

# Alvadásgátló kezelés a szülészeti gyakorlatban

Domján Gyula, Gadó Klára

A thrombosis kialakulásának kockázata terhességben és a gyermekágyas időszakban mintegy öt-tízszerezre növekszik. Ebben a jól ismert rizikófaktorokon túl speciális okok is szerepet játszanak. A szülés folyamata, különösen a császármetszés tovább növeli a thrombosis kialakulásának veszélyét. A megfelelő alvadásgátló kezelés jelentős mértékben csökkentheti az anyai és magzati morbiditást, mortalitást.

Megfelelő indikáció esetén a terhesség alatt is csakúgy, mint nem gravid állapotban, javasolható kis molekulatömegű heparin subcutan vagy a nem frakcionált heparin intravénás vagy subcutan adása. A kumarinszármazékok teratogén hatásuk miatt ellenjavalltak az első, és elhúzódó hatásuk miatt a harmadik trimeszterben. A heparin nem jut át a placentán, de tartós alkalmazása számos mellékhatással járhat. Az alkalmazott dózis, a kezelés megkezdésének időpontja, és az alkalmazás időtartama függ a thrombosis kockázatának mértékétől. Az alvadásgátló kezelést bizonyos esetekben (például antifoszfolipid-szindróma) kis dózisu acetilszalicilsav adásával egészítjük ki.

A szülés időpontja elektíven tervezhető, ez lehetőséget ad a vérzéses és thrombotikus szövődmények minimalizálására. Előnyben kell részesíteni a természetes szülést, mivel ez kisebb vérzésveszéllyel jár, mint a császármetszés. A szülés körüli időszakban az alvadásgátló kezelés intenzitása a thrombosisrizikó mértékétől függ. Alvadásgátló kezelésben részesülő szülőknél a szülés harmadik szakasza minden esetben aktívan vezetendő, oxitocin adása szükséges a vérzés minimalizálása érdekében.

Mivel az alvadásgátló kezelést sokszor a szoptatás időszakában is folytatni kell, fontos tudni, hogy sem a kumarinszármazékok, sem a heparin nem választódnak ki az anyatejben.

A kezelés konkrét módjának megválasztása mindig individuális mérlegelést igényel, a rizikófaktorok számát, típusát, a gesztációs időt és a beteg compliance-ét figyelembe véve.

**thrombosis, terhesség, alvadásgátló kezelés, antifoszfolipid-szindróma**

## ANTICOAGULATION IN OBSTETRICS

The risk of thrombosis is increased about 5 to 10 times during pregnancy and in the puerperium. Beside the classic risk factors, this is also due to special obstetrical causes. Delivery, especially Cesarean section further increases susceptibility to thrombosis. Prophylactic or therapeutic anticoagulant treatment can significantly reduce maternal and fetal morbidity and mortality.

Just like in the non-pregnant state, subcutaneous low molecular weight heparin or intravenous or subcutaneous unfractionated heparin is recommended in pregnancy if anticoagulation is indicated. Warfarin is contraindicated in the first trimester because of its teratogenicity and also in the third trimester because of its long-lasting effect. Heparin does not cross the placenta, but its long-term administration may cause several side effects. Dosage, starting time and duration of the treatment depend on the measure of the risk of thrombosis. In certain cases (such as antiphospholipid syndrome) anticoagulant therapy is supplemented by low-dose acetylsalicylic acid.

The date of delivery can be electively planned to minimize bleeding and thrombotic complications. Vaginal delivery is preferred because of its lower risk of bleeding compared to Cesarean section. Intensity of anticoagulant therapy in the peripartum period should depend on the risk of thrombosis. The third phase of delivery should be actively driven by giving oxytocin to avoid bleeding complications.

Since anticoagulant therapy is often continued during breast-feeding, it is important to know that neither warfarin, nor heparin is secreted in milk. When planning the treatment, each case requires individual consideration based on the type and number of risk factors, gestation time and, importantly, compliance of the patient.

**thrombosis, pregnancy, anticoagulation, antiphospholipid syndrome**

dr. Domján Gyula (levelező szerző/correspondence), dr. Gadó Klára: Szent Rókus Kórház  
I. Sz. Belgyógyászati Osztály/Szent Rókus Hospital, 1st Department of Internal Medicine;  
H-1085 Budapest, Gyulai Pál u. 2. E-mail: domjanygula@freemail.hu

Érkezett: 2005. szeptember 20. Elfogadva: 2006. április 9

A terhesség mindhárom trimesztere egyformán veszélyes a vénás thromboemboliás esemény kialakulása szempontjából.

Terhességben, a szülés körüli időszakban, valamint a gyermekágyban a thrombosis kialakulásának veszélye fokozódik, és ez az anyai mortalitás egyik vezető kóroki tényezője (1, 2). Terhességben is fennállnak mindazok a rizikófaktorok, amelyek nem terhesek esetében fokozzák a thrombosis kialakulásának kockázatát, de ebben az állapotban speciális tényezők jelenlétével is számolnunk kell. Az előbbieket közé tartozik az immobilizáció, a dehidráció, az elhízás, a visszeresség, esetleges műtéti beavatkozások, valamint a veleszületett és szerzett thrombophilia számos oka. A speciális okok közé tartozik az alvadási faktorok, a fibrinogén magasabb szérumkoncentrációja, a thrombocyták fokozott adhéziós készsége, a vénás elfolyást akadályozó és ezáltal vénás pangást előidéző megnagyobbodott uterus. A szülés folyamata, különösen a császármetszés alkalmazása szintén fokozott thrombosis-kockázatot jelent (1. táblázat) (3–5).

