

Thromboembolia – antithromboticus kezelés terhességben

Pajor Attila dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

A vénás thromboembolia a terhességek hozzávetőleg 1 ezrelékében fordul elő. Jelentősége az, hogy az anyai mortalitás egyik vezető oka. A terhességgel és szüléssel kapcsolatos élettani változások kedveznek a vénás thromboembolia kialakulásának, de a manifesztációhoz egyedi kockázati tényezők járulnak hozzá. A terhességhez kötődő vénás thromboembolia leggyakoribb kockázati tényezője a korábbi vénás thromboembolia és a veleszületett thrombophilia, továbbá egyes belgyógyászati betegségek és a terhesség, illetve a szülés különleges szövődményei. Thromboprophilaxis céljára terhesség alatt a mechanikus védelem kivül csak a heparinkészítmények alkalmasak, amelyek közül leginkább a kis molekulatömegű heparint használják. A heparinkészítmény adagolását a vénás thromboembolia kockázatának nagysága és típusa határozza meg. A várandósság alatt jelentkező vénás thromboembolia kezelésére 12 óránként általában 100 NE/kg, bőr alá adott, kis molekulatömegű heparint használunk. A szoptatás ideje alatt biztonságos megelőzést biztosít a K-vitamin-antagonista kezelés is. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 815–821.

Kulcsszavak: thromboembolia, thrombosis, terhesség, szülés, heparin

Thromboembolism and antithrombotic management in pregnancy

Venous thromboembolism occurs approximately in 1 of 1000 pregnancies. It is one of the leading causes of maternal mortality. Physiologic changes associated with pregnancy and delivery favor for developing venous thromboembolism, and there are individual risk factors, too, contributing to its manifestation. The most frequent risk factors of venous thromboembolism developing during pregnancy are the previous venous thromboembolism and the thrombophilias, furthermore, some other diseases and some unique complications of pregnancy and delivery. Beyond mechanical prevention only heparin preparations can be used for preventing and treating venous thromboembolism in pregnancy and among them the low-molecular-weight heparins are preferred for applying. Dosage of low-molecular-weight heparin preparations is determined by the type and strength of thrombophilia. For treatment of venous thromboembolism presented during pregnancy subcutaneous 100 IU/kg low-molecular-weight heparin is generally used at every 12 hours. Postpartum the oral anticoagulants can be safely applied, too. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 815–821.

Keywords: thromboembolism, thrombosis, pregnancy, delivery, heparin

(Beérkezett: 2011. március 24.; elfogadva: 2011. április 11.)

A szerkesztőség felkérésére készült tanulmány.

A vénás thromboembolia (VTE) az anyai mortalitás egyik vezető oka a fejlett országokban [1]. A betegség sajátossága az, hogy a korai felismerés és a megfelelő kezelés jelentősen javítja a VTE kimenetelét. Kezelés nélkül a mélyvénás thrombosisban (MVT) szenvedők 24%-a kap tüdőembóliát, amelynek mortalitása 15% [2]. Ezzel szemben antithromboticus kezelés mellett tüdőembólia

csak 4,5%-ban alakul ki, és ennek mortalitása 1% alatt van [3]. A VTE fokozott kockázata már a terhesség első harmadában jelentkezik, és a második, valamint a harmadik harmadban tovább emelkedik [4, 5]. A szülést követő 6 hét alatt a kockázat 20–80-szorosra nő [6, 7], a szülés után az első héten pedig 100-szor magasabb a kockázata, mint nem terheseken [6]. Napjainkban 1000

szülésre 0,49–1,72 VTE jut [6, 8, 9, 10]. Ez azt jelenti, hogy a VTE a terhesség alatt 5–10-szer gyakoribb, mint a reprodukív korú nem terhes nőkben [11].

Patofiziológia

A terhességgel és szüléssel járó élettani változásokra jellemző, hogy megnő az alvadási faktorok szintje és csökken az antikoaguláns hatás, valamint a fibrinolízis. Ezek a hiperkoagulabilitáshoz vezető változások már a terhesség első harmadában elkezdődnek és csak a szülést követő hetekben normalizálódnak [12]. A hormonális változások következtében az alsó testfélben a vénák a terhesség nagyságával arányosan tágulnak úgy, hogy az alsó végtagon proximális irányba haladva a tágulás mértéke fokozódik. Ezáltal a kismedence és az alsó végtag vénáiban az áramlás csökken, és ennek mértéke proximális irányban egyre kifejezettebb [13]. A terhesség előrehaladásával a növekvő méh is hozzájárulhat a kismedencei vénás áramlás csökkenéséhez. A szülést kísérő véredénysérülések és a szülés utáni csökkent mobilitás ugyancsak elősegíthetik a VTE kialakulását [14].

A vénás thromboembolia kockázatai

Jóllehet a terhesség és a szülés thrombogen kockázatnak tekinthető, a VTE-nek mégis vannak egyénre szabott és a terhességgel összefüggő specifikus kockázatai. Az egyéni kockázati tényezők közül a legfontosabb a várandósság előtt bármikor előforduló VTE és a thrombophilia fennállása. Az anamnézisben szereplő VTE a terhesség alatt 2,4–12,2%-ban tér vissza [15, 16, 17].

