

KOMPLIKACE DLOUHODOBÉ LÉČBY HEPARINEM V TĚHOTENSTVÍ

doc. MUDr. Věra Krčová, CSc., MUDr. Martin Procházka, prof. MUDr. Ivo Krč, DrSc.,
MUDr. Jana Procházková, Mgr. Luděk Slavík, Ph.D.

Hemato-onkologická klinika FNO, Porodnicko-gynekologická klinika FNO, II. interní klinika FNO

Uvedení dlouhodobé léčby heparinem do porodnické praxe jako profylaktické a léčebné opatření vedlo k výraznému poklesu morbidity a mortality pacientů.

Cílem vlastní studie bylo zhodnocení výskytu hlavních i vedlejších účinků, tj. osteoporózy, krvácivých projevů a trombocytopenie, vzniklých v rámci dlouhodobé terapie těmito léky.

V posledním období jsme sledovali skupinu 32 těhotných, které byly léčeny pro různé trombotické projevy nízkomolekulárním heparinem (LMWH) nejméně po dobu tří měsíců (rozpětí 90 až 270 dnů). Na základě získaných výsledků jsme mohli potvrdit bezpečnost a účinnost LMWH jak z hlediska matky, tak také plodu. Výskyt nepříznivých vedlejších účinků byl minimální. Pomocí denzitometrie, provedené v minimálním intervalu dvou měsíců od porodu, byla prokázána pouze u jedné nemocné osteoporóza a v dalším případě osteopenie.

Základním lékem trombotických stavů v těhotenství je heparin. Neprochází placentární bariérou, je proto indikován v porodnictví u akutních žilních trombóz dolních končetin, u plicní embolie, u recidivujících mozkových příhod a v prevenci tromboembolické nemoci, zejména u žen s dědičnou trombofilií. Je používán i u ojediněle se vyskytujících trombotických manifestací v neobvyklých lokalizacích, jakými jsou trombóza sagitálního sinu, trombóza portální, či mezenterální žíly nebo trombóza ovariální žíly. Další jeho léčebná aplikace se uplatňuje v prevenci systémových embolizací u žen s náhradou srdeční chlopně.

V poslední době má heparin již své širší použití také v dalších porodnicko-gynekologických indikacích, zejména při výskytu vrozených trombofilních stavů, u habituálních potratů, při antifosfolipidovém syndromu, u preeklampsie a též u abrupcí placenty.

Heparin má však řadu nežádoucích účinků, které mohou vést ke komplikacím. Nejčastěji se setkáváme s předávkováním, které se projevuje krvácením u 5 až 10 % léčených pacientů. V těhotenství pro obtížné monitorování terapie heparinem pomocí aPTT nelze účinnost léčby dobře kontrolovat. Standardní nefrakcionovaný heparin (SH) při metabolických změnách vede k rozdílnosti hladin v plazmě. Současně je často přítomna snížená individuální vnímavost pacienta, což může znamenat, že terapeutické rozmezí používané v praxi bývá v některých případech neúčinné. Dále při dlouhodobé infuzní léčbě heparinem může dojít k poklesu spotřeby AT-III při akutní žilní trombóze a účinnost léčby se tak snižuje až k riziku jejího selhání. To někdy vyžaduje i substituci AT-III. V případě potřeby lze provádět kontrolu léčby anti-Xa aktivitou.

Někdy nedochází ani po maximální dávce (40 000 IU) k prodloužení aPTT; jde o rezistenci na heparin, která, pokud nejde o deficit AT-III, bývá vyvolána zvýšením hladiny faktoru VIII nebo některých proteinů vázajících heparin, k čemuž dochází zejména při zánětech, jak je tomu u akutní žilní trombózy (ŽT).