Az uteroplacentaris elégtelenség következtében kialakuló vetélések, kora- és halvaszülések hátterében is gyakran thromboticus folyamatok, például az antifosz-

folipid-szindróma állnak (6). Mechanikus műbillentyűvel rendelkező nő terhessége esetén szintén fokozott rizikóval kell számolni (7).

Munkánkban a profilaktikus és terápiás alvadásgátló kezelés indikációit, a különböző indikációk esetén javasolt kezelési módokat, a kezelés monitorozásának lehetőségeit, a gyógyszerek várható mellékhatásait foglaljuk össze. [A Magyar Hematológiai és Transzfuziológiai Társaság legújabb ajánlása a témakörben „A thromboemboliák megelőzése és kezelése; irányelvek” címmel olvasható (8).]

## Epidemiológia

Az alsó végtagi mélyvénás thrombosis előfordulása 0,13–0,61/1000 terhességre. Bár szerencsére nem túl gyakran, de tüdőembólia kialakulásához vezethet, amely a terhességgel kapcsolatos halálozás második leggyakoribb oka. Terhes nőknél öt-tízszer gyakrabban alakul ki vénás thromboemboliás esemény, mint nem terheseken (1). Korábban a tüdőembólia a post partum időszakban következett be a leggyakrabban. Ennek oka a gyakran alkalmazott császármetszés volt, amelyhez hozzájárult a tejelválasztás csökkentése céljából adott ösztrogén is, valamint az, hogy korábban a szülést követően hosszabb ágynyugalmat írtak elő. Az ezen a téren történt szemléletbeli változások hozzájárultak a tüdőembólia gyakoriságának csökkenéséhez is.

A terhesség mindhárom trimesztere egyformán veszélyes a vénás thromboemboliás esemény kialakulása szempontjából, de legnagyobb az előfordulás gyakorisága a szülést követő első héten. Azoknál a terhes nőknél, akiknek az anamnézisében már előfordult, az ismételt vénás thromboemboliás esemény kialakulásának kockázata a terhesség során 10,9%. Ha csak azokat a nőket tekintjük, akiknél thrombophiliát okozó tényező nem ismert, az említett kockázat 2-3% (1). A veleszületett thrombophiliában szenvedőknél a thrombosis rizikója ennél jóval nagyobb, mértéke függ a genetikai eltéréstől: például homozigóta Leiden-mutáció esetén a relatív rizikó 41,3%, míg a kettős heterozigóták esetében (Leiden-mutáció és protrombingén-mutáció) 9,2% (9). Antifoszfolipid-szindróma esetében a terhesség során több mint 70%-os thrombosis-kockázattal kell számolnunk (10).

## Vénás thromboembolia, thrombophilia

### Diagnózis

Mivel a vénás thromboemboliás esemény magas mortalitással jár, de az alvadásgátló kezelés alkalmazásának is jelentős lehet a kockázata, fontos a pontos diagnózis felállítása. Terhességben a klinikai tünetek és a laboratóriumi eltérések értékelése gondos mérlegelést igényel (11). Az alsó végtagi thrombosisra jellemző végtagduzzanat és fájdalom csakúgy, mint a tüdőem-

### 1. TÁBLÁZAT

#### Thrombosis-hajlamosító tényezők (4)

##### Örökletes rendellenességek:

- V-ös faktor Leiden-mutációja,
- protrombingén 20210-mutáció,
- antitrombin III hiánya,
- protein C-, protein S-hiány,
- hyperhomocisteinaemia,
- diszfibrinogenaemia,
- a plazminogén és a plazminogén-aktiváció rendellenességei.

##### Szerzett betegségek, állapotok:

- antifoszfolipid-szindróma,
- nephrosisszindróma,
- paroxiszmális nocturnalis haemoglobinuria,
- malignus tumor,
- vénás stasis,
- időskor,
- ösztrogénkezelés,
- szepszis,
- immobilizáció,
- stroke,
- polycytaemia vera,
- gyulladáshoz kapcsolódó betegségek,
- elhízás,
- thrombosis a kórelőzményben.

##### Terhességben specifikus tényezők:

- az alvadási rendszer eltérései,
- császármetszés, eszközös szülés,
- vénakompresszió, stasis,
- vérzés,
- sokadik szülés,
- idős szülőnő.

bóliára jellemző nehézlégzés gyakran megfigyelhető terhességben vénás thromboemboliás esemény jelenléte nélkül is. A D-dimer emelkedett szérumkoncentrációja szövődménymentes terhesség esetén is előfordul és az idő előrehaladtával koncentrációja emelkedik, tovább nehezítve a diagnózis megállapítását és a differenciáldiagnózist (4, 12). A klinikusok általában idegenkednek a radiológiai vizsgálatok alkalmazásától a magzat sugárterhelésétől való félelem miatt, valójában mind a ventilációs/perfúziós tüdőszcintigráfia, mind a spirál-CT által okozott sugárterhelés több nagyságrenddel alatta marad a károsodást okozó sugárdózisnak. A magzati expozíció mértéke függ az anya hólyagjában lévő radioaktív anyag mennyiségétől, ezért megfelelő hidrálással és a hólyag gyakori ürítésével is csökkenthető a magzat sugárterhelése (4). Az ultrahangvizsgálat természetesen nem jár ilyen kockázattal. A jövőben az MRI válhatja ki a CT- és a szcintigráfias vizsgálatot.

Amennyiben felmerül a thrombophilia gyanúja, még a terhesség előtt célszerű elvégezni a szükséges vizsgálatokat, részben a preconcepcionális gondozás fontossága miatt, részben, mert a terhesség néhány vizsgálat eredményét módosíthatja, ezáltal megnehezíti az alvadási zavarok diagnózisát (többek között a von Willebrand-betegségét is) (13).

