

* Privatna ginekološka ordinacija Darko Husar;
** Klinika za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra u Zagrebu

TROMBOEMBOLIJSKA BOLEST U TRUDNOĆI THROMBOEMBOLIC DISEASE IN PREGNANCY

Darko Husar,* Josip Đelmiš**

Pregled

Ključne riječi: trudnoća, trombofilija, venska tromboza, niskomolekularni heparin

SAŽETAK. Fatalna plućna embolija u mnogim razvijenim zemljama ostaje najvažniji uzrok mortaliteta u trudnoći, a za povišenu incidenciju tromboembolijskih incidenata u trudnoći znamo već stoljećima. Fiziološka zbivanja u trudnoći dovode do stanja hiperkoagulabilnosti, što povisuje rizik za venski tromboembolizam (VTE). Žene s prirođenim ili stečenim trombofilijama imaju za vrijeme trudnoće posebno visoki rizik za VTE i tromboprofilaksa je opravdana i potrebna u nekim slučajevima. Trombofilija je također povezana s komplikacijama trudnoće, koje uključuju intrauterinu smrt ploda, preeklampsiju, intrauterini zastoj rasta (IUGR) te abrupciju posteljice. Antitrombotički lijekovi koji su na raspolaganju za prevenciju i liječenje venskog tromboembolizma i komplikacija trudnoće, koje trombofilija uzrokuje, su nefrakcionirani heparin (UFH), niskomolekularni heparin (LMWH) i acetilsalicilna kiselina. Antagonisti vitamina K su u trudnoći kontraindicirani. Učinkovitost i sigurnost niskomolekularnog heparina je danas dokazan i on je terapija izbora u prevenciji i liječenju VTE u trudnoći. Niskomolekularni heparin je zamijenio nefrakcionirani heparin zbog veće terapijske sigurnosti i manjeg broja nuspojava.

Review

Key words: pregnancy, thrombophilia, venous thrombosis, low-molecular-weight heparin

SUMMARY. Fatal pulmonary embolism remains the most common cause of mortality among pregnant women in many Western countries. About high risk for venous thromboembolism during pregnancy we know for centuries. The physiological changes of pregnancy produce a hypercoagulable state that increases the risk of venous thromboembolism (VTE). Women with inherited or acquired thrombophilias are at particularly high risk of VTE during pregnancy, and thromboprophylaxis may be advisable in some cases. Thrombophilia is also associated with complications of pregnancy, including fetal loss, pre-eclampsia, intra-uterine growth restriction, and placental abruption. The antithrombotic agents available for the prevention and treatment of VTE during pregnancy, and pregnancy complications, include unfractionated heparin (UFH), low-molecular-weight heparin (LMWH) and aspirin. Vitamin K antagonists are contraindicated in pregnancy. The efficacy and safety of LMWH have been demonstrated for the prevention and treatment of the VTE in pregnancy. LMWH is today therapy of the choice for VTE and its complications in pregnancy. LMWH replaced UFH because of its higher security and less side effects.

Kliničari znaju već godinama, da ne kažemo stoljećima, da trudnoća za ženu predstavlja stanje povišenog rizika za tromboembolizam, odnosno tromboembolički incident. Još 1878. godine Agnus Mac Donald je opisao čestu plućnu emboliju na autopsijama žena umrlih za vrijeme trudnoće i nakon poroda.¹ S opstetričkog gledišta, kada je glasoviti patolog Virchow 1856. godine opisao da trijada, koju čine hiperkoagulabilnost, staza u cirkulaciji te oštećenje krvnih žila, predstavlja uzrok venskog tromboembolizma, gotovo kao da je pred očima imao trudnu ženu.²

J.A. Heit i sur u svom radu iz 2005. godine brojkama su potkrijepili kliničko iskustvo koje postoji već godinama: trudnoća povisuje rizik za tromboembolizam. Ni jedno doba za vrijeme trudnoće nije bez tog rizika. Rizik je nizak za vrijeme prvog trimestra, ostaje relativno konstantno povišen za vrijeme ostatka trudnoće i raste značajno nakon poroda. Manifestacije tromboembolijske bolesti se tijekom trudnoće mijenjaju. Za vrijeme trudnoće, odnosno prije poroda, češća je duboka venska tromboza (DVT) bez plućne embolije (PE) ili plućna embolija bez dokazane duboke venske tromboze. Za vrijeme poroda ili nakon njega, dakle u babinju, plućna embolija postaje znatno češća i ona se vrlo često pojavljuje

