

# Smjernice za korištenje niskomolekularnog heparina u trudnoći

---

**Turkalj, Tamara**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:753508>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-27**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Tamara Turkalj**

**Smjernice za korištenje niskomolekularnog  
heparina u trudnoći**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2019.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za ginekologiju i porodništvo Kliničke bolnice „Sveti Duh“ pod vodstvom dr. sc. Olivera Vasilja i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018/2019.

## **POPIS KRATICA**

ACOG - American College of Obstetricians and Gynecologists

AFS - antifosfolipidni sindrom

APL - antifosfolipidna protutijela

DVT - duboka venska tromboza

HIT - heparinom inducirana trombocitopenija

LAC - lupus antikoagulant

MTHFR - metiltetrahidrofolat reduktaza

NMH - heparin male molekularne mase

NOACs - novi oralni antikoagulansi

PE – plućna embolija

UFH - nefrakcionirani heparin

VTE – venska tromboembolija

## SADRŽAJ

Sažetak

*Summary*

|  |    |
|--|----|
| 1. Uvod.....   | 1  |
| 2. Koagulacijski sustav.....                                 | 2  |
| 2.1. Poremećaj hemostaze.....                                | 4  |
| 3. Trudnoća kao hiperkoagulabilno stanje.....                | 6  |
| 4. Klinička slika i dijagnostika venske tromboembolije ..... | 7  |
| 5. Liječenje venske tromboembolije.....                      | 9  |
| 5.1. Heparini.....   | 9  |
| 5.2. Primjena heparina u trudnoći.....                       | 10 |
| 5.3. Indikacije za korištenje antikoagulantne terapije.....  | 11 |
| 5.4. Tromboprofilaksa.....                                   | 13 |
| 5.5. Liječenje akutne venske tromboembolije.....             | 16 |
| 5.6. Posebne skupine trudnica.....                           | 17 |
| 6. Zaključak.....  | 21 |
| 7. Zahvale.....  | 22 |
| 8. Literatura.....   | 23 |
| 9. Životopis.....  | 26 |

## **Sažetak**

### **Smjernice za korištenje niskomolekularnog heparina u trudnoći**

**Tamara Turkalj**

Trudnoća je hiperkoagulabilno stanje koje dovodi do povećane učestalosti nastanka tromboembolija. Tromboembolijski poremećaji su ozbiljan problem u trudnoći jer mogu dovesti do različitih opasnih stanja, a na koncu i do smrti majke. Najveći rizik za nastanak venske tromboembolije (VTE) su prijašnje preboljene venske tromboze i nasljedne, odnosno stečene trombofilije. Venska tromboembolija najčešće se javlja u dva oblika – kao duboka venska tromboza (DVT) ili kao plućna embolija (PE). Prepoznavanje simptoma VTE-a tijekom trudnoće može biti teško zbog njihova preklapanja sa simptomima same trudnoće. U dijagnostici VTE-a pomažu laboratorijski nalazi, ultrazvuk i različite slikovne metode. Antikoagulantna terapija je indicirana kod profilakse i liječenja VTE-a, kod profilakse i liječenja VTE-a u žena sa stečenim i nasljednim trombofilijama, kod sprječavanja i liječenja nastanka komplikacija trudnoća u žena s trombofilijama i u ostalim stanjima s povećanim rizikom nastanka VTE-a. Iako nisu idealni zbog svojih nuspojava i načina primjene, heparini su lijekovi izbora antikoagulantne terapije za vrijeme trudnoće. Niskomolekularni heparin (NMH) se pokazao kao najbolji izbor terapije zbog rjeđih hemoragičnih epizoda, predvidljivijeg terapijskog odgovora te manjeg rizika od heparinom inducirane trombocitopenije i osteoporoze. Niskomolekularni heparini mogu se primjenjivati u standardnim dozama ili u dozama prilagođenim tjelesnoj masi kako bi se postigao željeni terapijski učinak.

**Ključne riječi:** trudnoća, venska tromboembolija, trombofilija, niskomolekularni heparin

## *Summary*

### **Guidelines for the use of low molecular heparin in pregnancy**

**Tamara Turkalj**

Pregnancy is a hypercoagulable state that leads to an increased frequency of thromboembolism. Thromboembolic disorders are a serious problem in pregnancy because they can lead to various dangerous conditions, and eventually to the death of the mother. The highest risk for venous thromboembolism (VTE) is a previous occurrence of VTE and inherited or acquired thrombophilia. Venous thromboembolism occurs most frequent in two forms: as deep vein thrombosis (DVT) or pulmonary embolism (PE). Recognizing VTE symptoms during pregnancy can be difficult because of the overlap of the symptoms with the symptoms of pregnancy itself. In the diagnostics of VTE laboratory findings, ultrasound and various imaging methods are used. Anticoagulant therapy is indicated for prophylaxis and treatment of VTE, for prophylaxis and treatment of VTE in women with hereditary thrombophilias, in preventing and treating pregnancy complications in women with thrombophilia and in other conditions with increased risk of VTE. Although not ideal because of their side effects and the way they are administered, heparins are the choice for anticoagulant therapy during pregnancy. Low molecular weight heparin (LMWH) proved to be the best choice of therapy due to uncommon hemorrhagic episodes, more predictable therapeutic response and a lower risk of heparin induced thrombocytopenia and osteoporosis. Low molecular weight heparins can be administered in standard doses or in doses adjusted to body weight to achieve the desired therapeutic effect.

**Key words:** pregnancy, venous thromboembolism, thrombophilia, low molecular weight heparin

## 1. Uvod

Trudnoća je posebno stanje u ženinu životu, ne samo zato što se stvara novi život, već i zato što ženino tijelo prolazi kroz razne promjene. Stoga je „drugo stanje“ prikladan naziv za trudnoću. Događaju se promjene svih organskih sustava pa tako i hematološkog. Trudnoća je stanje hiperkoagulabilnosti i samim time je povećana učestalost venskih tromboembolija (VTE), a povećana je mogućnost i za nastanak komplikacija u trudnoći. Određena stečena i nasljedna stanja povećavaju učestalost VTE-a, a mogu dovesti i do komplikacija u trudnoći. Venska tromboembolija jedan je od vodećih maternalnih uzroka smrti u razvijenom svijetu te je antikoagulantna terapija nužno potrebna. Niskomolekularni heparin (NMH) predstavlja osnovu profilakse i terapije VTE-a u trudnica. U ovom radu će se raspravljati o kliničkim stanjima koja zahtijevaju terapiju NMH-om i u kojim dozama.



## 2. Koagulacijski sustav

Hemostaza je proces zaustavljanja krvarenja u kojem sudjeluju složene biokemijske reakcije i mehanizmi. Karakteriziraju je 4 faze koje počinju oštećenjem endotela: vazokonstrikcija, stvaranje trombocitnog čepa, stvaranje ugruška koji nastaje koagulacijom i urastanje vezivnog tkiva u ugrušak. Naposljetku dolazi do zaustavljanja zgrušavanja i fibrinolize uz eliminaciju ugruška (1).