Dalším nežádoucím účinkem je poheparinová trombocytopenie (1–5 % léčených), tzv. HIT typ I, objevující se 5.–10. den. Je způsobena nejspíše přímým účinkem vysokomolekulární frakce heparinu, který vede ke zvýšené agregaci krevních destiček a tím ke zvýšené konzumaci se současným sní-

žením jejich počtu. HIT II je vyvolána protideštičkovými protilátkami typu IgG, které se vytvořily buď při předchozím podávání heparinu, nebo v průběhu dlouhodobé léčby tímto preparátem. Heparin zde působí jako haptén, navázaný na destičku prostřednictvím vazby s trombocytárním faktorem 4. Definuje se 6.–15. den léčby, proto jsou nutné kontroly trombocytů.

Pokud je heparin podáván dlouhodobě, může při léčbě dojít k osteoporóze. Tato byla popsána po podávání standardního heparinu při dlouhodobé léčbě a vysokých dávkách. Vyskytují se i závažné komplikace vedoucí ke spontánním frakturám obratlů v graviditě. Jsou závislé na délce léčby a na velikosti podávané dávky heparinu. Mechanismus resorpce kostní hmoty při léčbě standardním heparinem není přesně znám. Předpokládá se uvolňování kalcia k neutralizaci heparinu či inhibice proliferace kostních buněk, nebo ovlivnění sekrece parathormonu.

Při léčbě heparinem jsou také pozorovány hyperkalemie a hypoadosteronizmus, indikovaný supresivním účinkem he-

Tabulka 1. Výskyt dědičných trombofilí v těhotenství

Časté: • heterozygotní forma pro mutaci faktoru V. Leiden 506 • termolabilní alela metylentetrahydrofolátreduktázové (MTHFR) mutace 667 C/T • 4G/4G alela inhibitoru aktivátoru plazminogenu (typu PAI-1) – spojena s vyšší hladinou PAI-1
Méně časté trombofilie: • mutace protrombinového genu G20210A • deficit antitrombinu (AT-III) • deficit proteinu C a S
Ojedinělé: • dysfibrinogenemie • hyperfibrinogenemie

Tabulka 2. Získané trombofilní stavy vedoucí k hyperkoagulaci

• nejčastěji se vyskytují antifosfolipidové protilátky APA (přítomnost lupusového antikoagulantu LA a kardiolidových protilátek ACLA) • získaná forma rezistence vůči aktivovanému proteinu C (APC-rezistence) • zvýšení hladiny faktoru VIII • zvýšení PAI-I a PAI-II (je uvolňován z dělohy, snižuje fibrinolytickou aktivitu) • aktivace trombocytů
--

Tabulka 3. Srovnání standardního a nízkomolekulárního heparinu v terapii

Green et al. 1994	méně krvácivých komplikací
Nelson-Piercy et al. 1994	nižší výskyt osteoporózy
Warkentin et al. 1995	nižší výskyt trombocytopenií
Samson et al. 1999	nižší výskyt trombocytopenie i osteoporózy

Tabulka 4. Rizikové faktory osteoporózy

- genetické faktory – až 80 %, u černé rasy méně
- výživa, zejména nízký přívod kalcia a vitamínu D – až 20 %
- malá pohybová aktivita, kouření, alkohol, imobilita, malabsorpce – predisponují k osteoporóze
- řada léků – (kortikoidy, zvl. dlouhodobě užívané a další)

Tabulka 5. Biochemické markery kostního metabolismu**Novotvorba**

- izoenzym alkalické fosfatázy (v séru)
- osteokalcin
- C-terminální peptid prokolagenu I.

Osteoresorpce

- hydroxyprolin v moči
- pyridinolin, deoxypyridinolin
- sérová koncentrace tartarát rezistentní kyselých fosfatázy