A thrombophiliák olyan veleszületett vagy szerzett haemostasis-rendellenességek, amelyek hajlamosítanak thrombosis kialakulására. A terhesség alatt, illetve a gyermekágyas időszakban észlelt VTE esetén 20–50%-ban mutatható ki thrombophilia [14]. A VTE ritka és a thrombophilia viszonylag gyakori előfordulása miatt valamennyi várandós nő szűrése veleszületett thrombophilia irányában nem költséghatékony. Ismert, hogy az egyes thrombophiliatípusok különböző mértékben

növelik a VTE relatív kockázatát [14, 18, 19] (1. táblázat).

A terhesség alatt érvényesülhetnek további egyéni kockázati tényezők, mint a 35 év feletti életkor, a többedszeri szülés, a jelentős elhízottság és a dohányzás, valamint a hyperemesissel vagy az elhúzódó szüléssel járó dehidráció. Több belgyógyászati betegség (például nephrosis), valamint a terhességnek és a szülésnek bizonyos szövődményei szintén VTE-kockázati tényezőknek tekinthetők (2. táblázat).

A thromboembolia klinikai megjelenése és diagnózisa

Terhesség alatt a VTE megjelenhet MVT vagy tüdőembólia formájában. Az MVT jellemzően a bal alsó végtag proximális vénáiban, illetve a kismedence vénáiban alakul ki többnyire masszív formában. Terhességhez kötődő MVT csak 2%-ban fordul elő a felső testfélben [14, 20]. Ezek a nyaki vagy felső végtagi thrombosisok az asszisztált reprodukciós technikák, illetve a petefészek hiperstimulációs szindróma következményeként alakulnak ki [10, 21].

Az alsó végtag MVT-tünetei változatosak lehetnek a vénás elzáródás helyétől, mértékétől és a gyulladásos reakció erősségétől függően: duzzadás, feszülés, érzékenység, fájdalom, melegség érzése, az alsó végtag elszíneződése, tapintható köteg megjelenése, a láb dorsalis flexiójával kiváltott lábikrafájdalom és tachycardia egyaránt előfordulhatnak, de ezek a típusos jelek hiányozhatnak is. A tüdőembólia jellegzetes tünetegyüttese a mellhártyafájdalom, vércöpés és köhögés, amely gyakran csak órákkal vagy napokkal követi az embóliát. A tachypnoe közel 90%-ban figyelhető meg. További tünetei lehetnek a nehézlégzés, retrosternalis szorítás, nyugtalanságérzés, hiperventiláció, cyanosis és syncope vagy elesettség. A tüdőembólia olykor enyhe jelei könnyen észrevétlen maradhatnak, máskor viszont a masszív tüdőembólia következtében akut cor pulmonale, tartós hipotenzió, láz és sokk alakulnak ki.

1. táblázat | A vénás thromboembolia kockázata a thrombophiliák típusa szerint [14, 19, 20]

| Thrombophilia | Relatív kockázat, odds ratio (95% CI) |
|---|---------------------------------------|
| Faktor V Leiden homozigóta mutációja | 34,40 (9,86–120,05) |
| Faktor V Leiden heterozigóta mutációja | 8,32 (5,44–12,70) |
| Protrombingén homozigóta mutációja | 26,36 (1,24–559,29) |
| Protrombingén heterozigóta mutációja | 6,80 (2,46–18,77) |
| Protein C-deficientia | 4,76 (2,15–10,57) |
| Protein S-deficientia | 2,19 (1,48–6,00) |
| Antitrombin III-deficientia | 4,76 (2,15–10,57) |
| Metilén-tetrahidrofolát-reduktáz C677T homozigóta | 0,74 (0,22–2,48) |
| Antifoszfolipid-antitestek | 15,8 (10,9–22,8) |

2. táblázat | Egyes betegségek és a terhességnek, valamint a szülésnek azok a szövődményei, amelyek fokozzák a vénás thromboembolia kockázatát [10, 14]

| Betegségek | Relatív kockázat, odds ratio (95% CI) |
|------------------------------------|---------------------------------------|
| Szívbetegség | 7,1 (6,2–8,3) |
| Sarlósejtes anaemia | 6,7 (4,4–10,1) |
| Szisztémás lupus erythematosus | 8,7 (5,8–13,0) |
| Diabetes | 2,0 (1,4–2,7) |
| Hypertonia | 1,8 (1,4–2,3) |
| Korábbi felületen thrombophlebitis | 10,0 (1,3–7,8) |
| Szülészeti szövődmények | |
| Asszisztált reprodukció | 4,4 (2,6–7,5) |
| Többes terhesség | 1,6 (1,2–2,1) |
| Terhességi hyperemesis | 2,5 (2,0–3,2) |
| Terhességi diabetes | 4,0 (2,0–8,9) |
| Méhvérzés terhesség alatt | 2,3 (1,8–2,8) |
| Praeclampsia | 3,8 (2,8–5,1) szülés után |
| Császármetszés (tervezett) | 2,7 (1,8–4,0) |
| (sürgősségi) | 4,0 (3,0–5,3) |
| Infekció szülés után | 4,1 (2,9–5,7) |
| Szülés utáni vérzés | 1,3 (1,1–1,6) |
| Transzfúzió | 7,6 (6,2–9,4) |