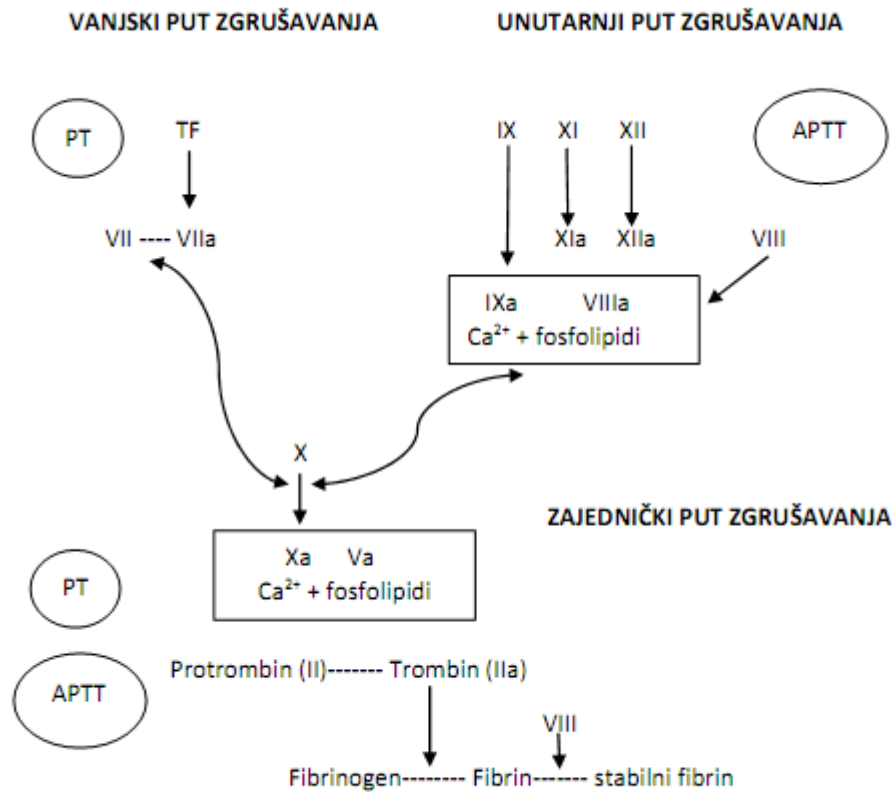
Krvarenje se prvo smanjuje lokalnom vazokonstrikcijom i pritiskom uzrokovanim edemom okolnog tkiva. Za vazokonstrikciju su odgovorni trombociti koji ispuštaju vazoaktivne tvari. Trombociti imaju glavnu ulogu i u stvaranju trombocitnog čepa. Oni nakon oštećenja krvne žile postaju ljepljivi i prijanjaju za tkivni kolagen i bjelančevinu von Willebrandov faktor koja iz plazme istječe u oštećena tkiva.

Zgrušavanje krvi započinje koagulacijskom kaskadom, a završava stvaranjem aktivatora protrombina koji protrombin pretvara u trombin. Trombin će enzimatski djelovati na fibrinogen te će ga pretvoriti u topljivi fibrin. Niti fibrina umrežuju trombocite, krvne stanice i plazmu formirajući ugrušak. Koagulacijska kaskada predstavlja pretvorbu inaktivnih oblika proteolitičkih enzima u aktivne oblike. Koagulacijska kaskada i stvaranje aktivatora protrombina mogu se prikazati mehanizmom vanjskog puta (koji počinje zbog oštećenja stijenke krvne žile ili okolnog tkiva) ili mehanizmom unutarnjeg puta (koji započinje u samoj krvi dodiranjem krvi s oštećenim endotelnim stanicama). Ti putevi se međusobno isprepliću i nadopunjuju, a glavnu ulogu igraju koagulacijski faktori. Većina koagulacijskih faktora stvara se u jetrima, osim von Willebrandovog faktora i faktora VII koje stvaraju endotelne stanice.

Vanjski mehanizam započinje iz endotela oštećene krvne žile iz kojeg se otpušta tkivni faktor (tkivni tromboplastin). Tkivni faktor djeluje na faktor VII i pretvara ga u aktivirani oblik. Kompleks tkivnog faktora i aktiviranog faktora VII, uz prisutnost kalcijevih iona, enzimski djeluje na faktor X te ga aktivira. Aktivirani faktor X spaja se s faktorom V i nastaje kompleks aktivator protrombina, koji uz prisutnost kalcijevih iona pretvara protrombin u trombin.

Unutarnji mehanizam započinje nakon doticaja krvi s kolagenom oštećene stijenke krvne žile, što će dovesti do aktivacije faktora XII. Faktor XII će aktivirati faktor XI, koji pak enzimski djeluje na faktor IX. Aktivirani faktori IX i VIII aktiviraju faktor X.

Daljnja kaskada je zajednička vanjskom i unutarnjem mehanizmu zgrušavanja krvi. Faktor X spaja se s faktorom V čime nastaje kompleks aktivatora protrombina, te se mehanizam zgrušavanja krvi nastavlja. Vanjski i unutarnji put zgrušavanja krvi odvijaju se istovremeno nakon oštećenja krvne žile.



Slika 1. Vanjski i unutarnji put zgrušavanja (Podaci preuzeti iz *Opravdanost primjene heparina male molekulske mase u trudnica s nasljednom trombofilijom kao uzrokom opetovanih zadržanih pobačaja*,2018.)

U normalnom, zdravom organizmu postoji ravnoteža između faktora koji potiču koagulaciju (prokoagulacije) i faktora koji sprječavaju koagulaciju (antikoagulacije). Različiti kontrolni mehanizmi preveniraju trombozu smanjenjem koncentracije prokoagulacijskih tvari u krvotoku, uklanjanjem aktiviranih faktora koagulacije i aktivacijom antikoagulacijskih puteva. U najvažnije prirodne antikoagulacijske čimbenike spadaju čimbenici površine endotela, fibrinske niti, antitrombin, heparin, protein C, protein S, dušikov oksid i inhibitor puta tkivnog faktora. Antitrombin je jedan od najsnažnijih antikoagulansa u krvi jer uklanja većinu aktiviranih koagulacijskih faktora (XII, XI, X, IX) iz krvi. Posebnu važnost ima

kompleks heparina i antitrombina jer heparin strukturno mijenja molekulu antitrombina i time povećava aktivnost antitrombina 1000 do 4000 puta. Aktivirani protein C udružen s kofaktorom proteinom S inhibira koagulaciju degradirajući faktor VIII i faktor V. Plazminogen-plazmin sustav je odgovoran za otapanje ugrušaka u krvi. Plazmin će djelovati kao proteolitički enzim koji će razgraditi fibrinske niti, fibrinogen, faktor V, faktor VIII, protrombin i faktor XII (1).

