

Antitrombotické zajištění žen v průběhu těhotenství, kolem porodu a v šestinedělí

Antithrombotic prophylaxis for women in pregnancy, childbirth and the postpartum period

Společné stanovisko

České společnosti pro trombózu a hemostázu ČLS JEP

České angiologické společnosti ČLS JEP

České hematologické společnosti ČLS JEP

České gynekologické a porodnické společnosti ČLS JEP

České internistické společnosti ČLS JEP

Společnosti lékařské genetiky a genomiky ČLS JEP

Drbohlavová E.^{1A}, Gumulec J.^{2A}, Buliková A.^{3A}, Dulíček P.^{4A}, Hirmerová J.^{5A,B}, Malý R.^{6A,B}, Václavík J.^{7C}, Kessler P.^{8D}, Kacerošský M.^{9E}, Macek M.^{10F}, Calda P.^{11F}

¹ Oddělení klinické hematologie Krajské nemocnice Liberec a.s.

² Klinika hematologické LF OU a FN Ostrava

³ Oddělení klinické hematologie, LF MU a FN Brno

⁴ IV. interní hematologická klinika FN Hradec Králové

⁵ II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

⁶ I. interní kardiologická klinika FN Hradec Králové

⁷ Interní a kardiologická klinika FN Ostrava

⁸ Oddělení hematologie a transfuziologie, Nemocnice Pelhřimov

⁹ Perinatologické centrum intenzivní péče Krajské zdravotní – Nemocnice Most

¹⁰ Ústav biologie a lékařské genetiky, 2. LF UK a FN Motol

¹¹ Klinika gynekologie, porodnictví a neonatologie 1. LF UK a VFN v Praze

^A Česká společnost pro trombózu a hemostázu ČLS JEP

^B Česká angiologická společnost ČLS JEP

^C Česká internistická společnost ČLS JEP

^D Česká hematologická společnost ČLS JEP

^E Česká gynekologická a porodnická společnost ČLS JEP

^F Společnost lékařské genetiky a genomiky ČLS JEP

SOUHRN: V mezioborovém stanovisku šesti odborných společností jsou shrnuta pravidla antitrombotické profylaxe u žen v průběhu těhotenství, porodu a šestinedělí. Právě toto období je u žen rizikové z hlediska rizika tromboembolické nemoci, která významně ovlivňuje mateřskou mortalitu a morbiditu. Text navazuje na starší u nás publikovaná doporučení (M. Penka, T. Binder, P. Dulíček. Antitrombotické zajištění těhotných podle rizika tromboembolické nemoci (TEN) – doporučený postup. Ceska Gynekol 2013; 78 (Suppl): 34–36 a konsenzuální stanovisko sekce ČGPS ČLS JEP Antitrombotické zajištění žen v průběhu těhotenství, za porodu a v šestinedělí: část B – lůžková péče. Sběrka doporučených postupů č. 3/2022) a je doplněn o recentní informace vycházející z etablovaných mezinárodních doporučení. Cílem doporučení je standardizace a koordinace péče všemi zainteresovanými odborníky. Pro přehlednost je text rozdělen do krátkých odstavců, tabulek a grafů.

KLÍČOVÁ SLOVA: žilní tromboembolismus – rizikové faktory – trombofilie – antitrombotika

SUMMARY: An interdisciplinary opinion of six professional societies summarizes the rules of antithrombotic prophylaxis in women during pregnancy, childbirth and the puerperium. This is the period when women are at risk of thromboembolic disease, which significantly affects maternal mortality and morbidity. The text follows earlier published recommendations (M. Penka, T. Binder, P. Dulíček. Antithrombotic measures of pregnant women according to the risk of thromboembolic disease (TEN) – recommended guideline. Ceska Gynekol 2013; 78 (Suppl): 34–36 and the consensus statement of the Sections of the CGSC of the Czech Medical Association of J. E. Purkyně Antithrombotic management of women during pregnancy, delivery and postpartum: part B – inpatient care. Collection of recommended practices 3/2022) and is supplemented with recent information based on established international recommendations. The aim of the recommendations is to standardise and coordinate care by all professionals involved. For clarity, the text is divided into short paragraphs, tables and graphs.