## Kezelés

A terhesség alatt kialakuló akut vénás thromboemboliás esemény ugyanúgy kezelendő, mint terhesség nélkül (1, 8). Alsó végtagi mélyvénás thrombosis esetén terápiás (testsúlyhoz illesztett) dózisban kis molekulatömegű heparin (LMWH) adását kezdjük, és tekintettel a hypercoagulabilitásra, adjuk a terhesség teljes tartama alatt, valamint a szülést követően hat hétig. Mivel a terhesség előrehaladtával a testsúly növekszik és megváltozik az LMWH megoszlási tere, nem biztos, hogy a kezdeti dózis később is megfelelő alvadást biztosít. Ezért célszerű az LMWH dózisát az anti-FXa-szint (0,5–1,2 U/ml körüli érték ajánlott) alapján meghatározni. Amennyiben nem frakcionált heparint alkalmazunk, az aktivált parciális tromboplastinidő (aPTI) segítségével monitorozhatjuk az alvadást gátló hatást. Ha túl sok nem frakcionált heparin szükséges a kívánt aPTI-érték eléréséhez, a háttérben a VIII-as faktor magas plazmakoncentrációja állhat. Ebben az esetben az anti-FXa meghatározása segíthet, amely nem érzékeny a VIII-as faktor koncentrációjára.

A szülést követően orális alvadást gátló kezelésre térhetünk át. Abban az esetben, amikor sürgős műtéti beavatkozás válhat szükségessé, célszerű intravénás (iv.) heparint alkalmazni, amelynek a hatása gyorsabban felfüggeszthető (14).

Tüdőembólia esetén iv. nem frakcionált heparin az elsőként választandó kezelés. Hemodinamikai stabilitás esetén terápiás dózisu LMWH adására térhetünk át. Instabil hemodinamikával kísért tüdőembólia esetén indokolt lehet a lokális thrombolysis alkalmazása is (8, 15).

## Az alvadást gátló kezelés kivitelezése

### Terhesség

#### *Mechanikus szívbillentyűvel élő várandósok*

Mechanikus szívbillentyűvel élő terhesek esetében terápiás szintű alvadást gátlás szükséges a terhesség teljes tartama alatt. A thromboemboliás szövődmények magas kockázata miatt törekednünk kell az alvadást gátló hatás minél hatékonyabb elérésére. Gondosan mérlegelnünk kell a kezelés várható előnyeit és az anyai, valamint a magzati szövődmények kockázatát (2, 16).

Egyes vizsgálatok szerint az LMWH adásával nem érhető el biztonságos alvadást gátló hatás, így indokolt lehet a kumarinszármazékok alkalmazása a rizikó mérlegelését követően. Amennyiben LMWH-t adunk, azt terápiás dózisban, a kívánt hatás elérését ellenőrizve (anti-Xa-aktivitás) kell tennünk (16–18). Az Európai Kardiológiai Társaság és az Amerikai Kardiológiai Kollégium két lehetőséget ajánl (14):

- heparin (nem frakcionált heparin vagy LMWH) alkalmazását a terhesség teljes időszakában,
- heparint az első és harmadik trimeszterben, kumarin adását a második trimeszterben (2. táblázat).

A Magyar Hematológiai és Transzfúziológiai Társaság ajánlása ezzel megegyező: alapvetően a heparint (LMWH, nem frakcionált heparin) javasolja, de a 14–32. hét között megengedi a kumarinszármazékok adását is. Nagy kockázat esetén szintén javasolja a kis dózisu acetilszalicilsavval történő kiegészítést (8).

Műbillentyű-thrombosis esetén a thrombolysis az első választandó terápiás modalitás (19).

### Szülés körüli időszak

Antikoaguláns terápiában részesülő szülönő esetében a szülésvezetés erre speciálisan felkészült team feladata. A szülés időpontja elektíven tervezhető, ez lehetőséget ad a vérzéses és thrombotikus szövődmények minimalizálására. Előnyben kell részesíteni a hüvelyi úton történő szülést, mivel ez kisebb vérzésveszéllyel jár, mint a császármetszés (14). Utóbbira szülészeti indikációk alapján kerülhet sor.

A szülés körüli időszakban az alvadást gátló kezelés intenzitása a thrombotisrizikó mértékétől függ (8, 20). Amennyiben egy hónapon belül vénás thromboemboliás esemény zajlott le, az antikoagulálás felfüggesztése a lehető legrövidebb időtartamú legyen! A szülés indítása előtt 24–36 órával az LMWH helyett iv. nem frakcionált heparin adására kell áttérni, úgy adagolva, hogy az aPTI a normális érték 1,5–2-szerese legyen. A

---

Mechanikus  
szívbillentyű-  
vel élő  
terhesek  
esetében  
terápiás szintű  
alvadást gátlás  
szükséges  
a terhesség  
teljes tartama  
alatt.

---

## 2. TÁBLÁZAT

*Az Európai Kardiológiai Társaság ajánlása mechanikus műbillentyűvel rendelkező gravidák alvadásgátló kezelésére (14)*

*1–35. héten*

- A terápia megválasztása a beteg és partnerével történő konszenzus alapján, teljes körű felvilágosítás a várható szövődményeket illetően.
- Nagy rizikó esetén (az anamnézisben vénás thromboemboliás esemény, régebbi típusú műbillentyű, mitrális műbillentyű), amennyiben nem warfarinkezelést választ a beteg, az első trimeszterben nem frakcionált heparin folyamatos iv. infúzióban. A dózist úgy kell megválasztani, hogy az aPTI a kindulási érték két-háromszorosa legyen.
- Warfarin- (kumarin-) kezelés esetén az INR-érték 2–3 között legyen; kis dózisu acetilszalicilsav-kezeléssel kiegészítve.\*
- Alacsony rizikó esetén (kórelőzményben nincs vénás thromboemboliás esemény, újabb típusú műbillentyű) subcutan heparin (17 500–20 000 U naponta kétszer), az aPTI a kiindulási érték két-háromszorosa.