## 2.1. Poremećaj hemostaze

Promjene na bilo kojoj razini u procesu hemostaze mogu dovesti do nastanka različitih bolesti. Jedna od njih je trombofilija. Trombofilija je različita skupina nasljednih i stečenih koagulacijskih poremećaja povezanih sa sklonošću nastanka tromboze. Trombofilije mogu biti nasljedne ili stečene.

Stečena trombofilija ili antifosfolipidni sindrom (AFS) je autoimuni poremećaj koji karakterizira stvaranje antifosfolipidnih protutijela (APL) koja mogu uzrokovati trombozu, a povezuje se s drugim komplikacijama u trudnoći poput spontanih pobačaja, fetalne smrti, prijevremenog porođaja ili preeklampsije. Antifosfolipidni sindrom može se javiti u primarnom obliku, kao zasebni entitet ili u sekundarnom obliku koji se javlja u sklopu neke druge autoimune bolesti, poput sistemskog eritemskog lupusa ili reumatske bolesti. Točni mehanizam nastanka tromboza i komplikacija u trudnoći još nije poznat. Vjeruje se da antifosfolipidna protutijela napadaju normalne tjelesne bjelančevine koje se vežu na fosfolipidne sastojke stanične membrane i štite od koagulacijskih poticaja. Antifosfolipidna protutijela inhibiraju učinak tih proteina i stvaraju prokoagulantnu površinu. Za nastanak kliničke slike u ljudi koji imaju pozitivna antifosfolipidna protutijela potreban je drugi udarac (eng. *second hit*). U druge udarce ili provokatore kliničke slike spadaju pušenje, oralna hormonska kontracepcija, dugotrajna imobilizacija, trudnoća, babinje, malignitet, nefrotski sindrom, hipertenzija, hiperlipidemija, itd. Za dijagnozu AFS-a potrebni su razvoj kliničke slike (u obliku tromboze ili patoloških stanja u trudnoći) te dva pozitivna testa u razmaku od tri mjeseca na lupus antikoagulant (LAC) ili anti- $\beta$ 2-glikoprotein-I. Klinički kriteriji uključuju trombozu krvnih žila ili patološku trudnoću (jednu ili više neočekivanih smrti morfološki normalnog fetusa iznad 10 tjedana trudnoće, tešku preeklampsiju/eklampsiju ili tri i više neobjašnjenih spontanih pobačaja prije 10 tjedana trudnoće) (2).

Nasljedna trombofilija predstavlja genetsku sklonost razvoju tromboze. Najčešća genetska predispozicija za trombozu je Leidenova mutacija – zbog mutacije faktora V dolazi

do rezistencije na aktivirani protein C. Heterozigoti za tu mutaciju imaju 7 puta veći rizik za nastanak tromboze, dok homozigoti imaju 80 puta veći rizik za nastanak tromboze. Stopa nositelja te mutacije u populaciji je 3-5%. Osobe za koje se može sumnjati da su nositelji te mutacije su članovi obitelji s dokazanom trombofilijom, osobe s tromboembolijskim incidentom koji se dogodio u ranijoj životnoj dobi (<50. godine), osobe s dubokom venskom trombozom (DVT) neuobičajene lokacije (portalna vena, cerebralna vena) ili osobe s ponavljajućim tromboembolijskim incidentima. Mutacija u genu protrombina povezuje se s povišenim razinama protrombina, prisutna je u 2-3% bjelačke europske populacije i povećava rizik tromboze 2,1 puta. Mutacija antitrombina je najtrombogenija nasljedna trombofilija, a povećava rizik za nastanak VTE-a 25-50 puta. Prevalencija u općoj populaciji je od 1:600 do 1:1000. Nedostatak proteina C i proteina S nasljeđuje se autosomno dominantno, a prevalencija je oko 0,2 do 0,5%. Do nastanka tromboembolije mogu dovesti i mutacija MTHFR (metiltetrahidrofolat reduktaza) gena te mutacija inhibitora aktivatora plazminogena (2).

### 3. Trudnoća kao hiperkoagulabilno stanje

Za vrijeme trudnoće povećava se koagulabilnost krvi: vrijednosti fibrinogena rastu za oko 50% (u usporedbi s vrijednostima izvan trudnoće), povećane su i vrijednosti nekih faktora u kaskadi procesa hemostaze – faktora VII, VIII, IX, X, XII i fibrinogena, skraćuju se protrombinsko i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme. Posteljica izlučuje inhibitore aktivacije profibrinolizina koji će dovesti do usporavanja fibrinolize; fibrinoliza se nakon porođaja ponovo ubrzava (3). Ta hiperkoagulacija štiti tijelo majke olakšanim formiranjem ugruška u slučaju obilnog gubitka krvi u trenutku odvajanja posteljice nakon porođaja ili u slučaju pobačaja (4).

Venska tromboza ozbiljna je komplikacija trudnoće, porođaja i babinja koja zahtijeva hitno liječenje jer može dovesti do smrtnog ishoda majke. Tromboza će nastati zbog loše kontrolirane hemostaze koja ovisi o ravnoteži prokoagulansa i antikoagulansa. Prema Virchowu, postoje 3 osnovna čimbenika za nastanak venske tromboze: 1) promjene u protoku krvi, 2) promjene u stijenci krvnih žila, 3) promjene u sastavu faktora koagulacije.

Tijekom trudnoće dolazi do promjene u sva 3 Virchowljeva čimbenika za nastanak tromboze. Venska staza donjih ekstremiteta javlja se zbog povećanog venskog kapaciteta i kompresije trudne maternice na velike vene. U ranim stadijima trudnoće volumen krvi i ukupni venski volumen su povećani, a linearni protok krvi u donjim ekstremitetima je poremećen zbog hormonski inducirane dilatacije vena što vodi do zadržavanja krvi i disfunkcije venskih zalistaka.

Porođajem dolazi do oštećenja krvnih žila i promjena na uteroplacentarnoj površini, a sve to pridonosi povećanom riziku od venske tromboze. Primjena forcepsa, vakuumske ekstrakcije ili carskog reza može također povećati rizik. Povećan je i 3. čimbenik – koagulabilnost krvi (5).

#### 4. Klinička slika i dijagnostika venske tromboembolije

Trudnoća i postpartalno razdoblje predstavljaju stanja povišenog rizika za nastanak VTE-a. Preklapanje simptoma koji se javljaju u venskoj trombozi sa simptomima same trudnoće može dovesti do teškoća u prepoznavanju venske tromboze i pravovremenog reagiranja na nju. Za majku rizik od nastanka tromboze počinje samim začecem, a proteže se sve do postpartalnog perioda (6).

Tijekom trudnoće, venska tromboza se može manifestirati kao izolirana duboka venska tromboza (DVT) donjih ekstremiteta ili kao plućna embolija (PE).

