

ПРЕВНЦИЯ НА ВЕНОЗНИЯ ТРОМБОЕМБОЛИЗЪМ ПО ВРЕМЕ НА БРЕМЕННОСТ И В ПУЕРПЕРИУМА

Текстът е изготвен от:

- Д-р Кристина Чачева, МБАЛ «Надежда», проф. Виолета Димитрова, дм, СБАЛАГ «Майчин дом» - София ЕАД, д-р Ибрям Ибрям, СБАЛАГ «Майчин дом» - София ЕАД.

Настоящите препоръки на БДАГ са съставени и адаптирани според препоръките на АССР (American College of Chest Physicians), RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynecologists), *ESHRE* (European Society of Human Reproduction and Embryology, актуални препоръки от 1.02.2023), *GTH* (Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung), International Society on Thrombosis and Haemostasis; Консенсус от XI-ти международен конгрес за антифосфолипиден синдром (XIth International Congress of Aniphosholipid Syndrome, Sidney 2006).

ИЗПОЛЗВАНИ В ТЕКСТА СЪКРАЩЕНИЯ

АКЛАТ – антикардиолипинови антитела, също и aCLAB- anticardiolipin antibodies;

АТ – антитромбин;

АФЛС – антифосфолипиден синдром, също и APLS – anti-phospholipid syndrome;

ВКА – антагонисти на витамин К;

ВТ – вродени тромбофилии;

ВР-ВТ – високо рискови вродени тромбофилии;

ВТЕ – венозен тромбоемболизъм;

г.в. - гестационна възраст;

г.с. – гестационна седмица;

ИВФ – ин витро фертилизация, също и IVF – in vitro fertilization;

ИТМ – индекс на телесна маса (кг/ръст в m^2);

ИУРП – интраутеринна ретардация на плода;

ИУС – интраутеринна смърт (на плода);

ЛА – лупусен антикоагулант, също и LA – lupus anticoagulant;

НДА – ниски дози аспирин;

НР-ВТ – ниско рискови вродени тромбофилии

НМХ – нискомолекулен хепарин;

НФХ – нефракционеран хепарин;

ОХСС - овариален хиперстимулационан синдром, също и OHSS – ovarian hyperstimulation syndrome,

ПГМ – мутация на протромбиновия ген G20210A]

РФ – рисков фактор/рискови фактори;

ТЕР – тромбоемболичен риск;

ЦС – цезарово сечение;

FVL – мутация на фактор V Лайден;

Физиологични промени в системите на кръвосъсирване и фибринолиза по време на бременност

При здрави небременни индивиди антикоагулацията преобладава над коагулацията, а антифибринолизата – над фибринолизата. Бременността и раждането, обаче, са състояния, които, макар и физиологични, са свързани с риск от кръвозагуба,

понякога – застрашаваща живота. Настъпващите през бременността значими промени в системата на кръвосъсирване представляват еволюционна „придобивка“ за запазване на живота на жената.

Бременността е състояние на хиперкоагулабилитет (повишена съсирваемост), което се запазва и няколко седмици след раждането. Повишената съсирваемост се дължи на повишено ниво на фибриногена и някои други фактори на кръвосъсирването и на намалено ниво на естествени антикоагуланти като протеини S и C.

Нивата на D-dimer - деградационен продукт от хидролизата на фибрина/фибриновите мономери, се повишават през бременността. Съществуват триместър-специфични стойности, които са по-високи от тези при небременните. Така при 99% от нормалните бременности в III триместър D-dimer е над нормата (0.5 mg/l). Поради това **плазмените концентрации на D-dimer не трябва да бъдат рутинно изследвани през бременността!**

Поради това, че хиперкоагулабилитетът се запазва и след раждането, първите 6 седмици след него са по-рискови за ВТЕ, отколкото самата бременност.