KEY WORDS: venous thromboembolism – risk factors – thrombophilia – antithrombotic drugs

ÚVOD

U jedné až dvou těhotných žen z 1 000 se během těhotenství nebo po porodu vyskytne venózní tromboembolismus (VTE). Plicní embolie je hlavní příčinou mateřské úmrtnosti a hluboká žilní trombóza vede k mateřské morbiditě, přičemž posttrombotický syndrom může snížit kvalitu života ženy na celý život. Doporučení založené na důkazech zpravidla vycházejí z doporučení pro netěhotné ženy, a proto nejsou dostatečně silná. Detailní informace lze dohledat v uvedených publikacích [1–14].

A) RIZIKOVÉ FAKTORY VTE V TĚHOTENSTVÍ (TAB. 1)

• **VTE v osobní anamnéze či rodinné anamnéze.** V osobní anamnéze se ptáme i na prodělanou trombózu povrchových žil – povrchovou tromboflebitidu. Stran pozitivní rodinné anamnézy posuzujeme I. linii příbuzných a ptáme se, za jakých okolností VTE a v kolika letech věku vznikla. Pokud gravidní žena již VTE prodělala, pak je riziko idiopatické a hormonálně dependentní VTE významně vyšší než u provokované a hormonálně nezávislé VTE.

• Trombofilie, které rozlišujeme na:

- **Vysoce rizikové trombofilie:** FV Leiden homozygot, FII protrombin homozygot, kombinovaný trombofilní stav heterozygot FV Leiden a FII protrombin, deficit proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu, antifosfolipidový syndrom (APS) jasně naplňující diagnostická kritéria.
- **V rámci APS** pak mezi nejrizikovější patří: průkaz lupus antikoagulant, středně vysoký a vysoký titr antifosfolipidových protilátek či jejich kombinace, APS provázející systémový lupus erythematosus.
- **Nízce rizikové trombofilie:** FV Leiden heterozygot, FII protrombin heterozygot.

B) AMBULANTNÍ PÉČE O TĚHOTNOU ŽENU

Indikace k odeslání těhotné ženy registrujícím gynekologem k lékaři s odborností „hematologie – 202“ nebo „angiologie – 102“ nebo „vnitřní lékařství – interna – 101“ nebo „kardiologie – 107“

- VTE v osobní anamnéze (102,101,107)
- Vysoce riziková trombofilie (202)

- VTE v osobní anamnéze a prokázaná trombofilie (202).
- Myeloproliferativní onemocnění, syndromy s trombohemoragickým rizikem či jiné hematologické onemocnění (202)
- Náhrada srdeční chlopně (107)

Podrobnější popis sledování těhotné ženy lékařem s odborností „hematologie – 202“ nebo „angiologie – 102“ nebo „vnitřní lékařství – interna – 101“ nebo „kardiologie – 107“

Graficky znázorněno v příloze (schéma 1).

- U žen s jednou epizodou VTE spojenou s přechodnou vyvolávající příčinou, nesouvisející s jiným těhotenstvím či s užíváním HAK, nejsou-li přidatné rizikové faktory – sledování během těhotenství, postpartální profylaxe na 6 týdnů [3,4,7,8] (102,101,107).
- Byla-li příčina VTE HAK či samotné těhotenství či vznikla idiopaticky, pak profylaktická dávka nízkomolekulárního heparinu (LMWH) od začátku gravidity do konce šestinedělí; posuzujeme individuálně dle dalších rizikových faktorů, zahájení lze posunout

Tab. 1. Rizikové faktory VTE během gravidity

Preexistující rizikové faktory aOR (95 % CI)	Faktory spojené s graviditou aOR (95 % CI)	Přechodné rizikové faktory aOR (95 % CI)
předchozí VTE 24,8 (17,1–36)	vícečetné těhotenství 2,7 (1,6–4,5)	IVF 2,7 (2,1–3,6)
RA VTE 2,2 (1,9–2,6)	nárůst hmotnosti více než 21 kg 3,1 (1,8–5,3)	OHSS 87,3 (54,1–140,8)
obezita s BMI nad 30 kg/m ² 4,4 (3,4–5,7)	preeklampsie 3,1 (1,8–5,3)	upoutání na lůžko před porodem déle než týden + BMI před porodem nad 25 kg/m ² 62,3 (11,5–337)
věk nad 35 let 1,5 (1,1–2,2)	mrtvě narozené dítě 6,2 (2,8–14,1)	upoutání na lůžko před porodem déle než týden + BMI před porodem pod 25 kg/m ² 7,7 (3,2–19)
anémie 2,6 (2,2–2,9)	předčasný porod před 37 g.t. 2,7 (2–6,6)	
varixy 2,69 (1,53–4,7)	císařský řez 2,1 (1,8–2,4)	
	peripartální krvácení 4,1 (2,9–5,7)	
	transfuze 7,6 (6,2–9,4)	