Tijekom trudnoće DVT se javlja na lijevoj strani tijela u 70-90% slučajeva, povećava se incidencija zdjelice venske tromboze, a nalazi se većinom u proksimalnim venama (naprimjer, u femoralnim venama) (6).

Simptomi i znakovi koji uopćuju na vensku trombozu su difuzna bol i otok uz koji se mogu javiti eritem, toplina i osjetljivost donjeg ekstremiteta (6). Mogu biti pozitivni Hoffmanov znak (bol pri pasivnoj dorzifleksiji stopala) i Lowenbergov test (bol koja se pojavi distalno od obujmice tlakomjera postavljene na 180 mmHg (3). Simptomi tromboze ilijačne vene uključuju oticanje cijele noge uz mogućnost oticanja boka, donjeg abdomena, stražnjice ili bolova u leđima (6)

Plućna embolija odgovorna je za 9% maternalnih smrti i 7. je po redu uzrok maternalne smrtnosti. Iz toga slijedi kako je iznimno važno na vrijeme prepoznati i spriječiti nastanak plućne embolije. Simptomi plućne embolije kao što su dispneja i tahikardija često se javljaju i u normalnim trudnoćama što otežava dijagnozu embolije u trudnoći (7). Ostali simptomi koji mogu upućivati na plućnu emboliju su tahipneja, hemoptiza, povišena temperatura, krkljanje, hroptanje, zviždanje, sinkopa, pleuritična bol u prsima, suhi kašalj (4).

Wellsovi se kriteriji često koriste za dijagnostiku DVT-a u ne-trudnih pacijenata, no u trudnoći su ti kriteriji slabo ispitani i trebaju se koristiti s oprezom. Neki su od Wellsovih kriterija, kao što su karcinom ili nedavni operativni zahvat, vrlo rijetki u trudnica, dok se drugi kriteriji mogu naći u normalnoj trudnoći, naprimjer, tjestasti edem, osjetljivost donjeg ekstremiteta. LEft pravilo kliničkog predviđanja koristi pretpostavku da su duboke venske tromboze ljevostrane. Tri simptoma u trudnoći imaju visoku prediktivnu vrijednost za dijagnozu duboke venske tromboze: 1) simptomi u lijevoj nozi (L-lijevo), 2) razlika u opsegu

potkoljenica viša od 2 cm (E-edem), 3) prezentacija u prvom trimestru (eng. Ft – *first trimester*) (6).

Za potvrđivanje dijagnoze DVT-a koristi se ultrazvuk koji za otkrivanje ugrušaka u proksimalnim venama nogu ima osjetljivost i specifičnost oko 90%. Nažalost, oko 50% malih tromba se previdi ultrazvučnim pregledom zbog kolateralnih venskih kanala. Trombom ispunjena vena nije kompresibilna, tj. nije moguće obustaviti protok i obliterirati lumen u slučaju tromboze pa je stoga temelj ultrazvučne dijagnostike DVT-a potvrda nekompresibilnosti vene ultrazvučnom sondom (kompresijski ultrazvuk). Kompresijski ultrazvuk manje je osjetljiv za dijagnostiku tromboze zdjelčnih vena. Za dijagnostiku tromboze zdjelčnih vena dobre rezultate pokazuje smanjeni Dopplerski protok krvi u ilijačnoj veni (6). Ako je ultrazvučni nalaz negativan, a postoje klinički simptomi, može se učiniti flebografija kontrastnim sredstvom koje se uštrcava u dorzalnu venu zahvaćenog stopala. Sve više se koristi dijagnostika magnetnom rezonancijom za dokazivanje DVT-a (4). U zdravoj, ne-trudnoj populaciji laboratorijski nalaz povišenih D-dimera daje veliku negativnu prediktivnu vrijednost u DVT-u, no u trudnoći negativna vrijednost D-dimera ima smanjeno značenje zbog fiziološkog porasta D-dimera u trudnoći. Interpretaciji nalaza D-dimera u trudnoći mora se prilaziti s velikim oprezom (6).

Za dijagnostiku PE-a koriste se analiza plinova arterijske krvi, elektrokardiogram, snimanje pluća i kateterizacija plućne arterije. Za otkrivanje srednje velikih do velikih embolusa koristi se spiralna CT-pulmonalna angiografija (4).

## 5. Liječenje venske tromboembolije

Postoje mnoge vrste antikoagulantne terapije, no njezin izbor u trudnoći nije jednostavan zbog potencijalnog rizika koje antikoagulantni lijekovi predstavljaju za majku i fetus. U antikoagulantne lijekove spadaju heparini, antitrombocitni lijekovi (naprimjer, aspirin), direktni oralni antikoagulansi, antagonisti vitamina K (naprimjer, warfarin). Mnogi antikoagulantni lijekovi nisu sigurni za uporabu u trudnoći jer imaju veliki rizik za fetus, naprimjer, antagonisti vitamina K su najučinkovitiji u sprječavanju nastanka tromba na mehaničkim srčanim zaliscima, no prolaze posteljicu i predstavljaju rizik za fetus (8).

Uporaba antikoagulantne terapije u trudnoći sa sobom povlači velik broj pitanja od kojih su neka: sigurnost korištenja lijeka, prolazak kroz posteljicu, teratogeni učinak na fetus, rizik od iskrvarenja i upotreba za vrijeme dojenja. Trudnice su također izostavljene u kliničkim ispitivanjima upotrebe lijekova, stoga ne postoje čvrsti dokazi o optimalnoj antikoagulantnoj terapiji. Tijekom trudnoće događaju se brojne fiziološke promjene u tijelu žene, koje će utjecati na nastanak hiperkoagulabilnog stanja, ali i promjene u volumenu plazme i glomerularne filtracije koje će dovesti do promijenjene farmakokinetike i farmakodinamike lijeka u tijelu trudnice. Antikoagulantna terapija se tijekom trudnoće češće koristi kao preventivna terapija uslijed rizika nastanka tromboza. Bitno je i ne samo brinuti o majci tijekom provođenja terapije, nego pažnju posvetiti i fetusu (15).

### 5.1. Heparini

Heparin spada u skupinu lijekova neizravnih inhibitora trombina koji se, kako samo ime govori, vežu za antitrombin i potiču njegov inhibicijski učinak na faktor Xa. U neizravne inhibitore antitrombina ubrajaju se nefrakcionirani heparin (heparin velike molekularne mase, UFH), heparin male molekularne mase (niskomolekularni heparin, NMH) i novi oralni antikoagulansi (NOACs) (9).