Рискови фактори за венозен тромбоемболизъм през бременността и в пуерпериума

Извън посочените вече „физиологични“ фактори, които правят бременността състояние на хиперкоагулабилитет, има и **допълнителни рискови фактори (РФ)**, благоприятстващи тромботичните усложнения. Допълнителните РФ са обобщени в **Табл. 1**. Всяка бременна подлежи на индивидуална оценка на тромбоемболичния риск (ТЕР) при регистрация, както и около и след раждането. Нововъзникнали обстоятелства, които се считат за увеличаващи ТЕР, трябва да бъдат също оценявани и предвидени в оценката на риска и включвани в решението за профилактика.

Табл. 1. Допълнителни рискови фактори за ВТЕ при бременни/родилки.

Рискове от анамнезата	Рискове свързани с настоящата бременност	Рискове в пуерпериума
ВТЕ в анамнезата	Многоплодна бременност	Раждане чрез цезарово сечение
Някои вродени тромбофилии	Наддаване на тегло > 21 кг	Постпартална кръвозагуба > 1000 мл
АФЛС	IVF	Хемотрансфузия
ВТЕ в семейството	OHSS	Предтерминно раждане
Възраст >35	Hyperemesis gravidarum или дехидратация при повръщане с друга етиология	Мъртвораждане
ИТМ >30 кг/м ² (затлъстяване)	Тежка прееклампсия	
Пушене над 10 цигари/дн.	Имобилизация > 4 дни	
Изразена варикоза на долните крайници		
Придружаващи заболявания: улцерозен колит, уроинфекции, диабет, системен лупус		

Вродени тромбофилии и риск за ВТЕ

Вродените тромбофилии (ВТ) не са заболявания, а състояния, свързани често с генетични мутации, които увеличават риска от венозни тромбози и тромбоемболични усложнения и извън бременност (по-нататък в текста ще използваме обобщаващият термин „венозен тромбоемболизъм“ - ВТЕ). Предполагаемите преди две десетилетия връзки между вродените тромбофилии и някои усложнения на бременността (повтарящи се аборти, прееклампсия, мъртвораждане) са отхвърлени в съвременната литература като недоказани.

Вродените тромбофилии, които се свързват с увеличен риск от тромботични и тромбоемболични усложнения по време на бременността са:

- мутация на фактор V. Най-честият вариант на тази мутация след бялата раса е т.нар. Лайденова мутация – FVL мутация;
- мутация G20210A на протромбиновия ген (за краткост по-нататък в текста – ПГМ);
- дефицит на протеин C;
- дефицит на протеин S;
- дефицит на антитромбин III (АТ III).

Дефицит на АТ- III е налице при активност на фактора под 60%. Същата се определя чрез лабораторни (негенетични) методи. Останалите ВТ се дължат на идентифицирани генни мутации. Фактор V Leiden и мутация G20210A на протромбиновия ген представляват около 50-60 % от мутациите сред бялото население. Сумарната честота на тези генетични мутации/варианти при бялото население е около 10%. Те са отговорни за около половината от случаите на венозни тромбози при бременните.

Не се препоръчва рутинен скрининг за изброените вродени тромбофилии през бременността при жени с отрицателна лична и фамилна анамнеза за повишен тромбо-емболичен риск. . Не се препоръчва и скрининг за мутации на MTHFR гена и генетични варианти на PAI-1.

Вродените тромбофилии се разделят на високо и нискорискови.

Високорискови ВТ (ВР-ВТ) са:

- Дефицит на антитромбин III (АТ III – дефицит);
- ***хомозиготно*** носителство на мутация на фактор V (FVL);
- ***хомозиготно*** носителство на мутация G20210A на протромбиновия ген (ПГМ);
- ***комбинирано хетерозиготно носителство*** на FVL-мутация и ПГМ;

Нискорискови ВТ (НР-ВТ) са:

- ***хетерозиготно*** носителство на мутация на FVL;
- ***хетерозиготно*** носителство на ПГМ;
- дефицит на протеин C;
- дефицит на протеин S.

Не всички вродени тромбофилии водят до един и същи риск за тромботични инциденти. Конкретният риск за тромбоемболични усложнения по време на бременност при различните вродени тромбофилии е представен на ***Табл. 2.***

Табл. 2. Вродени тромбофилии и риск за ВТЕ през бременността.