bez simptomatske duboke venske tromboze. Pojavnost duboke venske tromboze je značajno češća u trudnoći kod najmlađih (15–19 godina) i najstarijih roditelja (> 40 godina) u odnosu na grupu roditelja od oko 25 godina. S druge strane, incidencija duboke venske tromboze nakon poroda je značajno češća u grupi žena za vrijeme njihovog najaktivnijeg reproduktivnog perioda (20–34 godine). Porast incidencije plućne embolije, na sreću, nije toliko značajan u ovoj skupini žena. Kod žena u dobi od 35 i više godina incidenija plućne embolije je viša od incidencije same duboke venske tromboze.³

Venska tromboza je, dakle, ozbiljna komplikacija trudnoće, poroda i babinja jer izravno ugrožava zdravlje i život majke. Incidencija duboke venske tromboze tijekom trudnoće je 0,61/1000 trudnoća u žena mlađih od 35 godina i 1,21/1000 poroda u žena starijih od 35 godina. Incidencija duboke venske tromboze nakon poroda je 0,30/1000 trudnoća u žena mlađih od 35 godina te 0,72/1000 poroda kod žena starijih od 35 godina. Dakle, u posljednjih 20 godina je došlo do pada incidencije duboke venske tromboze te je ona sada postala češća za vrijeme trudnoće, nego nakon poroda. Fatalna plućna embolija je načešći uzrok maternalnog mortaliteta u razvijenim zemljama (Švedska, Velika Britanija te USA).⁴

U Klinici za ženske bolesti i porode u Zagrebu nađena je 2001. godine učestalost duboke venske tromboze u trudnoći i puerperiju u 2% žena, a plućne embolije u 0,2%.⁵

Oko 90% dubokih venskih tromboza pojavljuje se u lijevoj nozi što je vjerojatno posljedica kompresije lijeve ilijačne vene gravidnim uterusom. Više dubokih venskih tromboza pojavljuje se u iliofemoralnim venama nego u venama potkoljenice (72%:7%), što predstavlja značajno veći rizik za embolizaciju te duboku vensku insuficijenciju.⁶ Različiti faktori mogu tijekom trudnoće značajno povisiti rizik za venski tromboembolizam, uključujući i način dovršenja poroda (povišen rizik kod operativnog dovršenja vaginalnog poroda te kod poroda carskim rezom), zatim dob iznad 35 godina, multiparitet, debljina, prisutnost infekcije, dugotrajno ležanje u krevetu, obiteljska povijest u kojoj je bilo tromboembolijskih događaja te prirodne i stečene trombofilije.⁷

Svi prirodni i stečeni poremećaji zgrušavanja kod trudne žene su snažno povezani s trombozom. Naslijeđene trombofilije uključuju: Leidensku mutaciju faktora V, što znači nemogućnost inaktiviranja aktivnog faktora V (Va) od aktiviranog proteina C; rezistenciju aktiviranog proteina C koja nije povezana s Leidenskom mutacijom faktora V; mutaciju gena za protombin, što rezultira porastom njegove koncentracije u plazmi; poremećaj enzima metilen tetrahidrofolat reduktaze (MTHFR), što rezultira porastom homocisteina u plazmi, a to opet oštećuje funkciju endotela koji ima antikoagulantno djelovanje; deficijenciju prirodnih antikoagulanata – proteina C, proteina S i antitrombina.⁸ Stečene trombofilije uključuju sindrom antifosfolipidnih antitijela te hiperhomocisteinemiju.⁹

Patogeneza venskog tromboembolizma za vrijeme trudnoće

Prema Virchowu, sve tri komponente trijade nastanka tromboembolije postoje u trudnoći. Prvo, venska staza se pojavljuje na kraju prvog tromjesečja trudnoće, a doseže vrhunac na kraju trećeg tromjesečja trudnoće. Drugo, oštećenje endotela zdjelčnih krvnih žila se može razviti za vrijeme vaginalnog poroda kao i kod poroda carskim rezom i konačno, treće, trudnoća inducira promjene u koagulacijskom te fibrinolitičkom sustavu koje dovode do stanja hiperkoagulabilnosti.¹¹