Heparini velike molekularne mase imaju visok afinitet za antitrombin i inhibiraju koagulacijsku kaskadu inhibirajući sva tri faktora, a posebno trombin i faktor Xa. Heparini male molekularne mase jače inhibiraju faktor X, a učinak na trombin im je slabiji. U usporedbi s UFH-om, NMH pokazuje podjednaku djelotvornost i bolju bioraspoloživost nakon supkutane injekcije uz manje čestu primjenu. Kod primjene UFH-a mora se kontrolirati aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme. Farmakokinetika i farmakodinamika NMH-a u zdravih, ne-trudnih žena je predvidiva zbog doziranja temeljenog na jedinicama mase što



znači da nije potrebno rutinski regulirati njihovu upotrebu, osim u slučaju bubrežne insuficijencije (9). Heparini se ne mogu apsorbirati iz crijeva, stoga njihova upotreba nije oralna, nego supkutana ili intravenozna. Intravenski, njegovo djelovanje počinje odmah, dok se kod supkutane uporabe njegovo djelovanje javlja i za do 60 minuta. Poluvrijeme eliminacije je oko 40-90 minuta (14).

Heparini male molekularne mase su preuzeli glavnu ulogu u antikoagulantnoj terapiji tijekom trudnoće. Rizik krvarenja tijekom trudnoće i u postpartalnom razdoblju kod uporabe NMH-a je niži nego kod uporabe UFH-a (9).

Heparin je kontraindiciran u svim stanjima u kojima je povećana sklonost krvarenju: stanjima hemofilije, trombocitopenije i svim ostalim stanjima povezanim s povećanom sklonosti krvarenju; u ljudi preosjetljivih na heparin, bolesnika s purpurom, teškom hipertenzijom, intrakranijalnim krvarenjem, infektivnim endokarditisom, aktivnom tuberkulozom, ulceracijama u probavnom sustavu, prijetućim pobačajem, solidnim malignim tumorima i uznapredovalom bolešću jetara ili bubrega (9).

Najčešći štetni učinak heparina su promjene na koži koje se mogu javiti i u do 42% trudnica. Na mjestu uboda mogu nastati crvenilo, masnice, iritacija, a posljedica su alergijske reakcije tipa IV (odgođena hipersenzibilnost) (17).

Najteži štetni učinak heparina je povećana sklonost krvarenju. U slučajevima nastanka krvarenja uzrokovanih heparinom u liječenju se primjenjuje protamin sulfat, koji je specifični antagonist heparina, a uz to se može primijeniti i svježe smrznuta plazma. Može se javiti i heparinom inducirana trombocitopenija (HIT) koje je sistemno stanje povećane sklonosti nastanku tromboza. Trombocitopenija nastaje zbog stvaranja antitijela na trombocite što uzrokuje aktivaciju trombocita. Nastanak HIT-a je vrlo rijedak u trudnica (9). Tijekom dugotrajne primjene (duže od 6 mjeseci) može se pojaviti osteoporoza sa spontanim frakturama (14). Osteoporoza se često javlja u trudnoći kada trudnice zbog kontraindicirane primjene warfarina moraju dugotrajno koristiti heparin kao antikoagulans (9).

## **5.2. Primjena heparina u trudnoći**

Tijekom trudnoće, antikoagulantna terapija provodi se u svrhu prevencije i terapije DVT-a, prevencije i liječenja PE-a i za prevenciju i liječenje nastanka VTE-a te komplikacija trudnoće u žena s trombofilijama. S obzirom na odsustvo dokazane učinkovite terapije u žena s neobjašnjenim ponavljajućim spontanim pobačajima, postoje zahtjevi za primjenu

antikoagulantne terapije u žena u kojih nije dokazana trombofilija (15). Heparini ne prolaze posteljicu i nemaju teratogeni učinak, stoga su oni prvi izbor u antikoagulantnoj terapiji za većinu indikacija tijekom trudnoće, no mogu se u malim količinama naći u majčinom mlijeku (4).

U usporedbi s UFH-om, NMH ima bolju bioraspodjeljivost, dulji polu-život u plazmi, predvidljivije učinke ovisne o dozi i manji rizik od nastanka osteoporoze i heparinom inducirane trombocitopenije. Zbog toga je NMH izbor terapije za prevenciju i terapiju trombotskih događaja tijekom trudnoće. Nefrakcionirani heparin se preferira samo u pacijentica s teškom bubrežnom insuficijencijom (naprimjer, ako je klirens kreatinina niži od 30 mL/min) jer se NMH metabolizira isključivo bubrežima, dok se UFH metabolizira i bubrežima i jetrima (12). Trudnice koje primaju antikoagulantnu terapiju moraju imati individualizirani plan poroda kako bi se smanjio rizik od krvarenja pri porodu i rizik od nastanka DVT-a kada se antikoagulantna terapija prekida tijekom porođaja. Antikoagulantna terapija se u spontanom porodu prekida pri prvim znacima porođaja, a ako se planira porod carskim rezom, antikoagulantna terapija bi se trebala prekinuti minimalno 10 do 12 sati prije epiduralne analgezije odnosno poroda, a treba ih vratiti 6 do 12 sati nakon analgezije odnosno 24 sata nakon poroda (13).

Tromboprofilaksa se započinje nakon što se trudnoća utvrdi, najčešće u prvom trimestru. Niskomolekularni heparin se primjenjuje supkutano. Zbog jednostavne primjene pacijenti se mogu naučiti sami primjenjivati NMH u kućnim uvjetima (14). Primjena NMH-a traje do 36. ili 37. tjedna gestacije, kada bude zamijenjen s UFH-om. Promjena na nefrakcionirani heparin događa se zbog smanjenog rizika od krvarenja tijekom poroda, povećanja mogućnosti da žena prima spinalnu anesteziju, a učinci UFH-a mogu se brzo poništiti (16).

### **5.3. Indikacije za korištenje antikoagulantne terapije**

U trudnoći se rizik za nastanak VTE-a povećava 4-5 puta, dok se rizik od arterijske tromboembolije (moždani udari, infarkt miokarda) povećava 3-4 puta. Otprilike 80% svih tromboembolija su venske, a 20% arterijske prirode. Venska tromboembolija odgovorna je za 1,1 smrti u 100 000 poroda, odnosno 10% ukupnih smrti (4).

Venska tromboembolija je najčešći uzrok maternalne smrti u trudnoći i postpartalnom periodu u razvijenom svijetu. Zdrave, mlade, ne-trudne žene imaju učestalost VTE-a 1 u 20

000 žena, dok se ta učestalost u trudnica povećava na 1 u 1 600 trudnoća u žena do 35 godina, a na čak 1 u 800 trudnica iznad 35. godine (6).

Iako većina studija ukazuje na podjednaku distribuciju tromboembolijskih događaja tijekom cijele trudnoće, nedavne studije pokazale su povećanu učestalost tromboembolije u prvom i trećem trimestru trudnoće. Čimbenici koji povećavaju rizik od venske tromboze su: multipli porođaji, varikozne vene, upalne bolesti crijeva, infekcije urinarnog sustava, dijabetes, hospitalizacija, indeks tjelesne mase veći od  $30 \text{ kg/m}^2$ , dob majke iznad 35 godina (6). Dva su najbitnija čimbenika koja utječu na nastanak venske tromboze: prijašnji tromboembolijski događaj i trombofilija (4).