BMI – body mass index; CI – interval spolehlivosti; VTE – venózní tromboembolismus

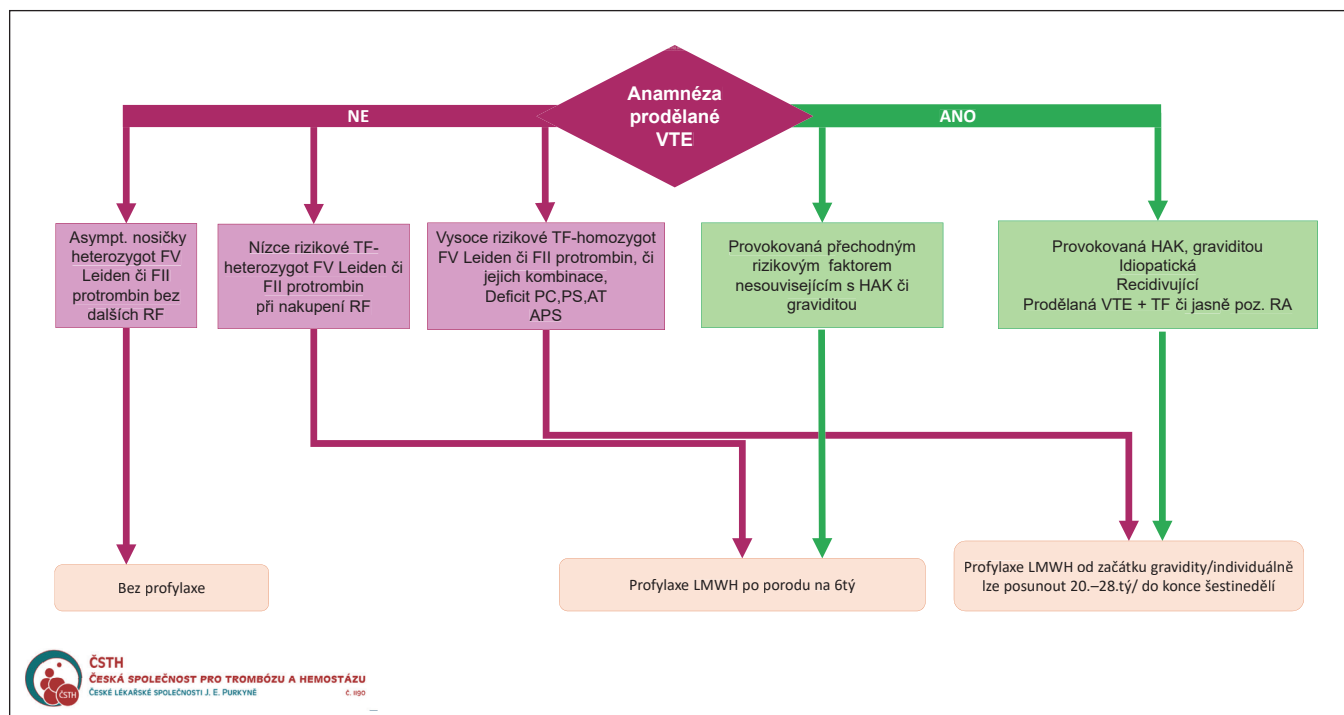


Schéma 1. Vývoj vybraných laboratorních parametrů v čase – období 2014–2019.

HAK – hormonální antikoncepce; LMWH – nízkomolekulární heparin; VTE – venózní tromboembolismus

mezi 20.–28. týden gravidity [3,4,7,8] (102,101,107).

c) U žen s jednou epizodou VTE a prokázanou trombofilií či jasně pozitivní RA VTE bez dlouhodobé antikoagulace – profylaktická dávka LMWH od začátku gravidity do konce šestinedělí, posuzujeme individuálně dle dalších rizikových faktorů, zahájení lze posunout mezi 20.–28. týden gravidity [3,4,7,8] (202,102,101,107).

d) U asymptomatických nosiček nízké rizikové trombofilní mutace není doporučováno zajištění během gravidity ani po porodu, ale vždy ho zvažujeme při nakupení dalších rizikových faktorů či pozitivní rodinné anamnéze [4,7,8] (202).

e) U asymptomatických nosiček vysoce rizikové trombofilní mutace je zahajována profylaxe od začátku gravidity do konce šestinedělí [3,4,7,8] (202).

f) U žen se zavedenou dlouhodobou antikoagulační léčbou záleží na indikaci, pro kterou ji užívají – sleduje indikující lékař [2,7,12].