Trudnoća je povezana s progresivnim i značajnim porastom koncentracije u plazmi brojnih faktora zgrušavanja: faktora XII, XIII te faktora Xc, faktora VIII von Willebrand, zatim faktora VII, faktora V i fibrinogena. S druge strane, trudnoća ne utječe znatno na razinu protrombina, faktora IXc te faktora XIc.¹² Trudnoća je karakterizirana i povezana sa značajnom aktivacijom koagulacijskog sistema u cijelosti te s povišenim stvaranjem trombina. Razine antitrombina te proteina C ostaju u trudnoći nepromijenjene, no mogu se pojaviti stečena rezistencija na aktivirani protein C te redukcija koncentracije proteina S.¹³ Nedavno je također dokazano da u trudnoći postoji »downregulacija« aktivnosti monocita

na ekspresiju tkivnog faktora.¹⁴ To bi mogao biti kompenzatorni mehanizam, odnosno odgovor na stanje hiperkoagulabilnosti. U fibrinolitičkom sustavu su značajno povišeni inhibitor aktivatora plazminogena tip I (PAI-1) te tip II (PAI-2), dok je totalni slobodni plazminogen nakon venske okluzije značajno snižen. Sveukupno, fibrinolitička aktivnost je za vrijeme trudnoće smanjena, a uz aktivaciju koagulacijskog sistema vodi do povišenog rizika za trombozu.^{15,17}

Općenito se smatra da tromboza nastaje zbog loše kontrolirane hemostaze. Ukoliko dođe do aktivacije koagulacije potrebno je preventivnim mjerama spriječiti nastanak tromba. Nastanak tromba može se spriječiti inaktivacijom koagulacije, odstranjenjem faktora aktivacije, kao i odstranjenjem fibrina pomoću endotelnih stanica i razgradnjom fibrina fibrinolitičkim sustavom. Normalno postoji ravnoteža između prokoagulacijskog, profibrinolitičkog sustava i stijenke krvne žile. Svaka promjena u tim sustavima će rezultirati krvarenjem ili trombozom. Koncentracija faktora koagulacije i fibrinolize ima utjecaja na stvaranje i razgradnju fibrina. Nadalje, koncentracija inhibitora koagulacijskog i fibrinolitičkog sustava će odrediti koliko će dugo biti aktivirani koagulacijski i fibrinolitički proteini, što će također imati utjecaja na stvaranje i razgradnju fibrina. I konačno, stanice endotela mogu imati protrombinski ili antitrombinski učinak.¹⁸

Sklonost tromboembolijskoj bolesti u trudnoći

Žene s naslijeđenom ili stečenom trombofilijom imaju izmijenjen hemostatski sustav koji pogoduje zgrušavanju. Približno 50% trombotičnih epizoda u trudnoći se pojavljuje kod osoba s naslijeđenom trombofilijom.¹⁹ Među tim ženama rizik za venski tromboembolizam je naročito visok u postpartalnom razdoblju i kod njih je osobito tijekom šest tjedana nakon poroda važno primijeniti trombopofilaksu.²⁰ Za vrijeme trudnoće situacija je drugačija. Rizik je nešto niži i tu treba uzeti u obzir tip deficijencije, odnosno postojećeg poremećaja (vidi *tablicu 1.*), te osobnu povijest bolesti prije trudnoće. Također, prije odluke o profilaksi treba uzeti u obzir i druge faktore kao dob trudnice, dugotrajno mirovanje u krevetu i paritet. Mnogo je veći rizik kod homozigota za određeni genetski poremećaj, nego kod heterozigota.

Tablica 1. Rizik venskog tromboembolizma u trudne žene sa trombofilijom (prema Robertsonu i sur.¹⁰)

Table 1. Risk of venous thromboembolism in pregnant women with thrombophilia (adapted from Robertson et al.¹⁰)

Tip (type) trombofilije	Relativni rizik za VT
Factor V Leiden (homozigot)	34,40
Protrombin (homozigot)	26,36
Factor V Leiden (heterozigot)	8,32
Protrombin (heterozigot)	6,82
Protein C deficijencija	4,76
Deficijencija antitrombina	4,69
Protein S deficijencija	3,1

Treba znati da rutinska profilaksa niskomolekularnim heparinom u žena s deficijencijom antitrombina, proteina C te proteina S dovodi do značajnog smanjenja incidencije venskog tromboembolizma.²¹