Rizik za tromboembolijske događaje povećava se u postpartalnom razdoblju kada je pojavnost venske tromboze 2 do 5 puta češća nego u ne-trudnih žena. Rizik je najveći u prvih 6 tjedana nakon poroda, a pada na razinu opće populacije za 13 do 18 tjedana nakon poroda. Čimbenici koji dovode do venske tromboze u postpartalnom razdoblju uključuju dob majke iznad 35 godina, hipertenziju, pušenje, indeks tjelesne mase viši od  $25 \text{ kg/m}^2$ , komorbiditete (varikozne vene, bolesti srca, upalne bolesti crijeva), krvarenje iz ginekološkog sustava, eklampsiju ili preeklampsiju, porođaj carskim rezom, prijevremeni porod, postpartalnu infekciju (19).

Rizik od nastanka VTE-a povećan je u žena koje boluju od trombofilije, a rizik se povećava ako postoje multipli trombofilijski defekti. Moguće je da čak do 50% žena koje razviju tromboembolijsku bolest tijekom trudnoće boluje od trombofilije. Dodatni rizik predstavljaju i stečeni rizični faktori, kao što su stanje nakon kirurškog zahvata, dob iznad 35 godina, pretilost, pušenje i dugotrajnija imobilizacija.

Najvažniji rizični faktor predstavlja pozitivna osobna ili obiteljska anamneza na duboku vensku trombozu. Povezanost trombofilije s lošim ishodom trudnoće ili perinatalnim morbiditetom nije tako jasna; spontani pobačaji u 1. trimestru, preeklampsija, abrupcija posteljice nisu češći kod majki koje boluju od trombofilije, no moguće je da majke koje boluju od trombofilije imaju veći rizik od ponavljajućih pobačaja i kasnog gubitka djeteta (2. ili 3. trimestar).

Najveću povezanost s komplikacijama trudnoće pokazuje AFS (18). U slučaju AFS-a, rizik od nastanka VTE-a tijekom trudnoće ili postpartalnog perioda je 5 puta veći nego u ne-trudnih žena.

Ne preporučuje se probir na nasljedne trombofilije u niskorizičnoj populaciji jer je simptomatska trombofilija rijetka, a sigurna dugotrajna tromboprofilaksa ne postoji (11). *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)* preporučuje probir na trombofiliju u slučajevima kada bi ona mogla utjecati na trudnoću: kod žena koje su preboljele DVT, bliski član obitelji koji je prebolio VTE ili podatak o nasljednoj trombofiliji u obitelji (18). Probir se preporučuje i u žena reproduktivne dobi koje su imale VTE povezan s prolaznim čimbenikom rizika (trauma, operacija, dugotrajna imobilizacija). Žene koje su imale nerazjašnjene VTE-ove, multiple VTE-ove, VTE-ove povezane s trudnoćom ili hormonskom kontracepcijom su također kandidati za probir na trombofilije. Žene koje planiraju trudnoću, a imaju bliskog rođaka koji ima dokazanu trombofiliju s visokim rizikom od nastanka tromboembolije, trebaju napraviti probir na trombofiliju (18).

Žene s ponavljajućim pobačajima (tri ili više spontana pobačaja prije 10. tjedna gestacije) trebaju biti testirane na postojanje antifosfolipidnih protutijela, ali ne i na nasljedne trombofilije. Potrebna je pažljiva interpretacija i pozitivnih i negativnih nalaza testova na trombofiliju; često se rade u prvom trimestru, a tada rezultati mogu biti varljivi (10).

#### **5.4. Tromboprofilaksa**

Heparini se ordiniraju u profilaktičke ili u terapijske svrhe. Profilaktička antikoagulantna terapija preporučuje se u žena koje su preboljele duboku vensku trombozu koja je bila povezana s visokim razinama estrogena (trudnoća, hormonska kontracepcija), u žena koje su preboljele višestruke DVT-e, u žena koje imaju poznato stanje trombofilije i u žena s visokim faktorima rizika za nastanak tromboze (12).

Trudnice koje su preboljele duboku vensku trombozu povezanu s visokim razinama estrogena imaju veću šansu za nastanak ponovne tromboze tijekom trudnoće i stoga trebaju primati profilaksu. Žene koje su imale duboku vensku trombozu povezanu s prolaznim rizičnim čimbenikom za nastanak tromboze imaju mali rizik od ponovnog nastanka tromboze, stoga njima nije potrebna profilaksa, već samo povećana klinička opservacija. Žene koje već na početku trudnoće primaju antikoagulantnu terapiju trebale bi sa svojim hematologom procijeniti je li kontinuirana terapija potrebna. One žene za koje se zaključilo da je i dalje potrebna antikoagulantna terapija, trebaju prijeći s oralnih antikoagulansa (warfarin, NOACs i sl.) na heparinske lijekove (12).

Heparini se u trudnoći primjenjuju u dozama ovisno o riziku tromboembolije i o željenom stupnju antikoagulacije (Tablica 1).

Tablica 1. Doze niskomolekularnog heparina u trudnoći (Podaci preuzeti iz *Use of anticoagulants during pregnancy and postpartum*)

|                                 | Razina doze    | Doziranje  |
|---------------------------------|----------------|--|
| <b>Niskomolekularni heparin</b> | Profilaktička  | <i>Enoxaparin</i> 40 mg, supkutano, jednom dnevno<br><br><i>Dalteparin</i> 5000 jedinica supkutano, jednom dnevno  |
|                                 | Intermedijarna | <i>Enoxaparin</i> 40 mg supkutano, 1xdan ;<br>povećavati dozu kako trudnoća napreduje do 1 mg/kg, jednom dnevno<br><br><i>Dalteparin</i> 5000 jedinica 1xdan; povećavati dozu kako trudnoća napreduje do 100 jedinica/kg, jednom dnevno, |
|                                 | Terapijska     | <i>Enoxaparin</i> 1 mg/kg svakih 12 sati<br><br><i>Dalteparin</i> 100 jedinica/kg svakih 12 sati   |

Za profilaktičke doze koriste se niske doze antikoagulansa (naprimjer, 40 mg *Enoxaparina*\_supkutano, jednom na dan). Cilj je smanjiti rizik tromboembolije, ali i sniziti rizik od krvarenja.

Intermedijarna doza označava prilagodbu doze terapije zbog povećanja tjelesne mase u trudnoći, tako da se preporučuje uzimanje 40 mg *Enoxaparina* dva puta na dan ili 1mg/kg *Enoxaparina* jednom na dan. Tu intermedijarnu dozu treba početi primjenjivati nakon 20. tjedna gestacije (16). Profilaktičke ili intermedijarne doze koriste se kod trudnica bez trombofilije koje imaju umjeren ili visok rizik za nastanak venske tromboembolije (preboljena

jedna tromboembolija, preboljena tromboembolija povezana s trudnoćom ili povećanim razinama estrogena, preboljene multiple tromboembolije) (15).