- Terapeutická nebo intermediární dávka v šestinedělí LMWH (podle in-

dikace antikoagulace) po celou dobu těhotenství.

- šestinedělí LMWH, pak převod zpět na antikoagulační léčbu, kterou žena používala před graviditou s respektem k omezením po dobu kojení.
- g) Ženy s osobní anamnézou arteriální trombózy užívající profylakticky kyselinu acetylsalicylovou mají v léčbě pokračovat během gravidity až do 36. gestačního týdne gravidity. Léčba je znovuzahájena po porodu, pokud splňují indikace k peripartálnímu zajištění LMWH, pak překleneme obvykle standardní profylaktickou dávku [1] (202).
- h) U žen s deficitem antitrombinu a VTE v osobní anamnéze nebo bez VTE v osobní anamnéze s kombinací rizikových faktorů je v situacích s vystupňovaným rizikem VTE (např. kolem operace, ovariální hyperstimulační syndrom, nebo kolem porodu a postpartálně) vedle adekvátní dávky LMWH doporučována substituce antitrombinu [1,3] (202).
- i) U žen s komplikacemi v graviditě (opakované časně či pozdní ztráty plodu,

preeklampsie, HELLP syndrom, fetální růstová restrikce, abrupce placenty) není indikován trombofilní screening vyjma antifosfolipidového syndromu, dle dostupných studií podávání LMWH či kyseliny acetylsalicylové nezvyšuje počet narozených dětí ať už s, či bez průkazu trombofilie (ALIFE2 study) [1,5] (202).

C) PÉČE O TĚHOTNOU ŽENU V LŮŽKOVÉM ZAŘÍZENÍ

Antepartální preventivní opatření

- Hodnocení rizika VTE by mělo být provedeno u každé těhotné ženy při přijetí k hospitalizaci.
- Preventivní opatření by měla být vysvětlena, doporučen je záznam v dokumentaci.
- Ke stanovení rizika VTE je možné použít skórovací systém (tab. 2).

Peripartální a postpartální preventivní opatření

- Stanovení rizika VTE by mělo být provedeno u každé těhotné ženy při přijetí k porodu a následně po porodu.

Tab. 2. Skórovací systém.

Antitrombotické zajištění žen v průběhu těhotenství, za porodu a v šestinedělí

Těhotenství se zvýšeným rizikem rozvoje žilního trombembolismu (VTE) u těhotné ženy

– CHECK-LIST (skórovací systém)

Preexistující rizikové faktory	skóre	hospitalizace
VTE v anamnéze (s výjimkou jedné VTE po velké operaci)	4	
VTE v anamnéze po velké operaci	3	
Závažný trombofilní stav *	3	
Komorbidity (zhoubný nádor, srdeční selhání, systémový lupus, diabetes mellitus I. typu s nefropatií, nefrotický syndrom, zánětlivé střevní onemocnění, zánětlivé polyartropatie)	3	
Obezita před těhotenstvím (BMI ≥ 40)	2	
Obezita před těhotenstvím (BMI ≥ 30 ale < 40)	1	
Rodinná anamnéza VTE (rodiče, sourozenci, děti)	1	
Nezávažný trombofilní stav (bez anamnézy VTE) **	1	
Věk > 35 let	1	
Porody ≥ 3	1	
Kouření	1	
Rozsáhlé varixy na dolních končetinách a/nebo vulvě	1	

Přechodné rizikové faktory (v současném těhotenství)

OHSS (hodnotit pouze v I. trimestru)	4	
Operace v těhotenství a šestinedělí (vyjma sutury hráze/episiotomie)	3	
Hypereméza	3	
Současná systémová infekce vyžadující intravenózní léčbu antibiotiky	1	
Imobilizace, dehydratace	1	

Porodnické rizikové faktory (v současném těhotenství)

Císařský řez v průběhu porodu	2	
Elektivní císařský řez	1	
Preeklampsie/eklampsie	1	
Vícečetné těhotenství	1	
Vaginální extrakční operace (VEX, Forceps)	1	
Protrahovaný porod (> 24 hodin)	1	
Postpartální hemoragie (> 1 litr nebo podání transfuze)	1	
Předčasný porod (před týdnem těhotenství 37+0)	1	
Nitroděložní úmrtí plodu	1	

Skóre celkem

Peri-postpartální skóre ≥ 2 : profylaxe LMWH na 5–7 dní po porodu.**Lůžková péče v těhotenství nebo šestinedělí:** zvažít profylaxi LMWH.