A VTE egyes klasszikus jelei – mint az alsó végtag duzzadása, tachycardia, tachypnoe és nehézlégzés – az élettani terhesség előrehaladásával is kialakulhatnak. A VTE gyanúját ezért objektív diagnosztikai eljárásokkal szükséges megerősíteni. Az MVT kórismezésében az elsődleges diagnosztikai eljárás a Doppler-féle áramlásméréssel kombinált kompressziós ultrahangvizsgálat, amelynek szenzitivitása 97% és specificitása 94% proximális MVT esetén [22]. A kismencedei vénák thrombosisa viszont ezzel az eljárással nem mutatható ki biztonságosan, ezért ennek gyanúja esetén a mágneses rezonanciavizsgálat (MRI) elvégzése indokolt. Az MRI érzékenysége a térd feletti MVT kimutatására csaknem 100%. A komputertomográfia (CT) alkalmas ugyan a kismencedei thrombosis kimutatására, különösen megbízható a post partum ovarialis vénathrombosis diagnosztikájában [23], azonban magzati sugárterheléssel jár. A terhesség alatt ezért nem alkalmazzák.

Tüdőembólia klinikai gyanúja esetén első lépésként mellkas-röntgenvizsgálat, majd ventilációs-perfúziós szcintigráfia végzendő. Ha a szcintigráfia nagy valószínűséggel jelzi a tüdőembóliát, akkor az 88%-ban valóban fennáll [24]. Ha ezekben a betegekben a klinikai jelek is tüdőembóliára utalnak, akkor a szcintigráfia diagnosztikai értéke pontosnak tekinthető. A tüdőembólia diagnózisa viszont kizárható, ha a szcintigráfias lelet normális, vagy alacsony valószínűséggel utal tüdőembóliára olyan betegben, akinél csak kismértékű klinikai gyanú van tüdőembóliára. A szcintigráfia a többi – köz-

pes valószínűséggel járó – esetben nem segít a diagnózishoz. Az MRI a tüdőembóliát 90–100%-os érzékenységgel és 62–77%-os specificitással mutatja ki [25]. A helicalis CT-vizsgálat elsősorban a centrális tüdőembólia diagnózisában megbízható, de alkalmazása várandósság alatt nem terjedt el a magzati sugárterhelés kockázata miatt, bár vannak, akik a kockázat-haszon elv alapján használják [26]. A transthoracalis echokardiográfia a masszív embóliát, a jobb kamra diszfunkcióját és dilatációját mutathatja ki tüdőembólia esetén. Kiegészítő diagnosztikus eljárás lehet az EKG, a vérgázanalízis és a plazma-D-dimer-szint mérése. Vérgázanalízis kapcsán hypoxaemiát találunk, de a pCO₂ értéke nem emelkedik a hiperventiláció miatt. A D-dimer-szint thrombosis jelenlétekor általában emelkedett. A terhesség előrehaladása során azonban a D-dimer-szint élettani körülmények között is emelkedik, ezért diagnosztikai értéke korlátozott.

Antithromboticus kezelés terhességben

Az alvadásgátló kezelés elsődleges célja az, hogy megelőzzük a véralvadék továbbterjedését és embolisatióját, valamint a VTE visszatérését, ezáltal csökkentjük a végzetes kimenetelű tüdőembólia kockázatát.

Terhesség alatt az antithromboticus kezelés korábban frakcionálatlan heparinnal (továbbiakban heparin), ma már többnyire kis molekulatömegű heparinnal (LMWH) történik. Míg a heparin molekulatömege átlagosan 16 000, addig az LMWH-készítmények molekulatömege 4000 és 5500 között változik. Ennek következtében a kétféle heparinkészítmény biológiai tulajdonságai és farmakokinetikája egymástól eltérnek. A heparin félélet-tartama általában 1–2,5 óra, az LMWH-é pedig kétszerese. Az LMWH adagolása ezért a beteg számára kedvezőbb, ugyanis naponta 1-szer vagy kétszer adandó bőr alá, fix adagban, általában laboratóriumi ellenőrzés nélkül. A heparin és LMWH nem jutnak át a lepényen és nem választódnak ki a tejjellel, ezért magzati kockázatuk nincs és biztonságosak a szoptatás ideje alatt.

A heparin hatása sürgős műtét esetén gyorsan felüggeszthető protaminszulfát adásával (100 NE heparint 1 mg neutralizál). Az LMWH hatása nem teljesen függeszthető fel ilyen módon. A heparin kedvezőtlen hatása lehet a heparinindukált thrombocytopenia, a hiperszenzitivitás és az osteoporosis. Ezek LMWH-kezelés során igen ritkán fordulnak elő. Ma már a heparin helyett az LMWH alkalmazását javasolják a terhesség és a gyermekágyas időszakban [27, 28], heparinallergia esetén pedig a danaparoidkezelést.