Високорискови ВТ	Риск за ВТЕ (%) по време на бременност	
	Възраст <35 г.	Възраст ≥35 г.
АТ-дефицит (под 60% активност на фактора)	6.1%	9%
Хомозиготна FVL мутация	2.2%	3.4%
Хомозиготна ПГМ	5.5%	8.2%
Комбинирано носителство на хетерозиготна FVL мутация и хетерозиготна ПГМ	5.5%	8.2%
Нискорискови ВТ- вид мутация	Възраст <35 г.	Възраст ≥35 г.
Хетерозиготна FVL мутация	0.5%	0.7%
Хетерозиготна ПГМ	0.4%	0.6%
Дефицит на протеин С	0.7%	1.1%
Дефицит на протеин S	0.7%	1.1%

Антифосфолипиден синдром и риск за ВТЕ и усложнения на бременността

Антифосфолипидният синдром (АФЛС) се определя като **придобита тромбофилия (ПТ)**. Клинично съмнение за наличието на този синдром възниква при анамнеза за тромбози – венозни, артериални или капилярни, настъпили без наличие на подлежащи РФ (обездвижване), както и при повтарящи се фетални загуби, отговарящи на определени критерии (вж. по-долу). До 2006 г. АФЛС се определяше като първичен (без подлежащо аутоимунно заболяване) и вторичен (при подлежащо аутоимунно заболяване). Понастоящем тази класификация не се прилага (консенсус, приет на XIth International Congress of Aniphosholipid Syndrome, Sidney 2006, заместващ критериите от Сапоро, 1999 г.). .

Диагнозата на АФЛС се доказва при наличието на **поне един клиничен и един лабораторен критерий**.

Клинични критерии за АФЛС

1. Един или повече епизода на артериална или венозна тромбоза или тромбоза на малки съдове (изключва се повърхностната венозна тромбоза!), в който и да е орган или тъкан. **Тромбозата трябва да бъде потвърдена** с образно-диагностично, Доплерово или хистопатологично изследване и да не е съпроводена от възпаление на съдовата стена.
2. Загуба на бременност:
 - 1 или повече необясними загуби на **морфологично нормален плод след 10 г.с., документирано при УЗИ или чрез директно изследване на плода;**
 - едно или повече преждевременни раждания на морфологично нормален плод преди 34 г.с. поради: (i) еклампсия или тежка прееклампсия според стандартните критерии, ИЛИ (ii) признаци за плацентарна недостатъчност. Такива са патологичен кардиотокографски запис на плода, абнормни Доплерови тестове, съмнителни за хипоксия (липса на краен диастолен кръвен ток в пъпните артерии), олигохидрамнион, тегло на новороденото под 10-ти персантил за г.в.

- 3 или повече последователни спонтанни аборта преди 10 г.с., **след изключване на други причини при майката (анатомични, хормонални) и при доказан нормален кариотип** на бременната и партньора и.

Лабораторни критерии за АФЛС:

1. **наличие на лупусен антикоагулант (ЛА, LA) в плазмата** в две или три отделни изследвания през повече от 12 седмици съгласно критериите на International Society on Thrombosis and Haemostasis;
2. Антикардиолипинови антитела от клас IgG и/или IgM изотипове в серума или плазмата със **среден и висок титър (>40 IgG фосфолипидни единици – GPL, или IgM фосфолипидни единици - MPL), ИЛИ >99-ти персантил, ИЛИ + 3SD спрямо здрави контроли, при 2 и повече последователни изследвания през интервал 12 седмици, чрез стандартизиран ELISA метод.**
3. **Доказване на anti β 2-2 glycoprotein-1 антитела от клас IgG и/или IgM в плазма или серум,** измерени чрез стандартизиран ELISA метод и потвърдени в две или три отделни изследвания през повече от 12 седмици.

Първото лабораторно изследване след загубена бременност трябва да става не по-рано от 12 седмици след инцидента.

На пациентките, отговарящи на описаните критерии за АФЛС, се препоръчва терапия по време на бременността с **НМХ в комбинация с нискодозиран аспирин (75-150 мг).** Тази терапия продължава и 6 седмици след раждането.