*36. hét után*

- A warfarint legkésőbb a 36. hétig le kell állítani, és a szülésig heparint kell adni.
- Ha nincs jelentős vérzés, a heparin a szülés után négy-hat órával elindítható, szájon át warfarin adandó.

*\*A magyar ajánlás szerint nagy kockázat esetén a kumarinkezelést napi 100 mg acetilszalicilsavval kell kiegészíteni  
aPTI: aktivált parciális tromboplastinidő*

szülés megindulásakor felfüggesztjük a heparin adását, ekkor aPTI négy-hat órán belül visszatér a kiindulási értékre. Császármetszés esetén hat órával a műtét előtt függesztjük fel a heparin adását.

Ha a vénás thromboemboliás esemény egy-három hónappal a szülés előtt következett be, akkor a szülés előtt 24 órával a terápiás dózis helyett a profilaktikus dózisú LMWH-ra térünk át. Az utolsó LMWH-injekciót az indukció előtti este kapja a beteg.

Három hónappal a szülést megelőzően kialakuló vénás thromboemboliás esemény esetén a 38. gestációs héten térünk át a profilaktikus LMWH adására, és megengedhető a spontán szülés. A szülés megindulásakor elhagyjuk az LMWH-t. Amennyiben a szülő nő epidurális anesztéziát kér, a szülés megindítása előtti napon kaphat utoljára LMWH-t.

Gumiharisnya, kompressziós harisnya alkalmazása a szülés alatt és azt

követően is javasolt.

Alvadásgátló kezelésben részesülő szülő nőknél minden esetben aktívan vezetendő a szülés harmadik szakasza, és oxitocint kell adni, hogy a vérzést a minimumra csökkentsük.

### Lokális anesztézia

Az epidurális anesztézia alkalmazásának idejére az alvadásgátlást fel kell függeszteni, hogy az epidurális haematoma kialakulásának kockázatát csökkentsük (20). Az utolsó profilaktikus LMWH-dózist követően 12 órával, terápiás LMWH-dózis után 24 órával alkalmazható epidurális anesztézia. A kanül behelyezését vagy eltávolítását követően leghamarabb négy órával

adható LMWH, és a kanül eltávolítását megelőző 12 órán belül nem adható LMWH-injekció (8, 22).

### Post partum időszak

A szülés után kettő-hat órával profilaktikus dózisú heparin bevezetésére kerül sor, függetlenül attól, hogy milyen módon történt a szülés. Ez történhet LMWH-val vagy, amennyiben gyors hatás elérésére van szükség, nem frakcionált heparinnal folyamatos infúzióban (12000 U/24 óra) adva (14).

Terápiás dózisú antikoagulálásra a hüvelyi úton vezetett szülés után 24, császármetszést követően 36–48 óra múlva térhetünk át.

Az alvadásgátló kezelés egyébként olyan intenzitással történjék, mint a szülést megelőzően. Amint a heparinnal elértük a terápiás hatást, átfedéssel indíthatjuk a kumarinterápiát (20).

A szoptatás szempontjából nem frakcionált heparin, LMWH és kumarinszármazék is választható, mivel egyik szer sem választódik ki az anyatejbe (21). Az acetilszalicilsav viszont kiválasztódik, és ronthatja az újszülött trombocytafunkcióit, ezért szoptatás alatt adása nem javasolt.

### Thromboprophylaxis

A teendőket a kockázat nagysága szabja meg. A 3. táblázatban felsoroltuk a nagy, közepes és kis kockázattal járó állapotokat, és a javasolt kezelési módokat (8, 23).

Nagy thrombosis kockázatot jelent a familiáris thrombophiliák közül az antitrombin- (AT) III-hiány, a homozigóta Leiden-mutáció, a szerzett thrombophiliák közül az antifoszfolipid-szindróma, valamint, ha idiopathiás vagy ismételt vénás thromboemboliás esemény szerepel az anamnézisben, több tényező együttes

Antikoaguláns terápiaiban részesülő szülő nő esetében a szülés időpontja elektíven tervezhető, ez lehetőséget ad a vérzéses és thrombosisos szövődmények minimalizálására.

## 3. TÁBLÁZAT

*Thromboprophylaxis alkalmazása a kockázat mértéke szerint (20)*

Kockázat	Megelőző vénás thromboemboliás esemény/thrombophiliastátus	Javasolt thromboprophylaxis
Nagy kockázat	megelőző vénás thromboemboliás esemény+thrombophilia miatt; tartós orális alvadásgátló kezelés; antifoszfolipid-szindróma	terápiás dózisban LMWH a terhesség alatt és kumarin a post partum időszakban legalább hat hétig; antifoszfolipid-szindróma esetén kis dózisu acetilszalicilsavval kiegészítve
Közepes kockázat	megelőző ismétlődő vénás thromboemboliás esemény; megelőző vénás thromboemboliás esemény+thrombophilia; megelőző vénás thromboemboliás esemény+családi anamnézisben vénás thromboemboliás esemény; tünetmentes thrombophilia (antitrombin III-defektus, homozigóta Leiden-mutáció, kombinált defektusok, homozigóta protrombingén-mutáció)	profilaktikus dózisban LMWH a terhesség alatt és hat hétig a szülést követően
Kis kockázat	Megelőző egyszeri vénás thromboemboliás esemény; thrombophilia egyéb rizikófaktor, családi anamnézis nélkül; tünetmentes thrombophilia (kivéve antitrombin III-defektus, kombinált defektusok, homozigóta Leiden-mutáció vagy protrombingén-mutáció)	profilaktikus dózisban LMWH hat hétig a szülést követően

*LMWH: kis molekulatömegű heparin*

fennállása, a műbillentyű, különösen mitralis pozícióban, illetve a régi típusú műbillentyű.