Tabulka 6. Sledovaný soubor pacientek

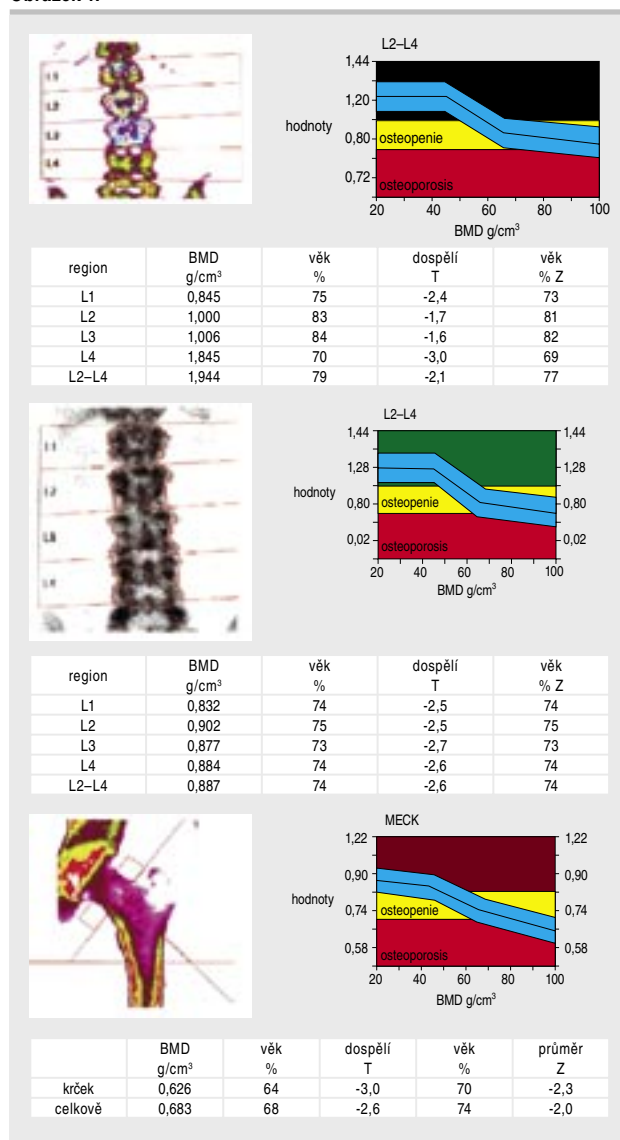
- 38 gravidních žen
- z toho 32 pro ŽT a/nebo PE (průměrný věk 28 let)
- 6 pro preeklampsii nebo IUGR (průměrný věk 32 let)
- léčba trvala déle než jeden měsíc, nejdéle celé těhotenství + šestinedělí, průměrná délka terapie 3,25 měsíce
- byl podáván LMWH (Fraxiparine) v léčebné dávce dle váhy 1 mg / 1 kg / 1 den – 2x denně s.c. po zlepšení nálezu pokračováno jednou denní dávkou

Byly sledovány tyto parametry:

- klinický stav těhotné a plodu v pravidelných intervalech
- laboratorní parametry (krevní obraz, jaterní enzymy, biochemické hodnoty, dle potřeby kontrola léčby anti-Xa)
- čas a způsob ukončení porodu – císařský řez, vaginální porod
- váha plodu
- DEXA měření za 8–12 týdnů po porodu

parinu na produkci aldosteronu, projevující se následnou hyperkalemií a zvýšenou natriurézou. Hypersenzitivita s výskytem alergických projevů (erytém, urtikarie, nejčastěji v podobě infiltrace v místě vpichu, až se vznikem nekrózy). Může dojít i k přechodnému zvýšení jaterních enzymů. Známý je hypolipidemický efekt, který je vyvolán uvolněním triglyceridové a lipoproteinové lipázy z jater. Tento jev pak vede ke zvýšení hladiny volných mastných kyselin v krvi a může vyvolat i srdeční arytmií.