Nincs egyetértés az LMWH várandósság alatt alkalmazandó profilaktikus dózisát illetően. Általában 100–150 NE/kg LMWH, illetve 1,0–1,5 mg/kg enoxaparin adása javasolt 24 óránként. Az adagot a terhesség előrehaladása során növelni kell, mert az anyai vértérfogat, az extracelluláris víztér, a glomerulusfiltráció je-

3. táblázat | Várandósok kockázati csoportokba sorolása és az ajánlott LMWH-dózisok [36]

| Rizikó mértéke | Kórtörténeti és laboratóriumi adatok | Ajánlott enoxaparindózis |
|----------------|---|--------------------------|
| Kis | Anamnézisben nincs thrombosis Enyhe thrombophilia igazolt | Naponta 1×40 mg |
| Közepes | Anamnézisben VTE és tartós kumarinszedés Súlyos thrombophilia áll fenn Kombinált thrombophilia áll fenn | Naponta 1×60 mg |
| Nagy | Súlyos antitrombin III-hiány áll fenn Terhességben kisebb LMWH-dózis mellett VTE alakult ki | Naponta 2×40 mg |
| Extrém nagy | Műbillentyűvel élő terhes nő Súlyos antifoszfolipid-szindróma | Naponta 2×60 mg |

lentősen megnő, továbbá a lepény heparinbontó aktivitása és a heparinnak plazmafehérjékhez történő kötődése szintén fokozódik. Egyik gyakorlat szerint a profilaktikus heparin- vagy LMWH-adagot empirikus módon emeljük a terhesség előrehaladásával [14, 29]. Másik alternatíva szerint a terhesség alatt időszakosan mérjük az anti-faktor-Xa-szintet (anti-FXa), és ennek birtokában úgy korrigáljuk az adagolást, hogy az anti-FXa 0,1–0,3 E/ml szinten legyen [28]. A thrombophilia típusa is nagyban meghatározhatja az LMWH-profilaxis adagját. Terhesség alatt nem alkalmazzuk a K-vitamin-antagonistákat antithromboticus kezelésre. Kivétel talán csak egy esetben lehet, amikor mechanikus szívbillentyű-beültetés utáni állapotban kell biztosítani az alvadégszintézist. A K-vitamin-antagonista kezelés a terhesség 6–10. hete között a vetélés és a fejlődési rendellenességek arányát, ez idő után pedig a magzati vérzés kockázatát jelentősen növeli [30, 31, 32].

A thromboembolia megelőzése terhességben

A thrombosis-kockázatot a terhesség előtt vagy legelején célszerű felmérni. Ha VTE miatt igen magas az anyai mortalitás kockázata, adott esetben nem tanácsos terhességet vállalni, illetve kiviselni [28].

VTE-n átesett nők thromboprophilaxisa várandósság alatt az alábbi szempontok figyelembevételével ajánlott [33]. Ha a kórelőzményben egyszerű, átmeneti ok miatt kialakult VTE szerepel, várandósság alatt az LMWH-profilaxis egyénileg mérlegelendő, de nem feltétlenül szükséges, viszont a gyermekágyban ajánlott [28]. Ha a korábbi VTE terhességgel, hormonális fogamzásgátlással, veleszületett thrombophiliával volt kapcsolatos, vagy oka nem volt kideríthető, az LMWH-profilaxis feltétlenül indokolt a várandósság alatt és a gyermekágyban. Ha a korábbi VTE miatt a beteg tartósan antithromboticus kezelés alatt állt, és így jött létre a fogamzás, az egész terhesség alatt indokolt a terápiás

adagú vagy egyéni mérlegelés után annál kisebb adagú LMWH-profilaxis, szülés után pedig az eredeti javallat szerint alkalmazott antithromboticus kezelést kell folytatni. Azoknak, akik a terhesség előtt K-vitamin-antagonistát szedtek, a tervezett koncepció előtt vagy a terhesség 6. hete előtt át kell állniuk az LMWH-ra.

Olyan thrombophiliás nők esetén, akik nem szenvedtek el VTE-t, egyéni kockázatfelmérés dönti el, szükséges-e gyógyszeres profilaxis a várandósság alatt. Enyhe thrombophilia esetén szoros megfigyelés vagy LMWH-profilaxis választható szülés előtt, de utána már indokolt az LMWH adása. Súlyos thrombophilia esetén mindig szükséges a profilaxis a várandósság és a gyermekágyas időszak alatt. Antifoszfolipid-antitestet hordozó nők esetén, amennyiben ezzel kapcsolatos tünetek (artériás, illetve vénás thrombosis vagy kedvezőtlen magzati kimenetelű előző terhesség) már voltak, vagy szisztémás autoimmun betegség áll fenn, az LMWH-profilaxis indokolt a várandósság és a gyermekágyas időszak alatt, és mérlegelendő a kis dózisu aszpirin kiegészítő kezelés. Akik tünetmentesen hordozzák az antifoszfolipid-antitesteket, azokban egyedileg mérlegelendő az LMWH, illetve napi 100 mg aszpirinprofilaxis alkalmazása.