Ezekben az esetekben a terhesség teljes ideje alatt és a szülést követően hat hétig testsúlyhoz illesztett LMWH- (vagy nem frakcionált heparin) kezelés javasolt. A második trimeszterben és a gyermekágyban kumarinszármazék adása is megengedett (INR 2-3). Antifoszfolipid-szindróma esetén a terhesség alatt kis dózisu acetilszalicilsavval egészítjük ki a terápiát (8, 20).

*Közepes thrombosiskockázatnak* számít a 40 évnél idősebb életkor, egyszeri, megelőző vénás thromboembolia, megelőző terhesség vagy ösztrogénkezelés alatt kialakult vénás thromboemboliás esemény, egyéb okkal nem magyarázható ismételt spontán vetélés, praeclampia, halvaszülés és a thrombophiliák enyhébb formái (heterozigóta Leiden-mutáció, protrombingén-mutáció, protein C-, protein S-hiány, XIII-as faktorrendellenességek). Ezekben az esetekben profilaktikus dózisu alvadásgátló kezelés javasolható a terhesség teljes tartama alatt és a gyermekágy első hat hetében (8, 20).

*Kis thrombosiskockázatnak* számít az egyszeri vénás thromboemboliás esemény, ha sem thrombophilia, sem egyéb rizikófaktor, sem pozitív családi anamnézis nem kíséri; és a tünetmentes thrombophilia (kivéve antitrombin III-defektus, kombinált defektusok, homozigóta Leiden-mutáció vagy protrombingén-mutáció). Kis kockázat esetén a szülést követő hat hétben profilaktikus dózisban LMWH adása javasolt (8, 20).

A terápiás döntést meg kell előznie az egyéb rizikófaktorok számbavétele. A 4. táblázatban felsoroljuk

azokat a tényezőket, amelyek jelenléte esetén mérlegelnünk kell a thromboprophylaxist. Egy vagy két rizikófaktor jelenléte esetén a beteget a vénás thromboemboliás esemény irányában monitorozzuk, korán mobilizáljuk és megfelelő mértékű folyadékbevitelt biztosítunk. Kompressziós harisnyát alkalmazunk a császármetszés alatt és a post partum időszak első hetében. Három vagy több tényező együttes fennállása esetén már szükséges a thromboprofilaxis. Ilyenkor a szülést követően öt napig LMWH-kezelést alkalmazunk.

Amennyiben az anamnézisben átmeneti ok miatt kialakult vénás thromboemboliás esemény szerepel, szoros követés, és a szülést követő hat héten keresztül LMWH-profilaxis javasolt.

Figyelmet kell fordítani a rizikótényezőktől függetlenül a gravida immobilizációjának kerülésére, valamint a megfelelő mértékű folyadékbevitelre is.

#### Antifoszfolipid-szindróma vagy emelkedett antitesttiter

Antifoszfolipid-szindróma fennállását igazolja, ha a szérumban lupus antikoagulánst, illetve anticardiolipin-antitestet lehet ismételtén (nyolc hét különbséggel) kimutatni közepes vagy magas titerben, és egyidejűleg artériás, illetve vénás thrombosis, habituális vetélés, koraszülés szerepel

Az alsó végtagi thrombosisra jellemző végtagduzzanat és fájdalom csakúgy, mint a tüdőembóliára jellemző nehézlégzés gyakran megfigyelhető terhességben vénás thromboemboliás esemény jelenléte nélkül is.

## 4. TÁBLÁZAT

*Thromboprophylaxist szükségessé tevő rizikófaktorok a terhesség alatt*

*Rizikófaktorok:* császármetszés, elhízás, immobilizáció, varicositas, praeclampsia, sebészeti beavatkozás a közelmúltban, nephrosisszindróma, aktuális infekció, megelőzően spontán vénás thromboemboliás esemény (igazolt thrombophilia nélkül, negatív családi anamnézis), ACA-, IgG-, IgM-pozitivitás, anamnézisben vénás thromboemboliás esemény.

*ACA: anticardiolipin-antitest; IgG, IgM: immunoglobulin G, illetve M*

az anamnézisben (24). Antifoszfolipid-szindróma esetén a terhesség során több mint 70%-os thrombosis-kockázattal kell számolnunk (25). Ezért annak teljes tartama alatt, valamint a szülés és a post partum periódusban is alvadásgátló, valamint thrombocytáaggregáció-gátló kezelést kell alkalmazni LMWH-val és kis dózisu acetilszalicilsavval (6, 26, 27).

Nincs konszenzus azzal kapcsolatban, hogy amennyiben vénás thromboemboliás esemény nem szerepel az anamnézisben, de antifoszfolipid-antitest kimutatható közepes vagy magas titerben, elegendő-e a kis dózisu acetilszalicilsav adása önmagában. A szülés körüli időszakban a kezelést mindenképpen ki kell egészíteni LMWH-val. A megfelelő felvilágosítást követően a beteggel megbeszélve LMWH-profilaxis alkalmazható a terhesség teljes ideje alatt (28). Terápiarezisztens esetben intravénás immunoglobulin adása is

szóba jön (29).

