

P R A C E P O G L Ą D O W E
położnictwo

Profilaktyka zatorowości płucnej w ciąży i połogu

Prophylaxis of pulmonary embolism in pregnancy and puerperium

Kostrubiec Maciej¹, Niewęłowska Nikola², Pruszczyk Piotr¹¹ Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny² II Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Zatorowość płucna jest główną przyczyną zgonów ciężarnych matek w państwach rozwiniętych.

W czasie ciąży dochodzi do wzrostu aktywności czynników prozakrzepowych. Dodatkowo ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) może być zwiększane przez obecność wrodzonej trombofilii lub zespołu antyfosfolipidowego oraz przez wywiad wcześniejszej zakrzepicy.

Zgodnie z przedstawionymi zaleceniami The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists oraz The American College of Chest Physicians u kobiet w ciąży i połogu konieczna jest ocena ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej i w zależności od jego poziomu, wdrożenie odpowiedniej profilaktyki przeciwzakrzepowej.

Key words: **zatorowość płucna / żylna choroba zakrzepowo-zatorowa / profilaktyka / czynniki ryzyka /**

Summary

Pulmonary embolism is the main cause of death of pregnant women in developed countries.

An increased prothrombotic activity is observed during pregnancy. Moreover, the risk of venous thromboembolic disease can be elevated in cases of inherited thrombophilia, antiphospholipid syndrome or previous venous thromboembolic events.

According to presented guidelines of The Royal College of Obstetricians and Gynecologists and The American College of Chest Physicians, the risk stratification of venous thromboembolic disease during pregnancy and puerperium is a vital condition and proper antithrombotic prophylaxis should be implemented.

Key words: **pulmonary embolism / venous thromboembolism / prophylaxis / risk factors /**

Adres do korespondencji:

Maciej Kostrubiec
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
02-005 Warszawa, ul. Lindleya 4
tel. +48 22 502 11 44; faks +48 22 502 21 42; maciej.kostrubiec@wum.edu.pl

Otrzymano: 07.05.2009
Zaakceptowano do druku: 30.11.2009

Zatorowość płucna (ZP) jest główną przyczyną zgonów ciężarnych matek w państwach rozwiniętych. Obecnie szacuje się, że częstość zgonów związanych z ZP wynosi od 1,1 do 1,5 na 100 000 porodów w Stanach Zjednoczonych i Europie [1, 2]. W Wielkiej Brytanii żylna choroba zatorowo-zakrzepowa (ŻChZZ) odpowiada za około 1/3 zgonów ciężarnych pacjentek [2]. W związku z powyższym bardzo ważne jest stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej w czasie ciąży i porodu. Jednak częstość występowania u ciężarnych zatorowości płucnej i zakrzepicy żył głębokich jest około 4 razy większa niż w populacji ogólnej i szacuje się ją na 0,76-1,72/1000 ciąż [1, 3]. Warto także nadmienić, że około połowa epizodów ZP związanej z ciążą występuje w czasie porodu [1, 4].

Ze względu na stosunkowo rzadkie występowanie oraz ryzyko związane z samą chorobą jak i podawaniem leków przeciwzakrzepowych, zarówno dla matki jak i płodu, szczególnie ważne staje się wyodrębnienie grup ryzyka, które należy objąć profilaktyką. Nie bez znaczenia jest także dobranie odpowiedniej dawki leku, tak by uzyskać maksymalne działanie profilaktyczne przy jak najmniejszym ryzyku powikłań [5]. Niestety zalecenia dotyczące profilaktyki ŻChZZ u ciężarnych, ze zrozumiałych względów, są często oparte na badaniach obserwacyjnych albo są ekstrapolacją randomizowanych badań nieciężarnych osób.