Van még az LMWH-kezelésnek magzati javallata is, nevezetesen, ha a korábbi terhesség lepény által közvetített szövődmény (például ismeretlen eredetű magzatelhalás) miatt kedvezőtlenül végződött [34, 35].

Mivel nehezen meghatározható a profilaxisához szükséges LMWH adagja, célszerű lehet a thrombophiliás terheseket kockázati csoportba sorolni (3. táblázat), és ennek alapján meghatározni az optimálisnak tartott LMWH-dózist [36]. Egyedi mérlegelés szerint azonban lehet kis dózisu, köztes (a profilaktikus és a terápiás adag között elhelyezkedő) adagú és (az anti-FXa-mérés alapján) illesztett dózisu, sőt, terápiás dózisu LMWH-profilaxist is alkalmazni [28].

A körülményektől függően a terhesség folyamán bár mikor indokolt lehet az LMWH-profilaxist elkezdni. Peripartális, azaz a szülés előtt 1–2 héttel, vagy 1–2 nap-

pal elkezdett és a szülés után 5 napig folytatott profilaxis akkor lehet indokolt, ha legalább két kockázati tényező áll fenn az alábbiak közül: 35 év feletti életkor, elhízottság, alsó végtagi varicositas, dehidráció, fertőzés, illetve gyulladás, és veleszületett thrombophilafaktor. Császármetszés esetén akkor indokolt a peripartális profilaxis, ha legalább 1 kockázati tényező van jelen az alábbiak közül: veleszületett thrombophilafaktor, vajúdas alatt sürgősségi műtét, praeclampsia, és jelentős szülészeti vérzés [37].

Mechanikai szívbillentyűt viselők számára az egész terhesség alatt illesztett dóziszú LMWH-kezelés ajánlott, vagy a terhesség 13. hetéig folytatott LMWH-kezelést a szülés előtti hetekig K-vitamin-antagonista kezelésre állítjuk át. Kivételes esetben, a magzati és az anyai kockázatoknak és előnyöknek mérlegelése után, a beteg hozzájárulását követően adható az egész terhesség alatt K-vitamin-antagonista kezelés, amelyet a szülés előtt heparinnal kell helyettesíteni.

A fokozott VTE-kockázattal bíró várandósoknak ajánlott a (graduált kompressziós) thrombosisarಿಸnya viselése, még a szülés után is.

A thromboembolia kezelése terhesség és szülés alatt

A terhesség alatt a VTE kezdeti kezelése függ attól, hogy milyen mértékű az akut tüdőembólia gyanúja, van-e ellenjavallata az antithromboticus kezelésnek, és vajon tüdőembólia, MVT vagy mindkettő gyanítható-e. Azok, akik meghalnak tüdőembólia miatt, kétharmaduknál a halál az akut embóliát követő 1 órán belül következik be [38]. Éppen ezért, ha alapos gyanú van tüdőembóliára, az alvadásgátló kezelést még a diagnosztikai eljárások megkezdése előtt célszerű indítani [39]. Ha később kizárható a tüdőembólia, a kezelést felfüggesztjük. A kezelést ilyenkor egyszeri intravénás (iv.) 110–120 NE/kg heparin bevitelével és sc. 100–150 NE/kg LMWH 12 óránként történő adagolásával célszerű kezdeni. Ha a tüdőembólia a szülés után lép fel, akkor a fenti kezeléssel egyidejűleg K-vitamin-antagonista kezelést kezdünk el, és néhány napig az LMWH-adagolást átfedően folytatjuk, amíg a kívánatos INR nem áll be [39, 40].

Ha mérsékelt fokú klinikai gyanú áll fenn tüdőembóliára, akkor betegenként eldöntendő, hogy adunk-e LMWH-kezelést az objektív diagnózis előtt. Ha fennáll a klinikai gyanú a tüdőembóliára, de ellenjavallata van az alvadásgátló kezelésnek (például aktív vérzés), akkor az objektív diagnózis sürgetése mellett mérlegeljük a venacava-szűrő felhelyezésének szükségességét. A tüdőembóliás beteg szükség szerint oxigénadást, cardiovascularis támogatást és fájdalomcsillapítást is igényelhet.

Ha MVT-t kórismézünk és nincs klinikai gyanú akut tüdőembóliára, akkor a kezeléssel megvárhatjuk az objektív diagnózis felállítását, ha az ésszerű időn belül

elkészül [41]. Kezelésére általában 100–150 NE/kg LMWH-t adunk 12 óránként. A dózist illetően azonban hasznos lehet figyelemmel lenni az LMWH gyártójának előírására, illetve a kezelés hatására kialakult anti-FXa-szintre. A kezelést az egész terhesség alatt és a gyermekágyban is folytatjuk. A terhesség előrehaladása során célszerű időszakosan ellenőrizni az anti-FXa-szintet a dózis illesztése végett [28, 41], vagy empirikus alapon fokozatosan emeljük az LMWH adagját [37]. Megjegyzendő, hogy korábban más kezelési formák is léteztek heparin alkalmazásával, például 12 óránként sc. alkalmazott 17 500 NE formájában PTI-ellenőrzés mellett [42].

