. Samama CM, et al. Venous thromboembolism prevention in surgery and obstetrics: clinical practice guidelines. Eur J Anaesthesiology 2006; 23: 95-116.
7. Clark P, et al. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low molecular weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. Blood 2010; 115: 4162-4167.
8. Knol HM, et al. Fondaparinux as an alternative anticoagulant therapy during pregnancy. J Thromb Haemost 2010; 8: 1876-1879.
9. Greer IA. Antithrombotic therapy for recurrent miscarriage? N Engl J Med 2010; 362: 1630-1631.
10. Kher A, et al. Management of thrombosis in pregnancy: Role of low molecular weight heparin. Thromb Haemost 2007; 97: 505-513.
11. Jacobsen AF, et al. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. J Thromb Haemost 2008; 6: 905-912.
12. Martinelli I, et al. The risk of first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium in double heterozygotes for factor V Leiden and prothrombin G20210A. J Thromb Haemost 2008; 6: 494-498.
13. Štvrtinová V. et al.. Venózný tromboembolizmus, prevencia, diagnostika a liečba. Herba, Bratislava, 2009; 1-239.
14. Makatsaria AD, et al. Use of the low-molecular-weight-heparin nadroparin during pregnancy. A review. Curr Med Res Opinion 2003; 19: 4-12.

Odporúčanie bolo schválené Slovenskou Spoločnosťou pre Hemostázu a trombózu (SSHT), www.ssht.sk, členom Federácie európskych spoločností trombózy a hemostázy (FETHRO), www.etro.eu.org a www.gth-online.org.