Czynniki ryzyka żylnych chorób zatorowo-zakrzepowych

W czasie ciąży dochodzi do wzrostu aktywności czynników prozakrzepowych. Obserwuje się wzrost produkcji fibryny, przy równoczesnym spadku aktywności fibrynolitycznej, rośnie także we krwi stężenie czynników II, VII, VIII i X, podczas gdy zmniejsza się stężenie wolnego białka S [6]. Ponadto często dochodzi do nabytej oporności na aktywowane białko C. Prawidłowej ciąży towarzyszy wzmożona aktywność hemostatyczna objawiająca się podwyższonym poziomem wskaźników krzepnięcia, takich jak fragment F1+2 protrombiny i D-dimer [7]. Warto także podkreślić, że pomiędzy 25 a 29 tygodniem ciąży dochodzi do zmniejszenia prędkości przepływu żylnego o około 50% [8,9]. Taki stan utrzymuje się przez około 6 tygodni po porodzie i wraca ponownie do normalnych wartości sprzed ciąży. Dodatkowo ryzyko ŻChZZ może być zwiększane przez obecność wrodzonej

trombofilii lub zespołu antyfosfolipidowego oraz przez wywiad wcześniejszej zakrzepicy.

Wśród innych czynników ryzyka ŻChZZ w ciąży wymienia się m.in. rasę czarną, choroby serca, hemoglobinopatie sierpowatokrwinkową, cukrzycę, toczeń układowy, palenie tytoniu, wielokrotne ciążę, wiek powyżej 35 lat, otyłość oraz cięcie cesarskie [1]. (Tabela I).

Istnieje szczególna predyspozycja do powstawania zakrzepicy w lewej kończynie dolnej (około 70-90% przypadków), prawdopodobnie związana z nasileniem ucisku na lewą żyłę biodrową przez krzyżującą się z nią prawą tętnicą biodrową [10, 11]. Częstość występowania izolowanej zakrzepicy żył biodrowych u ciężarnych jest większa niż u nieciężarnych kobiet.

Trombofilia a ryzyko żylnych chorób zatorowo-zakrzepowych

Trombofilie definiuje się jako zaburzenie hemostazy predysponujące do wystąpienia zakrzepicy. Częstość występowania poszczególnych trombofilii zależy od badanej populacji, szacuje się jednak, że różne jej postaci dotyczą około 15% populacji w krajach zachodnich. (Tabela II).

Dotychczasowe doniesienia sugerują, że przynajmniej około 50% przypadków ŻChZZ u ciężarnych jest związane z wrodzoną albo z nabytą trombofilia [12]. Z drugiej strony warto podkreślić, że ŻChZZ występuje jedynie w 0,1% ciąż. Z tego wynika, iż sama obecność trombofilii, nawet przy współistnieniu nadkrzepliwości w czasie ciąży, stosunkowo rzadko skutkuje wystąpieniem ŻChZZ. W związku ze sporadycznie występującymi epizodami ŻChZZ w ciąży i ze stosunkowo częstym występowaniem trombofilii, powszechne badania przesiewowe nie są uzasadnione, zwłaszcza ekonomicznie [13]. Diagnostyka trombofilii u kobiet ciężarnych z ostrą zakrzepicą także nie ma uzasadnienia, ponieważ nie wpływa na sposób leczenia ŻChZZ. Ponadto zarówno zakrzepica jak i ciąża mogą istotnie zmieniać stężenie poszczególnych czynników krzepnięcia prowadząc do błędnych rozpoznań. Badania w kierunku trombofilii u tych kobiet, powinny być wykonane po zakończeniu ciąży i leczenia ŻChZZ, ponieważ informacja o wrodzonych zaburzeniach układu krzepnięcia może wpływać na postępowanie w kolejnych ciążach.

Tabela I. Czynniki ryzyka żylnych chorób zatorowo-zakrzepowych (ŻChZZ) w ciąży i porodu [18].

Istniejące przed ciążą	Nowe w czasie ciąży lub przejściowe
<p>Wywiad ŻChZZ.</p> <p>Trombofilia wrodzona (niedobór antytrombiny, niedobór białka C, niedobór białka S, czynnik V Leiden, gen protrombiny G20210A).</p> <p>Trombofilia nabyta (zespół antyfosfolipidowy – antykoagulant tocznia lub przeciwciała antykardiolipinowe).</p> <p>Wiek >35 lat.</p> <p>Otyłość (BMI >30kg/m²) przed ciążą lub we wczesnej ciąży.</p> <p>Liczba ciąż >4.</p> <p>Duże żyłaki.</p> <p>Porażenie połowicze.</p> <p>Sierpowatokrwinkowość.</p> <p>Choroby zapalne np. zapalenie jelit.</p> <p>Zespół nerczycowy.</p> <p>Niewydolność serca.</p> <p>Choroby mieloproliferacyjne np. trombocytoza, policytomia.</p>	<p>Zabiegi chirurgiczne w ciąży lub porodu np. tyżeczowanie jamy macicy.</p> <p>Niepowściągliwe wymioty.</p> <p>Odwodnienie.</p> <p>Zespół hiperstymulacji jajników.</p> <p>Poważne zakażenia np. odmiedniczkowe zapalenie nerek.</p> <p>Unieruchomienie >4 dni.</p> <p>Stan przedrzucawkowy.</p> <p>Duża utrata krwi.</p> <p>Długotrwałe podróże.</p> <p>Przedłużający się poród.</p> <p>Poród zabiegowy (kleszczowy, próżnociąg).</p> <p>Unieruchomienie po porodzie.</p>