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve szerint a várandós nőt, amennyiben igazoltan VTE lép fel vagy annak alapos gyanúja áll fenn, terápiás dóziszú LMWH-kezelésben kell részesíteni a terhesség egész időtartama alatt, illetve a szülést követően legalább 6 hétig. Ilyenkor az LMWH beadását követő 3–4 óra múlva 0,5–1,2 NE/ml anti-FXa-szint alakul ki [26]. A terápiás dóziszú kezelés 1–2 hét után, amikor már a klinikai jelek és tünetek többnyire megszűntek, egyénre szabott módon, a kezdeti dózis 75%-ára csökkenthető és ez folytatandó az egész terhesség alatt. A kezelést a szülés napján szüneteltetjük [33]. Olyan gyakorlat is van, amely szerint a teljes dóziszú LMWH-t egy hétig alkalmazzák, majd felezik a dózist és a terhesség további időszakában ezt folytatják [18]. A legtöbb nőnél, aki normális testsúlytartományban van és veseműködése nem beszűkült, a kezelés laboratóriumi nyomon követése nem szükséges [39].

A tüdőembólia ismétlődése a vena cava inferiorba helyezett szűrővel megelőzhető. A szűrő átmeneti felhelyezése akkor indokolt terhesség alatt és a gyermekágyban, ha az alvadásgátló kezelés ellenjavallt aktív vérzés miatt, ha a szokványos alvadásgátló kezelés ellenére új tüdőembólia alakult ki, ha az antithromboticus kezelés vérzésem szövődménye lép fel, és ha a tüdővéredények már sérültek [43].

Thrombolyticus kezelést várandósság alatt csak ritkán végeznek a magas vérzéskockázat miatt. Életveszélyes akut tüdőembólia esetén vagy az alsó végtag megmentése céljából azonban alkalmazása mérlegelendő az anyai és magzati mortalitást is figyelembe véve [44]. Ilyenkor rekombináns szöveti plazminogénaktivátor adása indokolt 100 mg/2 óra dózisban [45].

Antitrombin-III-deficienciához kötődő VTE esetén célszerű az LMWH-kezelést kiegészíteni antitrombin bevitelével.

A vérzés kockázatának csökkentése érdekében az LMWH-kezelést 12–24 órával a szülés előtt célszerű felfüggeszteni, ha a szülés ideje megbecsülhető. Spinalis anesztézia akkor alkalmazható, ha a profilaktikus LMWH-kezelés utolsó adagja óta 12 óra, vagy a terápiás LMWH utolsó adagja óta 24 óra telt el [46]. Ezáltal elkerülhető a neuraxialis anesztézia okozta spinalis vérömleny kockázata.

Miután kiszámíthatatlan az, mikor indul meg a szülés, illetve mikor válhat sürgőssé császármetszés, a terhesség 36. hete után, illetve a várt szülés előtt 1–2 héttel a terápiás LMWH-kezelésről, egyik alternatíva szerint, hasznos lehet áttérni teljes adagú (például 12 óránként adott 17 500 NE) sc. heparin adására. Ilyenkor a fájások megindulásakor a következő adag heparin nem kerül bevitelre, vagy 12 óránként adott 5000 NE kezelésre térünk át, vagy a heparinkezelést leállítjuk, ha a szülés 6–8 órán belül valószínűsíthető [39]. Ha császármetszés válik szükségessé, akkor a heparin, illetve LMWH hatását protaminszulfát adásával visszafordítjuk. Praktikusabb alternatíva lehet azonban az, amikor a terápiás LMWH-kezelés kapcsán a következő 12 órában adandó LMWH-t kihagyjuk a vajúdas kezdetekor, ezáltal a szülés profilaktikus LMWH-adag mellett fog zajlani. Saját megfigyelésünk szerint ilyenkor sem nő meg a vérzés kockázata szülés, illetve császármetszés során. Ha mégis vérzés jelentkezne, akkor az LMWH hatását protaminszulfát adásával csökkentjük.

Ha nagy kockázata van a visszatérő VTE-nek, akkor az LMWH-adagolásról lehet áttérni az iv. heparin adására, amelyet a szülés előtt csak 4–6 órával függesztünk fel [28]. További alternatíva lehet a teljes antithromboticus kezelés folytatása a szülés alatt. Ilyenkor fokozott vérvesztés kockázata állhat fenn, de ha a szülés után a méh összehúzódása kielégítő mértékű, jelentős vérvesztés nem alakul ki [39, 47]. Ha mégis kialakul, a protaminszulfátot is alkalmazzuk.