Povezanost trombofilije i komplikacija u trudnoći

Povezanost između prirodnih i stečenih trombofilija i komplikacija u trudnoći izaziva u posljednjem desetljeću povećani interes. Neke prirodne trombofilije te sindrom antifosfolipidnih antitijela, kao predstavnik stečenih poremećaja koagulacije, značajno povećavaju rizik za komplikacije u trudnoći, kao npr. intraterinu smrt ploda, tešku preeklampsiju, intrauterini zastoj rasta te abrupciju placente. Svi ovi događaji su posljedica smanjene placentalne perfuzije zbog ekscesivnog odlaganja fibrina i tromboze u uterinim i placentalnim krvnim žilama.²²

Smrt ploda i komplikacije u kasnoj trudnoći

Povezanost između sindroma antifosfolipidnih antitijela i ponavljanih pobačaja je dobro poznata – 20% žena koje imaju ovaj poremećaj imaju barem jedan spontani pobačaj u anamnezi, dok je povezanost između kongenitalnih trombofilija i ponavljanih pobačaja manje jasna pa je i veći broj studija s kontradiktornim rezultatima.²³

Preeklampsija, intrauterini zastoj rasta i abrupcija posteljice su kasne komplikacije u trudnoći koje su odgovorne za intrauterinu smrt ploda, nedonošenost te maternalni mortalitet. Mnoge studije pokazuju povezanost trombofilija i ovih komplikacija u trudnoći.^{24,25} Ima, međutim, i kontradiktornih rezultata koji se mogu tumačiti malim ispitivanim grupama, različitim dijagnostičkim kriterijima te retrospektivnim karakterom poje-

dinih studija. Sve je više podataka koji govore o jačoj povezanosti za intrauterinu smrt ploda nego za preeklampsiju te abrupciju placente.²⁶

Klinička slika tromboembolije

U trudnoći duboka venska tromboza (DVT) počinje češće u dubokim proksimalnim venama lijeve noge. Znakovi i simptomi DVT uključuju jednostranu bol u ekstremitetu, oteklinu, osjetljivost, promjenu boje i opipljivu induraciju. Uobičajeno je prisutan i Hofmanov znak (pasivna dorzifleksija stopala kod opušteno noge izaziva bol). Lowenbergov test je pozitivan: bol se pojavljuje distalno u odnosu na manšetu tlakomjera napumpanu na 180 mmHg. Izražena oteklina, cijanoza, bljedoća, hladan ekstremitet i smanjen puls ukazuju na rijetku opstruktivnu trombozu iliofemoralne vene. Neobjašnjiva tahikardija je nespecifičan znak za plućnu emboliju (PE) te stoga treba učiniti dijagnostičke pretrage. Tahipneja, hemoptiza, povišena temperatura, krkljanje, hroptanje, zviždanje i sinkopa su drugi simptomi koji ukazuju na PE. Dispneja, pleuritična bol u prsima, ponestajanje daha i suhi kašalj su nespecifični znakovi.

Pregled ultrazvukom je prvi korak u potvrđivanju dijagnoze DVT. Osjetljivost i specifičnost ultrazvuka za otkrivanje ugruška u proksimalnim venama je 90%. Najmanje 50% malih tromba potkoljenice se previdi zbog kolateralnih venskih kanala. Ako postoje klinički simptomi uz negativan ultrazvučni nalaz, potrebno je učiniti flebografiju kontrastnim sredstvom koje se ubrizga u dorzalnu venu zahvaćenog stopala. Identifikacija tromba zahtijeva vizualizaciju dobro definiranog manjka punjenja na više od jedne snimke. Izloženost fetusa radijaciji se procjenjuje na manje od jednog rada za unilateralnu flebografiju, uključujući fluoroskopiju i

Tablica 2. Antikoagulantni lijekovi za liječenje tromboembolijskih poremećaja u trudnoći²⁹
Table 2. Anticoagulant agents for the management of thrombotic risk during pregnancy²⁹