Koncem šedesátých let byly izolovány fragmenty molekuly heparinu. Jde o účinné nízkomolekulární složky s cílem vyhnout se některým nežádoucím účinkům provázejícím léčbu standardním heparinem. Do klinické praxe byly uvedeny různé preparáty nízkomolekulárních heparinů (LMWH), u nás registrované (Fraxiparine, Fragmin, Clexane, Clivarine) lišící se jednak metodou přípravy, molekulovou hmotností a poměrem faktoru Xa k faktoru IIa. Jak dokazuje řada randomizovaných, multicentrických klinických studií, jsou nízkomolekulární hepariny (LMWH) výhodnější než standardní nefrakcionovaný heparin (UFH). Mají nižší počet nežádoucích účinků, jednoduchou subkutánní formu aplikace bez potřeb

Obrázek 1.

laboratorních kontrol. Lze je použít jak v léčbě, tak v prevenci trombotických stavů a těhotenských komplikací. Pro tyto vlastnosti LMWH našel uplatnění i v ambulantní praxi a nahradil v porodnictví SH, a to v léčbě i prevenci TEN i v porodnických komplikacích.

Perorální antikoagulancia (Pelentan, Warfarin, Lawarin) jsou absolutně kontraindikovaná v těhotenství do 12. týdne (výskyt embryopatie) a před porodem po 26. týdnu (výskyt krvácivých komplikací).

Řada autorů srovnávala UFH a LMWH po stránce nežádoucích účinků při léčbě i dlouhodobé profylaxi a prokázala přednosti posledně uvedených preparátů.

Výskyt osteoporózy po UFH v těhotenství byl popsán zejména Griffinem (1965). Osteoporóza je definována jako systémové onemocnění skeletu, charakterizované nízkou kostní minerálovou denzitou (bone mineral density – BMD) a rozrušenou mikroarchitekturou kostní tkáně. BMD dosahuje svého vrcholu mezi 20.–30. rokem života, v těhotenství dochází nicméně i fyziologicky k demineralizaci kostí. Zejména laktace je rizikem pro pokles BMD.

Mimo to je známo, že k úbytku kostní hmoty může vést také podávání antikoagulantů – heparin a warfarin.

Klinicky téměř ¾ osteoporózy nebyvá rozpoznána. Mimo bolesti vzniklých náhlou frakturou obratle, mají ženy problémy s nošením, případně zvedáním těžkých břemen, často bez objektivního nálezu. Jindy jsou zcela asymptomatické. Osteoporotické fraktury v těhotenství se prokazují na obratlích již v rámci běžného rtg vyšetření.

Při detekci osteoporózy je však v současnosti nejvýhodnější metodou měření kostní hmoty kvantitativní digitální radiografie. Jde o měření kostní hmoty (denzity) pomocí přístroje DEXA-scan. Osteoporóza je definována jako snížení denzity do oblasti -2,5 směrodatné odchylky (SD) od průměru dané populace. Pásmo mezi -1,0 až -2,5 SD je označováno jako osteopenie. Dělení je patologicko-anatomické.

Primárně postihuje obě pohlaví, u starších jedinců nejčastěji ve smyslu „poor nutrition“. Kromě poruchy výživy jde u žen i o hormonální deficit (postmenopauzální osteoporóza). Sekundární typ je důsledkem řady onemocnění, objevuje se však i při medikaci řady léků (steroidy, trijodothyronin, phenytoin i heparin).

Z biochemických markerů kostního metabolismu lze použít v současnosti vyšetřování řady prekursorů a katabolitů (v séru nebo moči). Podílejí se na novotvorbě nebo resorpci kosti.

Každý z těchto ukazatelů vypovídá o intenzitě určitého děje, žádný není ale specifický pro osteoporózu.

V terapii je nejúčinnější prevence, tedy eliminace rizikových faktorů, cvičení a úprava životosprávy. Je doporučován dostatečný přívod kalcia (1–1,5 g/den) a vitamínu D (400–800 j/den).

Na základě všech uvedených údajů jsme se sami rozhodli sledovat výskyt komplikací při dlouhodobém podávání LMWH v těhotenství a srovnat s léčbou standardním heparinem.