Terapijske doze se inače koriste u terapiji tromboembolijske bolesti, no mogu se koristiti i profilaktički za prevenciju tromboembolija (12). Terapijske doze se baziraju na tjelesnoj masi (Tablica 2), a primjenjuju se svakih 12 sati supkutano (16). U trudnoći se terapijska doza NMH-a može prilagoditi prema vrijednostima faktora anti-Xa. Uz primjenu dviju pojedinačnih dnevnih doza NMH-a očekivana je terapijska razina faktora anti-Xa od 0,6 do 1,0 jedinice/mL. Terapijske doze se koriste kod trudnica koje su pod visokim rizikom za nastanak tromboembolije (hospitalizacija, dugotrajno mirovanje, multipli rizični čimbenici za nastanak DVT) (12).

Tablica 2. Preporučene terapijske doze niskomolekularnog heparina prema tjelesnoj masi (Podaci preuzeti iz *Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium Green-top Guideline No. 37a*, 2015.)

| <b>Tjelesna masa</b> | <b><i>Enoxaparin</i></b> | <b><i>Dalteparin</i></b> |
|----------------------|--------------------------|--------------------------|
| <50kg                | 20 mg na dan             | 2500 jedinica na dan     |
| 50-90 kg             | 40 mg na dan             | 5000 jedinica na dan     |
| 91-130 kg            | 60 mg na dan             | 75000 jedinica na dan    |
| 131-170 kg           | 80 mg na dan             | 10 000 jedinica na dan   |
| >170 kg              | 0.6 mg/kg/na dan         | 75 jedinica/kg/na dan    |

Sve žene u postpartalnom razdoblju trebaju biti pod povećanim nadzorom za znakove nastanka VTE-a, no odluka o postpartalnoj tromboprofilaksi mora biti individualizirana za svaku ženu. Žene kojima se može preporučiti postpartalna tromboprofilaksa su one koje su preboljele jednu ili više venskih tromboembolija, bez obzira na uzrok njihova nastanka (prolazni faktori, stalni faktori rizika, nasljedne trombofilije) i dio žena s nasljednim trombofilijama koje u povijesti bolesti nemaju zabilježenu vensku tromboemboliju. U postpartalnom razdoblju raste rizik od nastanka VTE-a, ali više ne postoje rizici za ozljedu fetusa, stoga se mijenja odluka kada i kako primjenjivati antikoagulantnu terapiju (12).

Postpartalno, preporučuje se profilaktička terapija s profilaktičkim ili intermedijarnim dozama NMH-a kroz 6 tjedana, a u stanjima visokog rizika i do 3 mjeseca (15).

### 5.5. Liječenje akutne venske tromboembolije

U slučaju nastanka akutne venske tromboembolije, NMH je i dalje terapija izbora za liječenje, no potrebno je doziranje bazirano na tjelesnoj masi. Terapija mora započeti odmah nakon postavljanja dijagnoze (Tablice 3. a i 3. b).

Nakon prvotne pune terapijske doze za liječenje VTE-a, prelazi se na intermedijarne doze NMH-a ili na 75% prvotne doze. Još ne postoji konsenzus trebali li se heparin u terapijske svrhe primjenjivati jednom ili dva puta dnevno (20). Nakon početka liječenja, potrebno je nastaviti liječenje kroz cijelu trudnoću pa sve do 3 mjeseca postpartalno. Porod u trudnica koje primaju kontinuiranu antikoagulantnu terapiju trebao bi biti planiran.

Žene koje primaju NMH supkutano dva puta dnevno trebale bi prestati s primjenom 24 sata prije induciranja poroda ili carskog reza, a žene koje primaju NMH jednom na dan trebaju uzeti 50% doze ujutro dan prije poroda. Ako dođe do spontanog poroda, ne smije se koristiti spinalna anestezija (15).

U slučaju nastanka PE-a preporučuje se primjena UFH-a zbog brzog učinka, mogućnosti kombinacije s drugim trombolitičkim lijekovima i dugotrajnijeg korištenja u tim slučajevima (21).

Tablica 3.a. Preporučena primjena *Enoxaparina* (podaci preuzeti iz *Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium Acute Management Green-top Guideline No. 37b, 2015*)

| Tjelesna masa u trudnoći | Inicijalna doza <i>Enoxaparina</i>         |
|--------------------------|--|
| <50 kg                   | 40 mg, 2 puta na dan ili 60 mg, 1 na dan   |
| 50-69 kg                 | 60 mg, 2 puta na dan ili 90 mg, 1 na dan   |
| 70-89 kg                 | 80 mg, 2 puta na dan ili 120 mg, 1 na dan  |
| 90-109 kg                | 100 mg, 2 puta na dan ili 150 mg, 1 na dan |
| 110-125 kg               | 120 mg, 2 puta na dan ili 180 mg, 1 na dan |
| >125 kg                  | Dogovor s hematologom                      |

Tablica 3.b. Preporučena primjena *Dalteparina* (podaci preuzeti iz *Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium Acute Management Green-top Guideline No. 37b,2015*)

| Tjelesna masa u trudnoći | Inicijalna doza <i>Dalteparina</i>                           |
|--------------------------|--|
| <50 kg                   | 5000 jedinica, 2 puta na dan ili 10 000 jedinica, 1 na dan   |
| 50-69 kg                 | 6000 jedinica, 2 puta na dan ili 12 000 jedinica, 1 na dan   |
| 70-89 kg                 | 8000 jedinica, 2 puta na dan ili 16 000 jedinica, 1 na dan   |
| 90-109 kg                | 10 000 jedinica, 2 puta na dan ili 20 000 jedinica, 1 na dan |
| 110-125 kg               | 12 000 jedinica, 2 puta na dan ili 24 000 jedinica, 1 na dan |
| >125 kg                  | Dogovor s hematologom  |