Lijek	Mehanizam djelovanja	Nuspojave	Klinička primjena
Antagonisti vitamina K	inteferiraju s cikličkom interkonverzijom vit. K i njegovih epoksida mijenjajući metabolizam o vit.-K ovisnim proteinima posebno faktore I, VII, IX i X	krvarenje visoki rizik pobačaja (42%) rizik embriopatije	Ne preporučuje se u trudnoći
Nefrakcionirani heparin (UFH)	inhibira faktor Xa, trombin i ostale serumske proteaze u sistemu koagulacije	Krvarenje Osteoporoza (2%) trombocitopenija (HIT) alergijske kožne reakcije	Prevenција i liječenje VTE u trudnoći i prevencija komplikacija u žena s trombofilijom
Niskomolekularni heparin – LMWH	inhibira faktor Xa, trombin i ostale serumske proteaze u sistemu koagulacije. Smanjeno vezanje za proteine plazme u odnosu na UFH	Niski rizik velikih (<2%) i malenih krvarenja (<3%). Maleni rizik alergijskih kožnih reakcija (<2%) Niski rizik HIT-a (0–0,16%) Niski rizik za plod (3,03–6%)	Prevenција i liječenje VTE za vrijeme trudnoće i prevencija komplikacija u žena sa trombofilijom
Aspirin – niska doza krvarenje	inhibira ciklooksigenazu u trombocitima i tako prevenira formiranje jakog vazokonstriktora tromboksana A2	Krvarenje Rizik štetnog djelovanja na plod	Rizik sigurnosti u ranoj trudnoći. Prevencija kasnih komplikacija u trudnoći kod žena s preeklampsijom, IUGR-om te sindromom antifosfolipidnih antitijela
Fondaparinaux	selektivni inhibitor faktora Xa	Mogući manji transplacentarni prijenos lijeka, niski rizik krvarenja	Alternativni antikoagulant za pacijente s imunol. reakcijom na UFM i LMWH
Danaparoid	inhibitor faktora Xa	Rizik unakrsne reaktivnosti u pacijenata koji ne podnose heparin, niski rizik krvarenja	Alternativni antikoagulans za pacijente koji su razvili HIT

snimanje regije filmom bez pregače za trbuh. To je znatno ispod minimalne izloženosti radijaciji koja se smatra teratogenom. Snimanje magnetskom rezonancijom se sve više koristi za procjenu DVT.²⁷

Dijagnosticiranje plućne embolije, ukoliko nije izazvalo znakove šoka i nagle smrti s dispnejom, uključuje analizu plinova arterijske krvi, elektrokardiogram, snimanje pluća i kateterizaciju plućne arterije. Kad je moguće, treba učiniti spiralnu kompjutorsku tomografsku (CT) plućnu angiografiju. Spiralna CT pulmonarna angiografija otkriva umjerene do velike emboluse. Osim toga, ekstravaskularna patologija, koja doprinosi simptomima bolesnice, može se također vidjeti.²⁸

Liječenje

Antitrombotični lijekovi (*tablica 2.*) za prevenciju i liječenje venskog tromboembolizma za vrijeme trudnoće, uključujući komplikacije trudnoće kao posljedicu trombofilije, su: nefrakcionirani heparin, niskomolekularni heparini, antagonisti vitamina K te acetilsalicilna kiselina. Noviji lijekovi na tržištu su Fondaparinaux te Danaparoid, primarno za pacijente s imunološkom reakcijom na nefrakcionirani heparin te niskomolekularni heparin.²⁹

Do nedavno, nefrakcionirani heparin se smatrao lijekom izbora za prevenciju i liječenje venskog tromboembolizma u trudnoći. Međutim, zbog značajnih nuspojava kao što su osteoporoza i heparinom inducirana trombocitopenija (HIT) i potreba za detaljnim i čestim laboratorijskim nadzorom, nefrakcionirani heparin je zamijen-

jen niskomolekularnim heparinom (LMWH). Ni frakcionirani, ni niskomolekularni heparini ne prelaze posteljicu i ne izlučuju se u mlijeko. Niskomolekularni heparin ima brojne prednosti nad nefrakcioniranim.³⁰ Ove prednosti uključuju superiornu bioraspodjeljivost (90%:30% u korist niskomolekularnog heparina), bolje doziranje – jedanput na dan umjesto dvaput kod nefrakcionirao heparina, bolji, predvidljiviji, stabilniji anti-koagulantni učinak uz nepotreban laboratorijski nadzor, nižu incidenciju heparinom inducirane trombocitopenije, niži rizik osteoporoze te manje alergijskih kožnih reakcija. Nefrakcionirani heparin i niskomolekularni heparin ne samo da inhibiraju faktor Xa i trombin, već i serumske proteaze u lancu zgrušavanja. Također, niskomolekularni heparin ima i dodatnu aktivnost koja nije samo povezana s antikoagulantnim učinkom, nego on posjeduje i protuupalno djelovanje, a također i modulirajući učinak na imunološki sustav.^{31,32} Dominantan anti-koagulacijski učinak heparina je dakle, povećanje sposobnosti antitrombina da neutralizira hemostatske enzime, a prije svega faktor Xa i trombin. Molekularna težina nefrakcioniranog heparina kreće se od 3.000 do 35.000 D, sa srednjom vrijednošću 15.000 D. Oba tipa heparina antagonizira protamin sulfat.³²

Bez obzira na dozu i tip korištenog heparina, bolesniku treba izvijestiti o najčešćim nuspojavama heparina, uključujući lako nastajanje modrica, krvarenje, heparinom izazvanu osteoporozu i trombocitopeniju. Treba preporučiti uzimanje kalcija od najmanje 2g dnevno i svakodnevnu tjelovježbu. Tjedno brojanje trombocita potrebno je u prvih mjesec dana uzimanja heparina.

