

NÁVRH ODPORÚČANÍ SSHT NA LIEČBU A TROMBOPROFYLAXIU VTE V GRAVIDITE A ŠESTONEDELÍ U ŽIEN S TROMBOFÍLIU

MUDr. Lenka Lisá, PhD., MUDr. Miroslava Dobrotová, PhD., MUDr. Ivana Plameňová, PhD., MBA, doc. MUDr. Mária Hulíková, PhD., prof. MUDr. Viera Štvrtinová, CSc., FESVM, prof. MUDr. Beata Drobná-Sániová, PhD., doc. MUDr. Dušan Mištuna, PhD., MUDr. Petr Ornst, MUDr. Juraj Chudej, PhD., MBA., MUDr. Blanka Kalnášová, MUDr. Pavol Hollý, PhD. a prof. MUDr. Ján Staško, PhD.

Cieľom týchto odporúčaní je racionálne použitie antitrombotickej prevencie v gravidite, identifikácia rizikových pacientiek, ktoré takúto profylaxiu vyžadujú a budú z nej klinicky profitovať a zjednotenie postupov tromboproylaxie v klinickej praxi.

Gravidita je fyziologický protrombotický stav. Riziko venózneho tromboembolizmu (VTE) je počas gravidity 4-5 násobne zvýšené, počas šestonedelia 20-80 násobne. Ženy s prekonanou trombózou majú riziko recidívy v gravidite do 12 %. Z vrodených trombofílií sa v tehotnosti najvýznamnejšie uplatňujú: **deficit antitrombínu, proteínu C a S, mutácia génu FV Leiden, mutácia génu protrombínu G20210A a syndróm lepiých doštičiek. Antifosfolipidový syndróm** ako získaný trombofilný stav je spojený s tepnovou aj žilovou trombózou a s rozvojom tehotenských komplikácií. Riziko VTE v gravidite stúpa v prípade kombinovaného vrodeného defektu alebo v prítomnosti vrodenej trombofílie a získaných rizikových faktorov.

Medzi získané rizikové faktory VTE v gravidite a počas šestonedelia patrí:

- prekonaná VTE v osobnej anamnéze, najmä idiopatická;
- pozitívna rodinná anamnéza VTE;
- vek nad 35 rokov;
- obezita (BMI > 30);
- varixy;
- imobilizácia;
- ochorenie s protrombogénnym stavom (infekcia, nefrotický syndróm, chronické zápalové ochorenie čreva, choroby srdca a pľúc, systémový lupus erytematosus, a iné);
- multipara;
- artériová hypertenzia;
- rozvoj preklampsie;
- pôrod cisárskym rezom, protrahovaný pôrod, použitie klieští pri pôrode, podanie transfúzie krvi pri pôrode;
- asistovaná reprodukcia, ovariálny hyperstimulačný syndróm;
- chirurgické výkony počas tehotnosti a šestonedelia;
- trauma, najmä v oblasti dolných končatín;
- hospitalizácia;
- rozsiahle popôrodné krvácanie, prípadne s potrebou chirurgickej intervencie;
- srdcové a respiračné zlyhanie;
- fajčenie;
- hypereméza;
- dehydratácia.

LIEČBA VTE A PLŪCNEJ EMBÓLIE V GRAVIDITE

U tehotných žien s akútnou VTE:

- sa odporúča uprednostniť LMWH pred UFH (nižšie riziko krvácania a nižšie riziko HIT);
- sa odporúča LMWH sa použiť v režime jedenkrát alebo dvakrát denne;
- neodporúča sa monitorovanie anti-Xa aktivity za účelom nastavenia dávkovania;
- neodporúča sa pridať katétrom riadenú trombolytickú liečbu k antikoagulačnej liečbe pri akútnej HVT dolnej končatiny;
- neodporúča sa pridať systémovú trombolytickú liečbu k antikoagulačnej liečbe u tehotných žien s akútnou pľúcnou embóliou s dysfunkciou pravej komory bez obehovej instability;
- odporúča sa pridať systémovú trombolytickú liečbu k antikoagulačnej liečbe v prípade pľúcnej embólie sprevádzanej životohrozujúcou obehovou instabilitou;
- odporúča sa uprednostniť ambulantnú liečbu pred hospitalizáciou u tehotných žien s nízkorizikovou VTE;
- liečba LMWH sa odporúča u tehotných žien s povrchovou tromboflebitídou pred žiadnou liečbou;
- použitie AVK je v gravidite kontraindikované medzi 6.-12. týždňom gravidity pre riziko vzniku embryopatií;
- fondaparinux je v indikovaných prípadoch možné v gravidite používať;
- priame perorálne antikoagulanty (DOAC) sú v gravidite kontraindikované;
- u tehotných žien užívajúcich terapeutickú dávku LMWH sa odporúča prerušenie antikoagulačnej liečby pred plánovaným pôrodom;
- u tehotných žien na profylaktickej dávke LMWH nie je odporúčané prerušenie profylaktickej antikoagulačnej liečby pred plánovaným pôrodom.