Tabela II. Częstość występowania wrodzonych trombofilii i związane z tym ryzyko żyłnej choroby zatorowo-zakrzepowej podczas ciąży w populacji europejskiej [2].

Czynnik ryzyka	Częstość występowania [%]	Ryzyko (odds ratio)
Mutacja czynnika V Leiden		
Heterozygota	2,0–7,0	9
Homozygota	0,2–0,5	34
Mutacja genu G20210A dla protrombiny		
Heterozygota	2,0	7
Homozygota	Rzadko	26
Niedobór antytrombiny (<80% aktywności)	<0,1–0,6	5
Niedobór białka C (<75% aktywności)	0,2–0,3	5
Niedobór białka S (<65% aktywności)	<0,1–0,1	3

Tabela III. Podsumowanie zasad profilaktyki przeciwzakrzepowej w ciąży u kobiet z wywiadem żyłnej choroby zatorowo-zakrzepowej (ŻChZZ) i/lub trombofilii [18].

Ryzyko	Obecność ŻChZZ / trombofilii	Profilaktyka
Bardzo wysokie	Wcześniejsza ŻChZZ (± trombofilia) z przewlekłym leczeniem przeciwzakrzepowym pochodnymi kumaryny.	Wysokie dawki profilaktyczne lub dawki lecznicze LMWH w czasie ciąży oraz warfaryna/ acenokumarol przez minimum 6 tygodni po porodzie.
Wysokie	Wywiad nawrotowej ŻChZZ nieleczona przewlekłe przeciwzakrzepowo. Wywiad ŻChZZ + trombofilia. Wywiad ŻChZZ + dodatni wywiad rodzinny w kierunku ŻChZZ. Bezobjawowa trombofilia (niedobór antytrombiny, homozygoty dla czynnika V Leiden lub dla mutacji genu protrombiny, kilka trombofilii).	Profilaktyczne dawki LMWH w czasie ciąży i przez minimum 6 tygodni po porodzie.
Umiarkowane	Wywiad pojedynczej ŻChZZ wywołanej przemijającymi czynnikami ryzyka oraz bez trombofilii, wywiadu rodzinnego ŻChZZ i innych czynników ryzyka. Bezobjawowa trombofilia (z wyjątkiem niedoboru antytrombiny, homozygot dla czynnika V Leiden lub dla mutacji genu protrombiny i kilku trombofilii).	Profilaktyczne dawki LMWH przez 6 tygodni po porodzie ± niska dawka kwasu acetylosalicylowego (≤150 mg) w ciąży.

LMWH – heparyna drobnocząsteczkowa

Tabela IV. Rekomendowane dawki profilaktyczne heparyny drobnocząsteczkowej w odniesieniu do ryzyka i masy ciała [15, 18].

Heparyna drobnocząsteczkowa	Masa ciała			Bardzo wysokie ryzyko
	<50 kg	50–90 kg	>90 kg	
Enoxaparyna	20 mg/dobę	40 mg/dobę	40mg co 12h	0,5-1,0 mg/kg co 12h
Dalteparyna	2500 U/dobę	5000 U/dobę	5000 U co 12h	50-100 U/kg co 12h
Tinzaparyna	3500 U/dobę	4500 U/dobę	4500 U co 12h	4500 U co 12h

Profilaktyka przeciwzakrzepowa w ciąży i w porożu

Kobiety z wywiadem ŻChZZ mają znacznie wyższe ryzyko nawrotu zakrzepicy w czasie ciąży, a szczególnie w okresie porożu [14]. W związku tym zalecane jest stosowanie rajstop o stopniowanym ucisku (nie mylić z tzw. przeciwżylakowymi!) w czasie ciąży i porożu u wszystkich pacjentek z wywiadem przebytej ŻChZZ [15]. (Tabela III).