* homozygotní varianta mutace FV Leiden, homozygotní varianta mutace FII protrombinu, nebo kombinace jejich heterozygotních variant, dále deficit Antitrombinu, Proteinu C, Proteinu 5 a Antifosfolipidový syndrom

** heterozygotní varianta mutace FV Leiden, heterozygotní varianta mutace FII protrombinu

Upraveno podle: RCOG Green-top Guideline No. 37a – Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium, April 2015.

- Preventivní opatření by měla být vysvětlena, doporučen je záznam v dokumentaci.
- Ke stanovení rizika VTE je možné použít skórovací systém (tab. 2).
- Profylaxe LMWH by měla být zahájena cca 4–6 h po spontánním porodu či 6–12 h po porodu císařským řezem a trvat minimálně 5–7 dnů po porodu.
- Postpartální profylaxe LMWH by měla být řízena pracovištěm s odborností „hematologie – 202“ nebo „vnitřní lékařství – interna – 101“ nebo „angiologie – 102“ nebo „kardiologie – 107“ u žen s:
 - VTE v osobní anamnéze (102,101,107);
 - vysoce rizikovou trombofilií (202).

D) PROFYLAXE A TERAPIE VTE BĚHEM GRAVIDITY

Profylaxe VTE během gravidity

- Preferenčně jsou v profylaxi VTE během gravidity podávány LMWH (fondaparinux je alternativa při kontraindikaci LMWH), u žen s antifosfolipidovým syndromem v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou.
- Před nasazením terapie LMWH je potřeba zhodnotit riziko hemoragických komplikací tromboprophylaxe.

Léčba VTE během gravidity

- Terapeutické dávky LMWH (v případě krvácení lze snížit na intermediární dávku LMWH, pokud je nutné úplné vynechání dávky, je potřeba zvážit ve spolupráci s intervenčním radiologem a/nebo angiologem zavedení kavalního filtru).
- Po porodu pokračovat v antikoagulační léčbě po dobu šestinedělí a kojení (minimální celková délka 3 měsíce, individuálně déle).
- Zavedení kavalního filtru je indikováno, pokud VTE (akutní proximální hluboká žilní trombóza nebo akutní plicní embolie) vznikne v intervalu 2–3 týdnů do plánovaného termínu porodu, avšak k těhotným přistupujeme individuálně po domluvě s intervenčním radiologem a angiologem, důležité je včasné vynětí filtru do 14–21 dní po

porodu, ideálně ještě za pobytu matky v nemocnici.

Poznámka: Intermediární dávka LMWH odpovídá poloviční terapeutické dávce vypočtené podle tělesné hmotnosti.

E) LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY K PROFYLAXI A TERAPII VTE

LMWH

- Nepřechází placentární bariéru a jejich podání je v průběhu těhotenství bezpečné.
- Riziko rozvoje osteopenie je nízké.
- Lze je podávat v šestinedělí a během kojení.
- Účinnost podávané dávky LMWH lze laboratorně posoudit podle výše dosažené inhibice faktoru Xa v plazmě ženy s odběrem krve po uplynutí 2–4h intervalu od jeho subkutánní aplikace (obecně však monitorace není vyžadována).
- Profylaktické dávky jednotlivých LMWH jsou uvedeny v souhrnu údajů o léčivém přípravku (SPC).
- Podání LMWH je kontraindikované u těhotných žen s:
 - heparinem indukovanou trombocytopenií v anamnéze nebo jako komplikací v průběhu aktuální léčby LMWH.
 - s předchozí nebo recentní alergickou reakcí na LMWH.
 - s vysokým rizikem peripartálního krvácení nebo s krvácivou poruchou hemostázy či při podezření na nitrobršňí krvácení, vždy po pečlivém vyhodnocení stupně rizika trombózy a rizika krvácení (doporučena je adekvátní konzultace s daným specialistou). U těchto žen je doporučení užití alternativních antitrombotických prostředků jako kompresní punčochy, intermitentní pneumatická komprese apod.