LIEČBA VTE U DOJČIACICH ŽIEN

U dojčiacich žien vyžadujúcich antikoagulačnú liečbu:

- sa odporúča použitie LMWH, UFH, warfarínu, v indikovaných prípadoch fondaparinuxu, alebo danaparoidu;
- neodporúča sa použitie DOAC.

TROMBOPROFYLAXIA VTE V GRAVIDITE:

Na antitrombotickú prevenciu trombózy v tehotnosti sa používajú:

- LMWH;
- ASA (samotná je indikovaná len u žien so syndrómom lepiivých doštičiek – SPS, v kombinácii s LMWH u žien s antifosfolipidovým syndrómom – APS).

Antitrombotická prevencia v **gravidite sa používa na prevenciu VTE, nie opakovaného abortu** (okrem žien s SPS a APS). Nie sú žiadne dôkazy o prínose aplikácie LMWH v rámci prevencie skorých opakovaných potratov u žien bez dokázaného trombofilného stavu. Neodporúča sa paušálne použitie LMWH v prevencii potratu u žien s anamnézou opakovanej straty plodu v prvom trimestri a dokázaným vrodeným trombofilným stavom. Podávanie LMWH môže byť spojené s výskytom komplikácií, môže dôjsť k lokálnym reakciám v mieste aplikácie do podkožia, je zvýšené riziko krvácania, raritne môže vzniknúť heparínom indukovaná trombocytopenia, osteopenia a tiež ich použitie môže obmedziť podanie epidurálnej anestézie pri neplánovanom pôrode.

ODPORÚČANIA SSHT NA TROMBOPROFYLAXIU V GRAVIDITE A ŠESTONEDELÍ:

1) PRENATÁLNY MANAŽMENT

- v gravidite sa odporúča použiť LMWH v štandardnej profylaktickej dávke, nie intermediárnej dávke (s výnimkou žien s deficitom antitrombínu)
- po pôrode je možné LMWH použiť v štandardnej profylaktickej aj intermediárnej dávke
- tromboprolaxia LMWH v gravidite sa odporúča **u žien po prekonaní VTE (pozn. indikuje gynekológ/hematológ):**
 - po neprovokovanej trombóze;
 - po recidivujúcej trombóze;
 - po trombóze sporej s hormonálnym rizikovým podnetom (gravidita, šestonedelie, HAK);
 - po trombóze v atypickej lokalizácii (splanchnické žily, cerebrálne žily).
- tromboprolaxia LMWH v gravidite sa odporúča **u asymptomatických žien** (bez VTE v osobnej anamnéze) **od potvrdenia gravidity (pozn. indikuje gynekológ/hematológ):**
 - s deficitom antitrombínu s monitorovaním jeho aktivity v priebehu gravidity a súčasne substitučnou liečbou koncentrátom antitrombínu pri jeho stredne

ťažkom a ťažkom deficite (vhodné použitie intermediárnej dávky LMWH, resp. podľa anti-Xa aktivity);

- s mutáciou génu FV Leiden v homozygotnej forme;
- s mutáciou génu protrombínu G20210A v homozygotnej forme;
- s kombinovanou mutáciou génu FV Leiden v heterozygotnej forme a mutáciou génu protrombínu G20210A v heterozygotnej forme (zložení heterozygoti);
- s vrodeným deficitom proteínu C stredne ťažkého a ťažkého stupňa (pod 50%);
- s vrodeným deficitom proteínu S stredne ťažkého a ťažkého stupňa (pod 40%);
- s APS (v kombinácii s ASA);
- s kombinovanou klinicky významnou vyššie uvedenou trombofíliou;
- u žien podstupujúcich IVF so závažným ovariálnym hyperstimulačným syndrómom (**pozn.: indikuje gynekológ**);
- u asymptomatických žien s mutáciou génu FV Leiden v heterozygotnej forme alebo mutáciou génu protrombínu G20210A v heterozygotnej forme pri 3 iných rizikových faktoroch, resp. od 28. týždňa gravidity u asymptomatických žien s mutáciou génu FV Leiden v heterozygotnej forme alebo mutáciou génu protrombínu G20210A v heterozygotnej forme v prípade 2 iných rizikových faktorov – vid' vyššie);
- tromboprofylaxia ASA v gravidite sa odporúča **u asymptomatických žien** (bez VTE v osobnej anamnéze):
 - s SPS od potvrdenia gravidity (samotná, s prechodom na LMWH v peripartálnom období); (**pozn.: indikuje hematológ**).
 - s APS už predkoncepčne (po potvrdení gravidity v kombinácii s LMWH); (**pozn.: indikuje hematológ**).
 - v prípade rizika preeklampsie od 2. trimestra (**pozn.: indikuje gynekológ**).