Tej grupie powinno się również podawać po porodzie profilaktykę przeciwzakrzepową przez 6 tygodni (LMWH lub

acenokumarol/warfarynę) [15]. Należy podkreślić, że kwas acetylosalicylowy nie jest zalecany w tych przypadkach, gdyż nie zapewnia odpowiedniej ochrony [16]. Rekomendowane dawki profilaktyczne heparyny drobnocząsteczkowej w odniesieniu do ryzyka i masy ciała podano w tabeli IV.

Natomiast wskazania do farmakologicznej profilaktyki w czasie ciąży są już znacznie bardziej kontrowersyjne i w każdym przypadku należy dokładnie rozważyć możliwe korzyści oraz ryzyko [15, 17].

Tabela V. Ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentek rodzących cięciem cesarskim [2].

<p>Niskie ryzyko: wskazane szybkie uruchomienie po zabiegu.</p> <p>Cięcie cesarskie po niepowikłanej ciąży i bez innych czynników ryzyka zakrzepicy.</p>
<p>Umiarkowane ryzyko: heparyna drobnocząsteczkowa lub rajstopy o stopniowanym ucisku.</p> <p>Wiek >35 lat. Otyłość (BMI >30kg/m²). Liczba ciąż >3. Duże żyłaki. Aktywna zakażenie. Stan przedrzucawkowy. Unieruchomienie >4 dni przed operacją. Istotne aktywne choroby. Cięcie cesarskie w trybie bardzo pilnym ("na jodynę").</p>
<p>Wysokie ryzyko: heparyna drobnocząsteczkowa i rajstopy o stopniowanym ucisku.</p> <p>Obecność >2 czynników z grupy umiarkowanego ryzyka. Histerektomia podczas cięcia cesarskiego. Wywiad wcześniejszej zakrzepicy lub trombofilii.</p>

BMI (body-mass index) – wskaźnik masy ciała

Ciężarne z wywiadem dwóch i więcej żylnych epizodów zatorowo-zakrzepowych oraz pacjentki z wysokim ryzykiem trombofilii (np. z niedoborem antytrombiny, zespołem antyfosfolipidowym, homozygoty dla genu protrombiny G20210A lub czynnika V Leiden albo równoczesne występowanie heterozygotycznych genów dla protrombiny G20210A i czynnika V Leiden) niezależnie od wywiadu ŻChZZ, powinny otrzymywać leczenie profilaktyczne w ciąży [15]. Profilaktyka przeciwzakrzepowa nie jest konieczna w czasie ciąży u kobiet, u których wcześniejszy epizod ŻChZZ nie był związany z ciążą, wywołujące ją czynniki nie są już obecne oraz nie występują nowe czynniki ryzyka ani trombofilia [14, 16, 18]. U takich kobiet można rozważyć podawanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego w czasie ciąży.

U ciężarnych z wywiadem pojedynczego, idiopatycznego epizodu ŻChZZ lub z wywiadem pojedynczego epizodu ŻChZZ i trombofilia niskiego ryzyka, należy rozważyć stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej w czasie ciąży. Takie pacjentki wymagają w każdym przypadku dokładnego monitorowania [15]. Profilaktyka przeciwzakrzepowa heparyną drobnocząsteczkową powinna być także rozważona u ciężarnych bardzo otyłych (z BMI >40), z zaleceniem reżimu łóżkowego albo innymi istotnymi czynnikami ryzyka [2,18].

Profilaktyka przeciwzakrzepowa po cięciu cesarskim

Zatorowość płucna po cięciu cesarskim szczęśliwie nie jest częstym powikłaniem, jednak jej wystąpienie może powodować poważne powikłania a nawet prowadzić do zgonu. Częstość ZP po cięciu cesarskim była wyższa 2,5-20-krotnie niż po porodzie drogami natury i 10-krotnie częściej kończyła się zgonem [2].