VTE kezelése a szülés után

Születést követően a VTE kockázta megnő, ezért egyedi mérlegelés tárgyát képezi az, hogy a kezelést a szülés után 2–6 vagy 12 óra múlva, illetve császármetszés után 6–12 vagy 24 óra múlva kezdjük újra [37, 41] 12 óránként adott LMWH-val. Ha nagy thrombosiskockázat áll fenn, az LMWH-adagot a terápiás tartományba (0,5–1,0 NE/ml anti-FXa) illeszthetjük. Regionális anesztézia alkalmazása után 24 órát kell várnunk a teljes dózisú antithromboticus kezelés újraindításával [46].

Szülés után a kezelést felválthatjuk K-vitamin-antagonista adásával. Ilyenkor az LMWH-t néhány napig együtt, átfedően adagoljuk a K-vitamin-antagonistával addig, amíg az eléri a terápiás hatékonyságát. A kezelést 6–12 hétig célszerű folytatni, ha a thrombosiskockázati tényező csak átmeneti volt a terhesség alatt [26]. Állandó thrombosiskockázat esetén viszont hosszú távú kezelés indokolt [48].

Irodalom

- [1] *Atrash, H. K., Rowley, D., Hogue, C. J. R.*: Maternal and perinatal mortality. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 1992, 4, 61–71.
- [2] *Wessler, S.*: Medical management of venous thrombosis. *Annu. Rev. Med.*, 1976, 27, 313–319.
- [3] *Villasanta, U.*: Thromboembolic disease in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1965, 93, 142–160.

- [4] *James, A. H., Tapson, V. F., Goldhaber, S. Z.*: Thrombosis during pregnancy and the postpartum period. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2005, 193, 216–219.
- [5] *Ray, J., Chan, W. S.*: Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: A meta-analysis of the period of risk and the leg of presentation. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 1999, 54, 169–175.
- [6] *Heit, J. A., Kobbervig, C. E., James, A. H. és mtsai.*: Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: A 30-year population-based study. *Ann. Intern. Med.*, 2005, 143, 697–706.
- [7] *Pomp, E. R., Lenselink, A. M., Rosendaal, F. R. és mtsai.*: Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: Risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J. Thromb. Haemost.*, 2008, 6, 632–637.
- [8] *Andersen, B. S., Steffensen, F. H., Sorensen, H. T. és mtsai.*: The cumulative incidence of venous thromboembolism during pregnancy and puerperium – An 11 year Danish population-based study of 63,300 pregnancies. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1998, 77, 170–173.
- [9] *Simpson, E. L., Lawrenson, R. A., Nightingale, A. L. és mtsai.*: Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 2001, 108, 56–60.
- [10] *Jacobsen, A. F., Skjeldestad, F. E., Sandset, P. M.*: Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium – a register-based case-control study. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2008, 198, 233–237.
- [11] *James, A. H., Grotegut, C. A., Brancazio, L. R. és mtsai.*: Thromboembolism in pregnancy: recurrence and its prevention. *Semin. Perinatol.*, 2007, 31, 167–175.
- [12] *Brenne, K. A.*: Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.*, 2003, 16, 153–168.
- [13] *Macklon, N. S., Greer, I. A., Bowman, A. W.*: An ultrasound study of gestational and postural changes in the deep venous system of the leg in pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1997, 104, 191–197.
- [14] *James, A. H.*: Pregnancy-associated thrombosis. *Hematology, American Society of Hematology Education Program Book*, 2009, 2, 277–285.
- [15] *De Stefano, V., Martinelli, I., Rossi, E. és mtsai.*: The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis. *Br. J. Haematol.*, 2006, 135, 386–391.
- [16] *Pabinber, I., Grafenhofer, H., Kaider, A. és mtsai.*: Risk of pregnancy-associated recurrent venous thromboembolism in women with a history of venous thrombosis. *J. Thromb. Haemost.*, 2005, 3, 949–954.
- [17] *Brill-Edwards, P., Ginsberg, J. S., Gent, M. és mtsai.*: Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. Recurrence of clot in this pregnancy study group. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 343, 1439–1444.
- [18] *Boda Z.*: Terhesség, thrombophilia, thromboemboliaprofylaxis. In: *Thrombosis és vérzékenység*. Ed.: Boda Z. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2006, 341–351.
- [19] *Robertson, L., Wu, O., Langhorne, P. és mtsai.*: Thrombophilia in pregnancy: A systemic review. *Br. J. Haematol.*, 2006, 132, 171–196.
- [20] *James, A. H., Jamison, M. G., Brancazio, L. R. és mtsai.*: Venous thromboembolism during pregnancy and postpartum period: Incidence, risk factors, and mortality. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2006, 194, 1311.
- [21] *Rao, A. K., Chitkara, U., Milki, A. A.*: Subclavian vein thrombosis following IVF and ovarian hyperstimulation: a case report. *Hum. Reprod.*, 2005, 20, 3307–3312.
- [22] *Keavon, C., Julian, J. A., Newman, T. E. és mtsai.*: Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis: McMaster diagnostic imaging practice guidelines initiative. *Ann. Intern. Med.*, 1998, 128, 663–677.