Tablica 3. Rizik tromboze i odgovarajući, preporučeni način profilakse za prevenciju venskog tromboembolizma (VTE)²⁹
Table 3. Risk of thrombosis and strategies for prevention of VTE in pregnancy²⁹

Kategorija rizika	Postupak
<i>Niski rizik</i>	
Ustanovljena trombofilija (osim teških oblika*) bez prethodnog VTE	Klinički nadzor i nefarmakološka tromboprofilaksa
Prethodni sekundarni VTE (bez povezanosti s trudnoćom, kontracepcijom ili trombofilijom)	LMWH profilaksa (npr. deltaparin 50–100 IU/kg/dan ili enoksaparin 40–80 mg/dan) nakon poroda tijekom 14 dana
Žene s različitim rizičnim faktorima (ne trombofilija)	LMWH antenatalno u slučaju dodatnog rizika koji se pojavi tijekom trudnoće
Asimptomatske žene s antifosfolipidnim sindromom	
<i>Umjereni rizik</i>	
Bez prethodnog VTE, ali ustanovljena teška trombofilija*	LMWH što prije, kada se stanje dijagnosticira pa do 6 tjedana nakon poroda (npr. deltaparin 50–100 IU/kg/dan ili enoksaparin 40–80 mg/dan)
Prethodni VTE i trombofilija (osim teških oblika)*	
Prethodni VTE tijekom trudnoće ili oralne kontracepcije	
Prethodni idiopatski VTE	
Rekurentni (recidivirajući) idiopatski VTE	
Habitualni spontani pobačaji (>1) i antifosfolipidni sindrom***	
<i>Visoki rizik</i>	
Žene na dugotrajnoj antikoagulantnoj terapiji	LMWH što prije, u trenutku dijagnoze pa do 6 tjedana nakon poroda ili prelaska na antagoniste vitamina K (doze LMWH: deltaparin 100–150 IU/kg/dan do 200 IU/kg/dan u pojedinim slučajevima npr. akutni VTE. Preporuča se monitoring anti-Xa aktivnosti**
Deficijencija antitrombina i povijest VTE	
Akutni VTE tijekom aktualne, tekuće trudnoće	
Povijest venskog ili arterijskog tromboembolizma i antifosfolipidni sindrom	

Pojašnjenja:

* teški oblici trombofilije uključuju: deficijenciju antitrombina, homozigoti za faktor V Leiden, homozigoti za protrombin G 20210A, kombinirani faktor V Leiden i protrombin G 20210^a, lupus antikoagulans.

** monitoring aktivnosti Xa – preporuka je da on stoji 3–4 sata nakon davanja LMWH u rasponu od 0,5–1 IU/ml kod doziranja 2 puta na dan), odnosno do 1,5 IU/ml kod doziranja jedan puta na dan.

*** preporučeno je dodatak 100 mg acetilsalicilne kiseline

Treba imati na umu da je 15–25% tromboembolijskih događaja u trudnoći rekurentni događaj, odnosno recidiv. Žene s poviješću tromboze imaju 3–4 puta veći rizik recidiva u trudnoći, nego izvan nje. Postpartalno su rizici i veći. Učestalost venskog tromboembolijskog događaja bez antikoagulantne profilakse je 2,4–12,4%, dok je ta učestalost uz profilaksu 0–2,4%. Stoga žene s rizikom venskog tromboembolizma trebaju dobivati takvu terapiju za vrijeme trudnoće, a obavezno nakon poroda. Kod žena koje su već na peroralnom antikoagulantnom liječenju derivatima varfarina, potrebno je prije koncepcije derivate varfarina zamijenjena heparinom, zbog teratogenosti.³³

Zaključak

Venski tromboembolizam je značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta u trudnih žena. Nekoliko fizioloških promjena u sustavu zgrušavanja koje uzrokuje trudnoća izazivaju stanje hiperkoagulabilnosti, koje uzrokuje povećani rizik za trombozu. Trudnice s naslijeđenim ili stečenim trombofilijama su u posebno visokom riziku za venski tromboembolizam. Ove žene također imaju povećani rizik za komplikacije u trudnoći i to intrauterinu smrt ploda, preeklampsiju te intrauterini zastoj rasta.