W randomizowanych, prospektywnych badaniach wykazano, że profilaktyka przeciwzakrzepowa istotnie zmniejsza częstość ŻChZZ u pacjentek po operacjach urologicznych i ginekologicznych, jednak takiego badania nie przeprowadzono

dotychczas po cięciu cesarskim [16]. Królewskie Towarzystwo Położników i Ginekologów (*The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*) oraz Amerykańskie Towarzystwo Chorób Klatki Piersiowej (*The American College of Chest Physicians*) zaleca ocenę ryzyka i profilaktykę przeciwzakrzepową u kobiet po cięciu cesarskim [15, 16, 18]. (Tabela V).

Ocena ryzyka i profilaktyka są szczególnie istotne zaraz po cięciu cesarskim, ponieważ częstość zakrzepicy żył głębokich jest największa podczas pierwszego tygodnia połogu [3]. U pacjentek z umiarkowanym ryzykiem powinno kontynuować się po wypisie LMWH lub zalecać rajstopy o stopniowanym ucisku przez przynajmniej 6 tygodni od porodu [15]. Natomiast kobiety z wysokim ryzykiem (np. otyłe lub po cięciu cesarskim w trybie bardzo pilnym) wydaje się, że powinny być wypisywane z zaleceniem leczenia LMWH, chociaż czas tej profilaktyki jest nadal dyskusyjny [2].

Podsumowanie

Żylna choroba zatorowo-zakrzepowa jest stosunkowo rzadkim powikłaniem, jednak jej potencjalnie dramatyczne następstwa wskazują na konieczność profilaktyki w wyodrębnionych grupach ryzyka. Profilaktyka przeciwzakrzepowa w ciąży i połogu jest szczególnie wskazana u ciężarnych z wywiadem wcześniejszych epizodów ŻChZZ i niektórych trombofilii oraz po cięciu cesarskim.

References

- James A, Jamison M, Branciazio L, [et al.]. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 2006, 194, 1311-1315.
- Marik P, Plante L. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med.* 2008, 359, 2025-2033.
- Heit J, Kobbervig C, James A, [et al.]. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med.* 2005, 143, 697-706.
- Simpson E, Lawrenson R, Nightingale A, [et al.]. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. *BJOG.* 2001, 108, 56-60.
- Tomiałowicz M, Florjański J, Zimmer M, [i wsp.]. Ocena skuteczności stosowania heparyny drobnocząsteczkowej w profilaktyce żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u ciężarnych. *Ginekol Pol.* 2000, 71, 1115-1119.
- Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res.* 2004, 114, 409-414.
- Eichinger S, Weltermann A, Philipp K, [et al.]. Prospective evaluation of hemostatic system activation and thrombin potential in healthy pregnant women with and without factor V Leiden. *Thromb Haemost.* 1999, 82, 1232-1236.
- Macklon N, Greer I, Bowman A. 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.
- Macklon N, Greer I. The deep venous system in the puerperium: an ultrasound study. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997, 104, 198-200.
- Fazel R, Froehlich J, Williams D, [et al.]. Clinical problem-solving. A sinister development - a 35-year-old woman presented to the emergency department with a 2-day history of progressive swelling and pain in her left leg, without antecedent trauma. *N Engl J Med.* 2007, 357, 53-59.
- Ginsberg J, Brill-Edwards P, Burrows R, [et al.]. Venous thrombosis during pregnancy: leg and trimester of presentation. *Thromb Haemost.* 1992, 67, 519-520.
- Greer I. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet.* 1999, 353, 1258-1265.
- Wu O, Robertson L, Twaddle S, [et al.]. Screening for thrombophilia in high-risk situations: a meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Br J Haematol.* 2005, 131, 80-90.
- Pabinger I, Grafenhofer H, Kaider A, [et al.]. Risk of pregnancy-associated recurrent venous thromboembolism in women with a history of venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2005, 3, 949-954.
- Bates S, Greer I, Pabinger I, [et al.]. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008, 133, Suppl 6, 844S-86S.
- Geerts W, Bergqvist D, Pineo G, [et al.]. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008, 133, Suppl 6, 381S-453S.
- Brill-Edwards P, Ginsberg J, Gent M, [et al.]. 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.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Thromboprophylaxis during pregnancy, labour and after vaginal delivery. Guideline no. 37. http://www.rcog.org.uk/resources/Public/pdf/Thromboprophylaxis_no037.pdf 2004 [cited 2008 Dec 12].