Korábban prednizolon és acetilszalicilsav együttes alkalmazásával próbálkoztak, de a prednizolon tartós adása mellett sok mellékhatás alakult ki (eclampsia, koraszülés az ismert szteroid-mellékhatások mellett), ezért, hacsak nem szekunder kórfomáról van szó és az alapbetegség kezelése szempontjából szükséges, alkalmazása nem javasolt (30).

Antifoszfolipid-szindrómában az ismétlődő vetélések, a praeclampsia, a kora- és halvaszülések, az uteroplacentaris elégtelenség oka a placentában kialakuló microthrombusok. A folyamatban az antifoszfolipid-antitestek játszanak szerepet (10). A terhesség igazolásakor vagy a már prekonceptcionálisan megkezdett LMWH- és kis dózisu acetilszalicilsav-kezeléssel jelentősen növelhető a sikeresen kihordott terhességek száma (31–33). A heparinnak az

alvadásgátló hatáson kívül további előnye, hogy gátolja az antifoszfolipid-antitestek kötődését, csökkenti a gyulladást és gátolja a komplementaktivációt. Mindezek szintén hozzájárulnak a placenta normális működésének fenntartásához és a sikeres implantációhoz (34).

## Örökletes thrombophilia

Mivel örökletes thrombophilia esetén egyre gyakrabban végzik el a családtagok szűrését, mind sűrűbben találkozunk olyan gravidákkal, akik igazoltan örökletes thrombophiliában szenvednek. A rizikó mértéke függ a defektus típusától, illetve attól, hogy hányféle rendellenesség együttes jelenléte igazolható (35).

A legnagyobb thrombosis-kockázatot a veleszületett antitrombin III-defektus és a homozigóta Leiden-mutáció jelenti. Lényegesen gyakrabban kell vénás thromboemboliás esemény kialakulásával számolni több rendellenesség együttes jelenléte mellett is (36). Ezekben az esetekben akkor is javasolható a terhesség alatti thromboprophylaxis, ha az anamnézisben nem szerepel vénás thromboemboliás esemény. A többi rendellenesség esetében a post partum időszak első hat hetében kell thromboprophylaxist alkalmazni (20, 37, 38).

Hyperhomocysteinaemiában folsav adása javasolt prekonceptcionálisan és a terhesség teljes ideje alatt (4. táblázat).

## Alkalmazandó gyógyszerek

A rendelkezésünkre álló gyógyszerek: nem frakcionált heparin, kis molekulatömegű heparin; orális antikoagulánsok: acenokumarol, warfarin; thrombocytáaggregáció-gátló: acetilszalicilsav.

Tervezett graviditás esetén van lehetőségünk a legoptimálisabb kezelés megválasztására már a fogamzás körüli időszakban is. Krónikus orális antikoaguláns szedő beteget a fogamzást megelőzően vagy a terhesség igazolásakor heparinkezelésre kell átállítani. Ezért különös jelentőséget tulajdonítunk az ismert thrombophiliás betegek prekonceptcionális gondozásának.

## Nem frakcionált heparin

A heparinmolekula nem jut át a placentán, így nem kell sem teratogén, sem a magzatban kialakuló antikoaguláns hatással számolni. Tartós alkalmazása mellett mellékhatások léphetnek fel, amelyek közül az osteoporosist és a thrombocytopeniát említjük meg. Bár csonttörések ritkán fordulnak elő, szubklinikai csontsűrűség-csökkenés a heparinnal kezelt terhesek egyharmadában megfigyelhető. Alkalmazása során ezért ügyelni kell a kalciumkiegészítésre. Az immunmediált thrombocytopenia kialakulásának gyakoriságát 5–30%-ra becsülik (39). Vérzéses szövödmények kialakulása a gravidák esetében sem gyakoribb, mint a nem terheseknél.

A megfelelő terápiás alvadásgátlást nehéz biztosítani subcutan adagolással, mivel a nem frakcionált heparin biohasznosulása alacsony, és a terhesség előrehaladtával változik az alvadásgátló hatás. A terhességben észlelhető rövidebb felezési idő miatt cél-

Antifoszfolipid-szindróma esetén a terhesség teljes tartama alatt, valamint a szülés és a post partum periódusban is alvadásgátló, valamint thrombocytáaggregáció-gátló kezelést kell alkalmazni.

szerű naponta kétszer adagolni (40). További hátrány, hogy alkalmazása laboratóriumi monitorozást igényel (aPTT, amelynek a normális érték 1,5–2-szerese javasolt). Előnye viszont az LMWH-val szemben, hogy hatása gyorsabban, biztonságosabban felfüggeszthető (protaminszulfát), ezért a szülés körüli időszakban a nem frakcionált heparin adását részesítjük előnyben.

### Kis molekulatömegű heparin

Jelenleg az alvadásgátlás legoptimálisabb módja, mivel biohasznosulása nagyobb a nem frakcionált heparinénál (41). Bár alkalmazása általában nem teszi szükségessé a laboratóriumi monitorozást, terhességben a gyorsabb metabolizmus, a változó testsúly, plazmavolumen és vesefunkciós értékek, valamint a heparint kötő fehérjék változó mennyisége miatt szükséges a kezelés hatékonyságának ellenőrzése. Ez négy órával az injekció beadását követően kell történnjen az anti-FXa meghatározásával (42). További előnyt jelent, hogy ritkábban okoz osteoporosist és thrombocytopeniát, mint a nem frakcionált heparin. Ennek ellenére rendszeresen ellenőrizni kell a thrombocytaszámot (39). Kényelmesebb az alkalmazása, az öninjekciózás lehetősége javítja a beteg együttműködési készségét is. Fontos az öninjekciózás helyes módjának betanítása. Allergiás bőrreakció előfordulása esetén készítményt kell váltani (42). Mivel az LMWH felezési ideje terhesség alatt rövidebb, előnyben kell részesíteni a naponta kétszeri adagolást (40).