2) POSTNATÁLNY MANAŽMENT:

- tromboprofylaxia LMWH **po pôrode**:
 - sa odporúča u žien, ktoré prekonalí trombózu;
 - sa odporúča u žien, ktoré neprekonalí trombózu s dokázaným deficitom antitrombínu, s vrodeným deficitom proteínu C a S stredne ťažkého a ťažkého stupňa, u žien s kombinovanou trombofíliou alebo u žien, ktoré majú mutáciu

génu FV Leiden alebo mutáciu génu protrombínu G20210A v homozygotnej forme;

- sa paušálne neodporúča u asymptomatických žien s mutáciou génu FV Leiden a protrombínu G20210A v heterozygotnej forme bez ohľadu na rodinnú anamnézu VTE - je potrebné **postupovať individuálne a zvážiť aj získané rizikové faktory** (viď vyššie) a v šestonedelí podať profylaktickú dávku LMWH u asymptomatických žien s mutáciou génu FV Leiden v heterozygotnej forme alebo mutáciou génu protrombínu G20210A v heterozygotnej forme v prítomnosti 1 iného rizikového faktora.

POZNÁMKA:

Neodporúča sa skrining trombofilného stavu v gravidite, výnimkou je DNA analýza mutácie génu FV Leiden a mutácie génu protrombínu G20210A a vyšetrenie prítomnosti APA protilátok. Ostatné vyšetrenia je možné realizovať až po ukončení šestonedelia.

SKRATKY

APA – antifosfolipidové protilátky, APS – antifosfolipidový syndróm, ASA – kyselina acetylsalicylová, AVK – antagonisty vitamínu K, DOAC – priame perorálne antikoaganciá, HAK – hormonálna antikoncepcia, LMWH – heparíny s nízkou molekulovou hmotnosťou, SPS – syndróm lepiivých doštičiek, UFH – nefrakcionovaný heparín, VTE – venóznym tromboembolizmus

LITERATÚRA:

1. BATES, S.M., A. RAJASEKHAR, S. MIDDELDORP, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Advances*. 2018; 22(2): 3317-3359.
2. BATES, S.M., I.A. GREER, S. MIDDELDORP, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141(2): 691S-736S. doi: 10.1378/chest.11-2300.

3. BICK, R.L., D. HOPPENSTEADT. Recurrent miscarriage syndrome and infertility due to blood coagulation protein/platelet defects: a review and update. *Clin Appl Thromb Hemost.*, 2005; 11(1):1-13.
4. COMMITTEE ON PRACTICE BULLETINS - GYNECOLOGY. The American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin no. 150. Early pregnancy loss. *Obstet Gynecol.*, 2015; 125(5):1258-1267.
5. GERHARDT, A., R.E. SCHARF, I.A. GREER, et al. Hereditary risk factors for thrombophilia and probability of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. *Blood*. 2016 Nov 10;128(19):2343-2349. doi: 10.1182/blood-2016-03-703728.
6. HELLGREN, M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29(2): 125-130. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2003-38897>.
7. KONKLE, B.A. Diagnosis and management of thrombosis in pregnancy. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2015; 105(3):185-9. doi: 10.1002/bdrc.21104.
8. KUBISZ, P, J. STAŠKO, A. OSTRÓ, et al. Prevencia tromboembólie v gynekológii a v pôrodníctve, 2010. Dostupné na: http://www.ssht.sk/Sites/17/UserFiles/Guidelines_Gyn_por.pdf
9. KUBISZ, P., P. HOLLÝ, J. STAŠKO. Sticky Platelet Syndrome: 35 Years of Growing Evidence. *Semin Thromb Hemost.*, 2019; 45(1):61-68.
10. ORMESHER, L., L. SIMCOX, C. TOWER, et. al. Management of inherited thrombophilia in pregnancy. *Women's Health*. 2016; 12(4): 433-441.
11. ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS, Greentop Guideline no. 17, 2011; 1-18.
12. SIMCOX, L.E., L. ORMESHER, C. TOWER, et al. Thrombophilia and Pregnancy Complications. *Int J Mol Sci.*, 2015; 16(12):28418-28428.
13. UNTERSCHIEDER, J., S.C. KANE, B. CUTTS, et. al. The role of thrombophilia testing in women with adverse pregnancy outcomes. *TOG*. 2017; 19(2): 93-192. doi: 10.1111/tog.12366.

Návrh **nových odporúčaní SSHT pre tromboprofylaxiu VTE v gravidite** bol prednesený a prediskutovaný na 49. zasadnutí výboru SSHT dňa 26.4.2024.

Revidovaný návrh odporúčaní bol znova prediskutovaný a schválený na 50. zasadnutí výboru SSHT SLS dňa 10.10.2024.

Po ukončení následného pripomienkového konania členmi výboru SSHT online dňa 24.11.2024 bolo definitívne odporúčanie odoslané na zverejnenie na webe SSHT SLS **dňa 28.11.2024**.