- [23] *Pajor A.*: Postpartum ovarialis vénathrombosis. In: *Thrombosis és vérzékenység*. Ed.: Boda Z., Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2006, 339–340.
- [24] The PIOPE Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. *JAMA*, 1990, 263, 2753–2759.
- [25] *Matsumoto, A. H., Tegtmeyer, C. J.*: Contemporary diagnostic approaches to acute pulmonary emboli. *Radiol. Clin. North Am.*, 1995, 33, 167–183.
- [26] *Bates, S. M., Ginsberg, J. S.*: How we manage venous thromboembolism during pregnancy. *Blood*, 2002, 100, 3470–3478.
- [27] *Greer, I. A., Nelson-Piercy, C.*: Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systemic review of safety and efficacy. *Blood*, 2005, 106, 401–407.
- [28] *Bates, S. M., Greer, I. A., Pabinger, I. és mtsai*: Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 2008, 133, 844S–886S.
- [29] *Dahlman, T. C., Helligren, M. S., Blomback, M.*: Thrombosis prophylaxis in pregnancy with use of subcutaneous heparin adjusted by monitoring heparin concentrations in plasma. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1989, 161, 420–425
- [30] *Barbour, L. A.*: Current concepts of anticoagulant therapy in pregnancy. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.*, 1997, 24, 499–521.
- [31] *Cotrufó, M., De Feo, M., De Santo, L. S. és mtsai*: Risk of warfarin during pregnancy with mechanical valve prosthesis. *Obstet. Gynecol.*, 2002, 99, 35–40.
- [32] *Vitale, N., De Feo, M., De Santo, L. A. és mtsai*: Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1999, 33, 1637–1641.
- [33] *Pfliegler G.*: A thromboemboliák kockázatának csökkentése és kezelése. Az Egészségügyi Minisztérium Szakmai Irányelve. 2010, Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság, 6.8 pont, 40–44.
- [34] *Pajor A.*: Szülészeti szövődmények és a veleszületett thrombophilia kapcsolata. In: *Thrombosis és vérzékenység*. Ed.: Boda Z. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2006, 325–330.
- [35] *Rey, E., Garneau, P., David, M. és mtsai*: Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. *J. Thromb. Haemost.*, 2009, 7, 58–64.
- [36] *Boda Z.*: Thrombosisprofilaxis a szülészeti és nőgyógyászati gyakorlatban. In: *Vérzékenység és thromboembolia a szülészeti és nőgyógyászati gyakorlatban*. Ed.: Rákóczi I. Oriold és Társai Kiadó, Budapest, 2010, 143–156.
- [37] *Pajor A.*: Hogyan kezeljük a thrombophiliát a terhesség alatt? *LAM*, 2008, 18, 383–386.
- [38] *McCowan, T. G., Eidd, J. F., Ferris, E. J.*: Interventions in pulmonary embolism. *J. Thorac. Imaging*, 1989, 4, 67–70.
- [39] *Haywood, B., Hiatt, A. K.*: Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: diagnosis, complications, and management. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 2010, 53, 345–359.
- [40] *Pajor A.*: A vénás thromboemboliák diagnózisa és kezelése terhességben. In: *Vérzékenység és thromboembolia a szülészeti és nőgyógyászati gyakorlatban*. Ed.: Rákóczi I. Oriold és Társai Kiadó, Budapest, 2010, 99–117.
- [41] *Schwartz, D. R., Malhotra, A., Weinberger, S. E.*: Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: treatment. UpToDate. www.uptodate.com 2011.
- [42] *Togliola, M. R., Weg, J. G.*: Venous thromboembolism during pregnancy. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 335, 108–114.
- [43] *Zwaan, M., Lorch, H., Kulke, C. és mtsai*: Clinical experience with temporary vena cava filters. *J. Vasc. Interv. Radiol.*, 1998, 9, 594–601.
- [44] *Turrentine, M. A., Braems, G., Ramirez, M. M.*: Use of thrombolytics for the treatment of thromboembolic disease during pregnancy. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 1995, 50, 534–541.
- [45] *Abearn, G. S., Hadjilias, D., Govert, J. A. és mtsai*: Massive pulmonary embolism during pregnancy successfully treated with recombinant plasminogen activator. *Arch. Int. Med.*, 2002, 162, 1221–1227.
- [46] *Horlocker, T. T., Wedel, D. J., Benzon, H. G. és mtsai*: Regional anaesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuroaxial Anesthesia and Anticoagulation). *Reg. Anesth. Pain Med.*, 2003, 28, 172–197.
- [47] *Dulitzki, M., Pauzner, R., Langevitz, P. és mtsai*: Low-molecular-weight heparin during pregnancy and delivery: preliminary experience with 41 pregnancies. *Obstet. Gynecol.*, 1996, 87, 380–383.
- [48] *Schulman, S., Rhedin, A. S., Lindmarker, P. és mtsai*: A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 332, 1661–1665.

(Pajor Attila dr.,
Budapest, Üllői út 78/A, 1082
e-mail: pajor@noi2.sote.hu)

XIII. Gyulai Endokrin Szimpózium

Gyula, 2011. június 24. (péntek)

A részletes program megtekinthető a Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere

Társaság honlapján – www.endokrinologia.hu