Sigurnost i učinkovitost niskomolekularnog heparina su danas osnovna postavka za uspješno liječenje i prevenciju venskog tromboembolizma u trudnica. Niskomolekularni heparin je danas zamijenio nefrakcionirani heparin, koji je doskora bio terapija izbora za liječenje ovih poremećaja.

Literatura

- Lee RV. Thromboembolism in pregnancy: a continuing conundrum. *Ann Intern Med* 2005;143:749–50.
- Krafft A. The problem of risk assessment and prophylaxis of venous thromboembolism in pregnancy. *Thromb Haemost* 2007;98:1155–6.
- Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ III. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005;143:697–705.
- Macklon NS, Greer IA. Venous thromboembolic disease in obstetrics and gynecology: the Scottish experience. *Scot Med J* 1996; 41: 83–6.
- Djelmis J, Ivanišević M, Kurjak A, Mayer D. Hemostatic problems before, during and after delivery. *J Perinat Med* 2001;29: 241–6.
- Lindhagen A, Bergqvist A, Bergqvist D, et al. Late venous function in the leg after deep venous thrombosis occurring in relation to pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93:348–52.
- Eldor A. The use of low-molecular-weight heparin for the management of venous thromboembolism in pregnancy. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 2002;104:3–13.
- Crowther MA, Kelton JG. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system. *Ann Intern Med* 2003;138: 128–34.
- Greaves M. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet* 1999;353:1348–53.
- Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al. For The Thrombosis: risk and economic assessment of thrombophilia screening (TREATS) study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2005;132:171–96.
- Macklon NS, Greer IA, Bowman AW. An ultrasound study of gestational and postural changes in the deep venous system of the leg in the pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:191–7.
- Clarke P, Brennand J, Conkie JA, et al. Activated protein C sensitivity, Protein C, Protein S and coagulation in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1984; 52:176–80.
- Eichinger S, Weltermann A, Philipp K, et al. Prospective evaluation of haemostatic system activation and thrombin potential in healthy pregnant women with and without factor V Leiden. *Thromb Haemost* 1999;82:1232–6.
- Holmes VA, Wallace JMW, Gilmore WS, et al. Tissue factor expression on monocyte subpopulations during normal pregnancy. *Thromb Haemost* 2002;87:953–8.
- Lecander I, Astedt B. Isolation of a new specific plasminogen activator inhibitor from pregnancy plasma. *Br J Haematol* 1986; 62:221–6.
- Nilsson IM, Felding P, Leender I, et al. Different types of plasminogen activator inhibitors in plasma and platelets in pregnant women. *Br J Haematol* 1986; 62:221–6.
- Ballegeer V, Mombaerts P, Declerck PJ, et al. Fibrinolysis response to venous occlusion and fibrin fragment D-dimer levels in normal and complicated pregnancy. *Thromb Haemost* 1987;58:1030–6.
- Hellgren M, Blomback M. Studies on blood coagulation and fibrinolysis in pregnancy, during delivery and in the puerperium. I. Normal condition. *Gynecol Obstet Invest* 1981; 12:141–54.
- Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet* 1999;353:1258–65.
- Bonnar J. Can more be done in obstetric and gynaecologic practice to reduce morbidity and mortality associated with venous thromboembolism? *Am J Obstet Gynecol* 1999; 280:784–91.
- Bates SM, Greer I, Hirsh J, et al. Use of antithrombotic agents during pregnancy. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 627S–644S.
- Weiner Z, Younis JS, Blumenfeld Z, et al. Assessment of uterine placental circulation in thrombophilic women. *Semin Thromb Haemost* 2003;29:213–8.
- Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, et al. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol* 1992; 80:614–20.
- De Vries JIP, Dekker J, Huijgens PC, et al. Hyperhomocysteinaemia and protein S deficiency in complicated pregnancies. *Br J Obstet Gynecol* 1997;104:1248–54.
- Rotmensch S, Liberati M, Mittleman M, et al. Activated Protein C resistance and adverse pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:902–5.
- Brenner B. Thrombophilia and fetal loss. *Semin Thromb Haemost* 2003;29:165–70.