### Acenokumarol

Amennyiben lehetséges, a kumarinszármazék acenokumarol (Syncumar) alkalmazását kerüljük a terhesség alatt. Az első és harmadik trimeszterben adása kontraindikált (20)! Ennek oka részben a teratogén hatás, részben a vérzéses szövődmények gyakoribb kialakulása (7). Mechanikus műbillentyűvel élő betegek esetében, akiknél az LMWH-val nem lehet megfelelő mértékű antikoagulálást biztosítani, indokolt az adása (7, 17). Mivel a molekula átjut a placentán, a terhesség első trimeszterében embriopathiát okozhat, orrhypoplasiát, epiphysisrendellenességet. A terhesség bármely időszakában alkalmazva neurológiai eltéréseket (nervus opticus atrophíát, mentális retardációt, corpus callosum agenesiát, hydrocephalust) idézhet elő. A teratogén hatás kialakulásának valószínűsége 5%, emellett nő a vetélés és a koraszülés gyakorisága is (43). Mivel bejut a magzati keringésbe is, nemcsak az anya szervezetében, hanem a magzatban is alvadásgátló hatást fejt ki, amely növeli a vérzéses szövődmények kialakulásának kockázatát (21). Alkalmazása a szülés alatt szintén veszélyes, hiszen hatása nem függeszthető fel gyorsan. Mivel nem választódik ki az anyatejbe, adható a szoptatás alatt (21). A terápia beállítását célszerű a szülést követő második vagy harma-

dik napon elkezdni heparinvédelemben. A teljes alvadásgátló hatást laboratóriumi vizsgálattal kell ellenőrizni, az INR értéknek 2–3 között kell lennie. Az LMWH egyidejű alkalmazása 2 feletti INR-érték elérése esetén hagyható abba.

### Warfarin

A warfarin (Marfarin) szintén kumarinszármazék (hidroxikumarin). Hatásmechanizmusa (májban a K-vitamin-függő alvadási faktorok szintézisét gátolja), valamint mellékhatásspektruma megegyezik az acenokumaroléval. Alkalmazásának előnye hosszabb felezési idejéből adódik (körülbelül 42 óra), amely miatt egyenletesebb a hatása és biztonságosabb az alkalmazása (44).

### Kis dózisú acetilszalicilsav

Az acetilszalicilsav kis dózisban (75–100 mg/nap) biztonságosan alkalmazható terhességben. Indokolt az alkalmazása antifoszfolipid-szindrómában is LMWH-profilaxis mellett vagy önmagában antifoszfolipid-antitest jelenléte esetén (20). Az acetilszalicilsav alacsony koncentrációban kiválasztódik az anyatejben, és bár nincs pontos adat ezzel kapcsolatban, befolyásolhatja az újszülöttben a thrombocyták funkcióját (14). Alkalmazását ezért szoptatás alatt nem javasolják.

### Thrombolysis

Bár a thrombolysisel kapcsolatos vérzéses szövődmények mind az anyára, mind a magzatra nézve jelentős kockázatot jelentenek, bizonyos helyzetekben alkalmazása életmentő lehet. Akut szívizominfarktusban, hemodinamikailag instabil, maszszív tüdőembólia esetén, műbillentyű-thrombosisban elsősorban a szelektív arteriográfia vagy venográfia során lokálisan alkalmazott lysisel, megfelelően kiválasztott betegeknél alkalmazva, jó eredmény érhető el (4, 15, 19).

### Összefoglalás

A terhesség, még inkább a szülés körüli időszak, a gyermekágy fokozott kockázatot jelent a thrombosis kialakulása szempontjából. Amennyiben a gravida vagy a szülőnő már rendelkezik egy vagy több rizikótényezővel, fokozódik a vénás thromboemboliás esemény előfordulásának valószínűsége. Ezért rendkívül fontos, hogy a kockázatot időben felmérjük és a megfelelő terápiát alkalmazzuk.

---

A kumarinszármazékok átjutnak a placentán, a terhesség első trimeszterében embriopathiát, bármely időszakában alkalmazva neurológiai eltéréseket okozhatnak.