Поведение при забременяване на фона на прием на антитромботични медикаменти

По време на бременност се препоръчва използването само на нискомолекулни хепарини (НМХ).

- При пациентки на трайно лечение с витамин К- антагонисти (ВКА), получили позитивна препоръка относно бременност от лекуващите основното заболяване лекари и целящи забременяване, се препоръчват чести тестове за бременност при съмнение за такава. Веднага след позитивирането на теста те следва да преминат към НМХ.
- Използването на fondaparinux (Arixtra) и парентералните директни инхибитори на тромбина следва да бъде ограничено до пациентките с тежки алергии към НМХ или с хепарин-индуцирана тромбоцитопения.
- Пероралните директни инхибитори на тромбина (Dabigatran-Pradaxa), както и инхибиторите на Анти Ха (Rivaroxaban-Xarelto, Apixaban-Eliquis), не се препоръчват за употреба при бременни.

Раждане при бременни, които получават нискомолекулен хепарин

- При признаци на предстоящо раждане аплицирането на НМХ трябва да се преустанови;
- Бременни, аплициращи профилактична доза НМХ, могат да получат регионална анестезия 12 часа след последната доза/апликация;
- Бременни, получаващи терапевтична доза НМХ, могат да получат регионална анестезия 24 часа след последната доза/апликация;
- Поради риск от епидурален хематом, НМХ трябва да се прилага най-рано 4 часа след спинална анестезия или след изтегляне на епидурален катетър. Ако НМХ е започнат/приложен при епидурален катетър *in situ*, трябва да се изчака минимум 12 часа от последната апликация преди отстраняването/изтеглянето му.

Антитромботична профилактика след раждането

- След оперативно абдоминално родоразрешение чрез ЦС общата препоръка е ранна мобилизация (раздвижване) като най-добра антитромботична профилактика. Препоръчват се компресионни чорапи клас 1. При нискорискови пациентки повечето чужди автори не препоръчват НМХ. При нашите условия, обаче, не винаги е възможна ранна мобилизация и предоставяне на компресионни чорапи на пациентите. Поради това се препоръчва аплицирането на НМХ постоперативно не само на високо рисковите, но и на ниско рисковите пациентки. Препоръчва се профилактична доза, с първа апликация 6-12 часа след ЦС (според локалните практики), за времето на болничния престой.
- На високорисковите пациентки се препоръчват НМХ в профилактична доза, започнат 6 ч. постоперативно, за времето на болничния престой.

Антитромботична профилактика при лактация и кърмене

- По време на кърмене може да се възобнови терапията с варфарин, аценокумарол или нефракциониран хепарин;
- При пациентките на терапия с НМХ, danaparoid и r-hirudin се препоръчва тя да бъде продължена по време на кърменето;
- При кърмене се препоръчват алтернативни антикоагуланти пред директни инхибитори на тромбина (Dabigatran-Pradaxa), както и инхибиторите на Анти Ха (Rivaroxaban-Xarelto, Apixaban-Eliquis);
- Пациентки на терапия с нискодозиран аспирин при съдови заболявания могат да продължат приема му по време на кърмене;

Особености на антитромботичната профилактика по време на бременността и след раждането при пациентки с различни видове вродени тромбофилии

Антитромботичната профилактика в тези случаи зависи от това – дали ВТ е високо- или нискорискова.

- **При високорискови VT** (вж. текста по-горе и Табл. 2) бременните следва да получават НМХ в профилактични дози по време на цялата бременност и 6 седмици след раждането;
- **При ниско рискови VT** е необходима **профилактика с НМХ само след раждането за период от 6 седмици**. По време на **самата бременност не е необходимо** да се аплицира НМХ с изключение на случаите, при които има допълнителни РФ – според общите правила от Табл. 1.

Антитромботична профилактика при бременни с механични сърдечни клапи

При пациентки след механично клапно протезиране подходът трябва да е индивидуализиран, като рискът за ВТЕ трябва да бъде преценен задължително **в сътрудничество с лекуващия кардиолог**. Пациентките трябва да бъдат уведомени подробно за съществуващите рискове от тромбоза и тромбоемолитични усложнения, които могат да се представляват риск за живота или да доведат трайни увреждания на здравето им.