27. Weg JG. Venous thromboembolism in pregnancy. *Semin Resp Crit Care Med* 1998;19(3):231–41.

28. Demers C, Ginsberg JS. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy. *Clinics in Chest Medicine* 1992;13(4):645–56.

29. Kher A, Bauersachs R, Nielsen JD. The management of thrombosis in pregnancy: Role of low-molecular-weight heparin. *Thromb Haemost* 2007;97:505–13.

30. Weits JL. Low molecular weight heparins. *N Engl J Med* 1997;337:688–98.

31. Fareed J, Hoppensteadt DA, Birck RL. An update on heparins at the beginning of the new millenium. *Semin Thromb Hemost* 2000;26(Supl1):5–21.

32. Hoppensteadt D, Walenga JM, Fareed J, et al. Heparin, low-molecular-weight heparins and heparin pentasaccharide: basic and clinical differentiation. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003;17:313–41.

33. James HA, Grotegut CA, Brancazio LR, Brown H. Thromboembolism in pregnancy: recurrence and its prevention. *Semin Perinatol* 2007;31:167–75.

Članak primljen: 5. 02. 2008.; prihvaćen: 5. 04. 2008.

Adresa autora: Mr. sc. Darko Husar, dr. med., 10 000 Zagreb, Tratinska 27/4, e-mail: ord.husar@zg.t-com.hr



VIJESTI
NEWS

International Academy of Perinatal Medicine
and
Croatian Association of Perinatal Medicine

**Annual Meeting of International Academy of Perinatal Medicine
PREMATURITY – FACTS AND DOUBTS**

Dubrovnik, Croatia, October 31–November 2, 2009

Organizers: *Asim Kurjak* (Croatia) and *Roberto Romero* (USA)

Preliminary program

Opening lecture. *Erich Saling*, Germany: What have we learned about prevention of prematurity

Controversies (60 min each). Significant progress was made during the last 20 years: Yes (*Roberto Romero, USA*) – No (*Kypros Nicolaides, UK*)

Invited lectures.

O b s t e t r i c s. *Frank A. Chervenak*, USA: Ethical dimensions in the prematurity • *Birgit Arabin*, The Netherlands: Transvaginal sonography in treating prematurity • *Giampaolo Mandruzzato*, Italy: Antenatal corticosteroids: single or multiple doses • *Joachim Dudenhausen*, Germany: Reproductive medicine and prematurity – an iatrogenetic risk • *Luis Cabero*, Spain: Prevention of prematurity. A myth? • *Jose Maria Carrera*, Spain: Prematurity in developing countries. A challenge for all of us • *Chiara Benedetto*, Italy: Management of PPROM • *Joseph Schenker*, Israel: The influence of social status on prematurity • *Aris Antsaklis*, Greece: Management of PPROM 22–26 weeks • *Zoltan Papp*, Hungary: Premature rupture of membranes: How it influences the mode of delivery? • *Asim Kurjak*, Croatia: Fetal behavior in preterm fetus: Myth or reality! • *Yves Ville*, France: Elective severe prematurity in twins. A conflict of interest • *Gian Carlo Di Renzo*, Italy: The cost of prematurity and appropriate management to reduce it • *Pedro N. Barri*, Spain: Single embryo transfer as a help from human reproductionist in reduction of prematurity • *Isaac Blickstein*, Israel: CP in multiples: more than prematurity • *Kazuo Maeda*, Japan: Fetal lung immaturity assessed by GLHW – an ultrasonic tissue characterization.

N e o n a t o l o g y. *Claudine Amiel-Tison*, France: Prediction of learning disabilities based on neurologic signs at 2 years corrected • *Apostolos Papageorgiou*, Canada: Survival and outcome of E.L.B.W. infants • *Manuel R.G. Carrapato*, Portugal: Long term outcome of the lower limit of viability • *Milan Stanojevic*, Croatia: »Debilias vitae« – new idea on old problem • *Malcolm Levene*, UK: Can nations afford to care for micropremies? • *Ola Saugstad*, Norway: Major handicaps in ELBWIs: are they finally decreasing? • *Hiroshi Nishida*, Japan: The importance of nurturing warm heartedness on careing vulnerable preterm infants.

Kotizacija. Za domaće sudionike 900,00 Kn.

Informacije. Department Obstetrics & Gynecology, »Sv. Duh« Hospital, Sv. Duha Str. 64, 10.000 Zagreb, e-mail: milan.stanojevic@k.c.htnet.hr