---

## IRODALOM

1. Pabinger I, Grafenhofer H. Anticoagulation during pregnancy. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:633-8.
2. Gibson PS, Rosene-Montella K. Drugs in pregnancy. Anticoagulants. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001;15(6):847-61.
3. Robertson L, Greer I. Thromboembolism in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17(2):113-6.
4. Sellman JS, Holman RL. Thromboembolism during pregnancy. *Postgraduate Medicine* 2000;108(4).
5. Doyle NM, Monga M. Thromboembolic disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004;31(2):319-44.
6. Lassere M, Empson M. Treatment of antiphospholipid syndrome in pregnancy – a systematic review of randomized therapeutic trials. *Thromb Res* 2004;114(5-6):419-26.
7. Naqvi TZ, Foster E. Anticoagulation during pregnancy. *Current Women's Health Reports* 2002;2:95-104.
8. Pfliegler Gy (szerk). A thromboemboliák megelőzése és kezelése; irányelvek. *Hematológia – Transzfúziológia* 2005;38(Suppl2):13-4.
9. Martinelli I, Legnani C, Bucciarelli P, Grandone E, De Stefano V, Mannucci PM. Risk of pregnancy-related venous thrombosis in carriers of severe inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 2001;86(3):800-3.
10. Ruiz-Iratorza G, Khamashta MA, Hughes GR. Treatment of pregnancy loss in Hughes syndrome: a critical update. *Autoimmun Rev* 2002;1(5):298-304.
11. Refuerzo JS, Hechtman JL, Redman ME, Whitty JE. Venous thromboembolism during pregnancy. Clinical suspicion warrants evaluation. *J Reprod Med* 2004;48(10):767-70.
12. Epiney M, Boehlen F, Boulvain M, Reber G, Antonelli E, Morales M, et al. D-dimer levels during delivery and the postpartum. *J Thromb Haemost* 2005;3(2):268-71.
13. Paidas MJ, Ku DH, Arkel YS. Screening and management of inherited thrombophilias in the setting of adverse pregnancy outcome. *Clin Perinatol* 2004;31(4):783-805.
14. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(Suppl3):627S-644S.
15. Stone SE, Morris TA. Pulmonary embolism and pregnancy. *Crit Care Clin* 2004;20(4):661-77.
16. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of literature. *Arch Intern Med* 2000;160:191-6.
17. Danik S, Fuster V. Anticoagulation in pregnant women with prosthetic heart valves. *Mt Sinai J Med* 2004;71(5):322-9.
18. Nassar AH, Hobeika EM, Abd Essamad HM, Taher A, Khalil AM, Usta IM. Pregnancy outcome in women with prosthetic heart valves. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(3):1009-13.
19. Lengyel M, Horstkotte D, Voller H, Mistiaen WP, Working Group Infection, Thrombosis, Embolism and Bleeding of the Society for Heart Valve Disease. Recommendations for the management of prosthetic valve thrombosis. *Heart Valve Dis* 2005;14(5):567-75.
20. Nelson-Piercy C. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Guideline No. 37. Thromboprophylaxis during pregnancy, labour and after vaginal delivery. 2004.
21. Bates SM, Ginsberg JS. Anticoagulants in pregnancy: fetal effects. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1997;11(3):479-88.
22. Maslovitz S, Many A, Landsberg JA, Varon D, Lessing JB, Kupfermanc MJ. The safety of low molecular weight heparin therapy during labor. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;17(1):39-43.
23. Bowles L, Cohen H. Inherited thrombophilias and anticoagulation in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17(3):471-89.
24. Greaves M, Cohen H, Machin SJ, Mackie I. Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 2000;109:704-15.
25. Khare M, Nelson-Piercy C. Acquired thrombophilias and pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17(3):491-507.
26. Derksen, Groot, Nieuwenhuis, Christiaens. How to treat women with antiphospholipid antibodies in pregnancy? *Ann Rheum Dis* 2000;60:1-3.
27. Boda Z, Schlammadinger A, Laszlo P, Lakos G, Kerenyi A, Pfliegler G, et al. Nagy dóziszű kis molekulatömegű heparinprofilaxis sikere antifoszfolipid szindrómás terhesekben. *Orv Hetil* 2003;8;144(23):1131-4.
28. Ruiz-Iratorza G, Khamashta MA. Management of thrombosis in antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus in pregnancy. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1051:606-12.
29. Shoenfeld Y, Katz U. IVIg therapy in autoimmunity and related disorders: our experience with a large cohort of patients. *Autoimmunity* 2005;38(2):123-37.
30. Tincani A, Rebaoli CB, Frassi M, et al. Pregnancy Study Group of Italian Society of Rheumatology. Pregnancy and autoimmunity: maternal treatment and maternal disease influence on pregnancy outcome. *Autoimmun Rev* 2005;4:423-8.
31. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;18(2):CD002859.
32. Cervera R, Balasch J. The management of pregnant patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2004;13(9):683-7.
33. Porter TF, Scott JR. Evidence-based care of recurrent miscarriage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005;19(1):85-101.
34. Girardi G. Heparin treatment in pregnancy loss: Potential therapeutic benefits beyond anticoagulation. *J Reprod Immunol* 2005;66(1):45-51.
35. Heit JA. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. *J Thromb Haemost* 2005;3(8):1611-7.
36. Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, et al. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstet Gynecol* 2005;106(3):517-24.
37. Huxtable LM, Tafreshi MJ, Ondreyco SM. A protocol for the use of enoxaparin during pregnancy: results from 85 pregnancies including 13 multiple gestation pregnancies. *Clin Appl Thromb Hemost* 2005;11(2):171-81.
38. Boda Z, Laszlo P, Pfliegler G, Tornai I, Rejto L, Schlammadinger A. Thrombophilia, alvadásgátló kezelés és terhesség. *Orv Hetil* 1998;139(52):3113-6.
39. Walenga JM, Prechel M, Jeske WP, Bakhos M. Unfractionated heparin compared with low-molecular-weight heparin as related to heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11(5):385-91.
40. Ensom MH, Stephenson MD. Pharmacokinetics of low molecular weight heparin and unfractionated heparin in pregnancy. *Soc Gynecol Investig* 2004;11:377-83.
41. Greer I, Hunt BJ. Low molecular weight heparin in pregnancy: current issues. *Br J Haematol* 2005;128(5):593-601.
42. Ellison J, Walker ID, Greer IA. Antenatal use of enoxaparin for prevention and treatment of thromboembolism in pregnancy. *BJOG* 2000;107(9):1116-21.
43. van Driel D, Wesseling J, Sauer J, van der Veer E, Touwen B, Smrkovsky M. In utero exposure to coumarins and cognition at 8 to 14 years old. *Pediatrics* 2001;107:123-9.
44. Lengyel M, SPORTIF-III altanulmány vizsgálói. Warfarin, vagy acenocoumarol? Melyik előnyösebb a krónikus pitvarfibrilláció antikoaguláns kezelésében. *Orv Hetil* 2004;145(52):2619-21.