Kyselina acetylsalicylová

- Podává se u těhotných žen s antifosfolipidovými protilátkami, s tepennou okluzivní chorobou, nebo se zvýšeným rizikem preeklampsie.

- Denní dávka je 100 mg/den nebo 150 mg/den při prevenci preeklampsie.
- Lze užívat prekoncepčně a během gravidity.
- Vysazuje se v 36. týdnu pro zvýšené riziko peripartálního krvácení.

Warfarin

- Je v těhotenství kontraindikován.
- Výjimku tvoří těhotné ženy s umělými chlopněmi, kdy lze warfarin podat mezi 12.–36. týdnem gravidity (před 12. týdnem je zvýšené riziko kumarinové embryopatie a po 36. týdnu riziko retroplacentárního krvácení a nitrolebního krvácení u dítěte během porodu).
- Léčbu warfarinem je nutné vysadit nejpozději do 6. týdne gravidity. Pokud se gravidita zjistí později, je nezbytné vyšetření lékařem s odborností „208 – lékařská genetika“.
- Nepřechází do mateřského mléka, jeho podávání nepředstavuje kontraindikaci kojení.

Přímá perorální antikoagulancia jsou u těhotných a kojících žen kontraindikována

- Inhibitory faktoru Xa apixaban (Eliquis), edoxaban (Lixiana) a rivaroxaban (Xarelto) a přímý inhibitor trombinu dabigatran etexilate (Pradaxa).

Kompresní punčochy

- V prevenci VTE v graviditě lze užít též kompresní punčochy (nejlépe ve spolupráci s angiologem):
 - samostatně u žen neindikovaných k farmakologické profylaxi LMWH či s kontraindikací LMWH;
 - v kombinaci s LMWH u žen s vyšším rizikem VTE.

Literatura

1. Gumulec J, Dulíček P, Bulíková A et al. Doporučený postup stratifikace rizika trombózy a cílené tromboprophylaxe u žen podstupujících asistovanou reprodukci. Transfuzie Hematol dnes 2023;29(1):51–59. doi: 10.48095/cctahd-2023prolekare.cz1.
2. Middeldorp S, Ganzevoort W. How I treat venous thromboembolism in pregnancy. Blood 2020;136(19):2133–2142. doi: 10.1182/blood.2019000963.

3. Lamont MC, McDermott C, Thomson AJ, Greer IA. United Kingdom recommendations for obstetric venous thromboembolism prophylaxis: Evidence and rationale. *Semin Perinatol* 2019;43(4):222–228. doi: 10.1053/j.semperi.2019.03.008.
4. Middeldorp S, Naue C, Köhler C. Thrombophilia, thrombosis and thromboprophylaxis in pregnancy: for what and in whom? *Hamostaseologie* 2022;42(1):54–64. doi: 10.1055/a-1717-7663
5. Quenby S, Booth K, Hiller L et al. Heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia (ALIFE2): an international open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2023;402(10395):54–61. doi: 10.1016/s0140-6736(23)00693-1.
6. Ortel TL, Neumann I, Ageno W et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv* 2020;4(19):4693–4738. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001830.
7. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv* 2018;2(22):3317–3359. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024802.
8. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e419S–e494S. doi: 10.1378/chest.11-2301.
9. Galambosi P, Hiilesmaa V, Ulander VM et al. Prolonged low-molecular-weight heparin use during pregnancy and subsequent bone mineral density. *Thromb Res* 2016;143:122–126. doi: 10.1016/j.thromres.2016.05.016.
10. Cohen H, Arachchillage DR, Middeldorp S, Beyer-Westendorf J, Abdul-Kadir R. Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14(8):1673–1676. doi: 10.1111/jth.13366.
11. Wiegers HMG, Knijp J, van Es N et al. Risk of recurrence in women with venous thromboembolism related to estrogen-containing contraceptives: Systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2022;20(5):1158–1165. doi: 10.1111/jth.15661.
12. Lussana F, Coppens M, Cattaneo M, Middeldorp S. Pregnancy-related venous thromboembolism: risk and the effect of thromboprophylaxis. *Thromb Res* 2012; 129(6): 673–680. doi: 10.1016/j.thromres.2012.01.017.
13. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis* 2019;78(10):1296–1304. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213.
14. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50(4):492–495. doi: 10.1002/uog.18816.

MUDr. Eva Drbohlavová

Oddělení klinické hematologie

Krajské nemocnice Liberec a.s.

Baarova 526/15

460 01 Liberec

e-mail: eva.drbohlavova@nemlib.cz