- Препоръчва се продължаване на антикоагулантната терапия с адаптирана доза НМХ. Дозата трябва да бъде изчислена така, че да бъде постигната максималната стойност на активиран фактор Ха 4 часа след апликация на НМХ.
- Възможна е профилактика с нефракциониран хепарин, аплициран през 12 часа, с цел достигане на нива на aPTT – 2.,5 пъти над нормата (55-80 секунди)
- Възможна е профилактиката с НМХ или нефракциониран хепарин до 13 г.с., след което може да се премине към прием на витамин К антагонисти.

За жени с много висок риск за ВТЕ (стара генерация протези на митралната клапа или анамнеза за прекаран ВТЕ) се препоръчва да се продължи терапията с витамин К антагонисти, като преди раждането се премине към приложение на НМХ.

Антитромботична профилактика при бременности, възникнали след ИВФ

- Не се препоръчва рутинна антитромботична терапия по време на асистирана репродукция.
- При пациентки, развили овариален хиперстимулационен синдром, се препоръчва антитромботична терапия с НМХ по време на и поне три месеца след регресията на хиперстимулационния епизод.

Антитромботична профилактика при повтарящи се репродуктивни неблагоприятия

Темата беше подробно представена в частите за антифосфолипиден синдром и за вродени тромбофилии.

Допълнителни индикации за тромبوпрофилактика

- Пациентки с 4 допълнителни рискови фактора, различни от ВТЕ, подлежат на профилактика с НМХ по време на бременността. Профилактиката трябва да продължи 6 седмици след раждането.

- Пациентки с 3 допълнителни рискови фактора, различни от ВТЕ, подлежат на профилактика с НМХ от 28 г.с. нататък. Профилактиката трябва да продължи 6 седмици след раждането
- Пациентки, които са хоспитализирани за повече от три дни, подлежат на профилактика за времето на болничния престой, освен ако няма данни за родова дейност или кървене
- Пациентки с 2 допълнителни рискови фактора подлежат на постпартална профилактика за 10 дни след раждането
- Всяка родилка със затлъстяване III степен ($ИТМ \geq 40 \text{ кг/м}^2$) подлежи на профилактика с НМХ в адекватна за теглото доза за 10 дни след раждането.

Кога не се прилагат НМХ през бременността

- При пациентки с настъпили усложнения на бременността като прееклампсия, изоставане в растежа на плода, мъртво раждане, абрупцио на плацентата, при които няма високорискови ВТ, АФЛС или други рискове за ВТЕ, **НЕ СЕ препоръчва профилактика с НМХ.**
- Пациентки с **висок риск за прееклампсия (от анамнеза или от скрининг в първи триместър)** трябва да получават профилактика само със **150 мг аспирин** дневно. Тя се започва в първи триместър (но преди 16 г.с.) и продължава до 34 г.с. или до развитието на прееклампсия.
- **Пациентки с два или повече ранни спонтанни аборта, но без доказани антифосфолипиден синдром и без високорискова тромбофилия НЕ ТРЯБВА ДА ПРИЛАГАТ НМХ.**
- **При носителство на мутации на MTHFR гена не се прилага НМХ.** В тези случаи се препоръчва прием на вит. В₆ (25-100 мг/дн.), вит. В₁₂ (500 мкг/дн.) и фолиева киселина (400-800 мкг/дн.).
- **При носителство на рискови генетични варианти на PAI-1 гена,** което е свързано с инхибиране на активаторите на плазминогена, приложението на НМХ е патогенетично необосновано.

Проследяване на лабораторните показатели при приложение на НМХ през бременността

Продължителното прилагане на НМХ налага провеждането веднъж месечно на изследване на активността на фактор X-a. Следва да се провежда и профилактика за остеопороза (вит. D и калций в съобразени дози). Контролът на адекватността на дозировката на НМХ се провежда 4 часа след апликацията му. НМХ не променят стойностите на aPTT и INR!