Literatura

1. Aburahma AF, et al. Management of deep vein thrombosis of the lower extremity in pregnancy: a challenging dilemma. *Am Surg* 1999; 65: 164–167.
2. Bokavera MI, et al. Arg506-Gln mutation in factor V and risk of thrombosis during pregnancy. *Br J Haematol* 1996; 92: 473–478.
3. Dahlbäck B. Molecular genetics of venous thromboembolism. *Ann Med* 1995; 27: 187–192.
4. Dizon-Townson DS, et al. Fetal carriers of the factor V Leiden mutation are prone to miscarriage and placental infarction. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 402–405.
5. Friederich PW, et al. Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 955–960.
6. Greer IA. The challenge of thrombophilia in maternal-fetal medicine. *N Engl J Med* 2000; 342: 424–425.
7. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet* 1999; 353: 1258–1265.
8. Greer IA, et al. Thrombosis, prophylaxis in obstetrics and gynaecology. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 37–40.
9. Kupferminc MJ, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999; 340: 9–13.
10. Lindqvist PG, et al. Factor V Q506 mutation (activated protein C resistance) associated with reduced intrapartum blood loss – a possible evolutionary selection mechanism. *Thromb Haemost* 1998; 79: 69–73.

nem. Data z literatury podporují názor, že LMWH má minimální efekt na kostní metabolismus.

Cílem práce bylo tedy sledování výskytu výše uvedených závažných komplikací při dlouhodobé léčbě LMWH v průběhu těhotenství

Výsledky

V daném souboru nebyl pozorován výskyt závažných krvácivých komplikací ani poheparinová trombocytopenie. Cílené denzitometrické vyšetření při uvedené léčbě Fraxiparinem v našem souboru prokázalo pouze 1× osteopenii a 1× osteopenii v kombinaci s osteoporózou (obrázek 1).

Ve srovnání s výsledky podávání standardního heparinu u těhotných léčených LMWH v našem souboru zde nebyly prokázány rentgenologické změny obratlů.

Domníváme se tedy, že při delším podávání LMWH (vice jak 10–12 týdnů) je vhodné provést denzitometrické měření, zejména při netypických algických potížích pacientek, k vyloučení průkazu osteopenie, eventuálně osteoporózy. V případě pozitivního nálezu pak doporučujeme podávání kalcia 1–2 g/den a D-vitamínu 400–800 j/den během celého průběhu léčení v těhotenství.

Závěr

Tromboembolická nemoc i některé další trombotické stavy jsou závažnou příčinou mateřské morbidity a mortality. Heparin je nejčastěji používaným lékem v těhotenství při uvedených indikacích. Mívá řadu komplikací při dlouhodobém podávání, zvláště ve vysokých dávkách. V našem sdělení je poukázáno na výhody LMWH v porodnictví ve srovnání s UFH při delším podávání, zejména s ohledem na kostní metabolismus. Z praktického hlediska lze pak doporučit suplementaci kalcie a D vitamínem, podpořenou ještě pravidelným cvičením v těhotenství.

11. Lockshin MD. Pregnancy loss in the antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 1999; 82: 641–648.
12. Martinelli I, et al. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1998; 338: 1793–1797.
13. McColl MD, et al. Prothrombin 20210 G→A, MTHFR C677T mutations in women with venous thromboembolism associated with pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 565–569.
14. Nelson-Piercy C. Low molecular weight heparin for obstetric thromboprophylaxis and gynaecology. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 6–8.
15. Ruiz-Irastorza G, et al. Lupus pregnancy: is heparin a risk factor for osteoporosis? *Lupus* 2001; 10: 597–600.
16. Salomon O, et al. Risk factors associated with postpartum ovarian vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1015–1019.
17. Sanson BJ, et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost* 1999; 81: 668–672.
18. Seligsohn U, et al. Thrombophilia as a multigenic disorder. *Thromb Haemost* 1997; 78: 297–301.
19. Shu H, et al. Decrease in protein C inhibitor activity and acquired APC resistance during normal pregnancy. *J Thromb Thrombolysis* 2000; 9: 277–281.
20. Warkentin TE, et al. Heparin – induced thrombocytopenia in patients treated with low – molecular – weight – heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332: 1330–1335.