## 5.6. Posebne skupine trudnica

U trudnica koje boluju od nasljedne trombofilije, cilj je spriječiti nastanak venske tromboembolije u trudnoći. Asimptomatske nositeljice mutacija nasljedne trombofilije trebaju imati individualiziran pristup u određivanju dodatnih rizika za razvoj VTE-a kako bi se odlučilo je li trombopofilaksa potrebna, a ako su prisutni riskantni čimbenici za nastanak VTE-a uvodi se profilaktička terapija NMH-om. Antikoagulantna terapija trebala bi se započeti u prvom trimestru, a treba se provoditi do pred porod, a nastaviti u postpartalnom razdoblju. Trudnice bez prijašnjeg pojavljivanja VTE-a i bez riskantnih čimbenika prvog trimestra (hiperemeza, sindrom hiperstimulacije jajnika, potpomognuta oplodnja), a s prisustvom 4 riskantna čimbenika za nastanak VTE-a trebaju primati trombopofilaksu kroz cijelu trudnoću. Trudnice bez prijašnjeg pojavljivanja VTE-a i bez riskantnih čimbenika prvog trimestra, a s prisustvom 3 riskantna čimbenika mogu započeti trombopofilaksu u 28. tjednu gestacije. Žene s trombofilijama visokog rizika (deficit antitrombina, homozigoti za Leidenovu mutaciju) trebaju primati antikoagulantnu terapiju tijekom trudnoće i u postpartalnom razdoblju, bez obzira postoji li u anamnezi DVT (18). Trudnicama s visokorizičnim trombofilijama s pozitivnom obiteljskom ili osobnom anamnezom na VTE primjenjuju se terapijske doze NMH-a, jednom na dan, a trudnicama s negativnom anamnezom na osobnu ili obiteljsku vensku tromboemboliju primjenjuje se NMH u intermedijarnim dozama, jednom na dan. U slučaju visokorizične trombofilije, a s negativnom



osobnom ili obiteljskom anamnezom preporučena je postpartalna antikoagulacijska profilaksa.

Terapija žena koje boluju od trombofilija umjerenog ili niskog rizika (heterozigoti za Leidenovu mutaciju, deficijencije proteina C ili proteina S) ovisi o njihovoj povijesti tromboembolija i faktorima rizika koje imaju (Tablica 4). Obično se primjenjuju intermedijarne doze NMH-a, jednom na dan. Ženama s nasljednim trombofilijama koje su imale komplikacije u trudnoći ne preporučuje se tromboprofilaksa (15).

U trudnica s AFS-om s negativnom anamnezom na VTE, a pozitivnim visokim čimbenicima rizika za nastanak VTE-a preporučena je tromboprofilaksa tijekom trudnoće i postnatalna tromboprofilaksa u profilaktičkim dozama NMH-a. U slučaju prijašnjeg pojavljivanja VTE-a profilaktički se, tijekom trudnoće i 6 tjedana postnatalno, preporučuje NMH u 50% ili 75% terapijske doze (22). Trudnice koje imaju pozitivne laboratorijske nalaze na APL, koje su imale 1 ili više spontanih pobačaja nakon 10. tjedna gestacije ili više od 3 neobjašnjena gubitka trudnoće prije 10. tjedna, a nisu imale VTE, trebaju primjenjivati NMH u profilaktičkim dozama u kombinaciji s niskim dozama *Aspirina* (15).

Tablica 4. ACOG preporučena tromboprofilaksa u trudnica s nasljednom trombofilijom (Podaci preuzeti iz *Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: Prevention*)

| Klinički scenarij  | Antepartalna terapija  | Postpartalna terapija  |
|--|--|--|
| Trombofilija niskog rizika bez prethodnog VTE-a  | Nadzor bez antikoagulacijske terapije  | Postpartalna antikoagulacijska terapija za pacijentice s dodatnim faktorima rizika |
| Trombofilija niskog rizika s obiteljskom anamnezom VTE-a   | Nadzor bez antikoagulacijske terapije  | Postpartalna antikoagulantna terapija ili intermedijarna doza NMH-a                |
| Trombofilija niskog rizika s jednom prethodnom epizodom VTE-a; nije na dugotrajnoj antikoagulacijskoj terapiji | Profilaktička ili intermedijarna doza NMH-a ili nadzor bez antikoagulantne terapije. | Postpartalna antikoagulantna terapija ili intermedijarna doza NMH-a                |

|   |  |   |
|---|--|---|
| Trombofilija visokog rizika bez prethodnog VTE-a  | Nadzor bez antikoagulantne terapije ili profilaktička doza NMH-a | Postpartalna antikoagulacijska terapija   |
| Trombofilija visokog rizika s jednom epizodom VTE-a ili pozitivna obiteljska anamneza; ne prima dugotrajnu antikoagulacijsku terapiju | Profilaktička ili intermedijarna doza NMH-a                      | Postpartalna antikoagulantna terapija ili intermedijarna doza NMH-a 6 tjedana(terapijska doza treba biti visoka bar kao antepartalna) |
| Trombofilija ili ne, s dvije ili više epizoda VTE-a – nije na dugotrajnoj antikoagulantnoj terapiji                                   | Profilaktička ili terapijska doza NMH-a                          | Postpartalna antikoagulantna terapija ili terapijska doza NMH-a 6 tjedana   |
| Trombofilija ili ne, s dvije ili više epizoda VTE-a prima dugotrajnu antikoagulantnu terapiju   | Terapijske doze NMH-a  | Nastavak dugotrajne antikoagulantne terapije  |
| Bez trombofilije, s jednom epizodom VTE-a povezanom s prolaznim faktorima rizika koji više nisu prisutni                              | Nadzor bez antikoagulantne terapije                              | Postpartalna antikoagulantna terapija   |
| Bez trombofilije, s epizodom VTE-a povezanom s trudnoćom ili estrogenima  | Profilaktička doza NMH-a   | Postpartalna antikoagulantna terapija   |

Žene koje su zatrudnjele potpomognutom oplodnjom, tj. *in vitro* fertilizacijom imaju povišen rizik za nastanak venske tromboembolije. Rizik je još veći u žena koje razviju sindrom hiperstimulacije jajnika gdje je incidencija tromboze i do 4,1%. Nakon razvoja hiperstimulacije i primanja antikoagulantne terapije, ona se treba nastaviti kroz 4-8 tjedana u profilaktičkim dozama nakon što je hiperstimulacija prestala, a ako dođe do trudnoće treba se nastaviti kroz cijelu trudnoću i postpartalno. Ne preporučuje se rutinska tromboprofilaksa u žena koje su u procesu potpomognute oplodnje (15).

Žene s mehaničkim srčanim zaliscima koje zatrudne pod velikim su rizikom od nastanka tromboembolije, poglavito od tromboze samog srčanog zaliska, koji ima smrtnost 20% (8). U trudnica s mehaničkim srčanim zaliscima preporučena je primjena NMH-a kroz cijelu trudnoću ili do 13. tjedna gestacije kada se NMH može zamijeniti warfarinom. Žene koje imaju veoma visok rizik za nastanak tromboembolije (stariji mehanički zalisci, preboljene venske tromboembolije) mogu koristiti warfarin tijekom cijele trudnoće, koji se treba zamijeniti heparinom kako se bude približavao porod (11). Korištenje antikoagulantne terapije u trudnoći u žena s mehaničkim srčanim zaliscima nije klinički ujednačeno. Warfarin je prva linija izbora antikoagulantne terapije u ljudi s mehaničkim srčanim zaliscima, no on ima teratogeni učinak, pogotovo prvih 6 do 12 tjedana začeća (7). Niskomolekularni heparin može se primjenjivati kroz cijelu trudnoću u dozama prilagođenim tjelesnoj masi tako da se vrhunac antifaktor Xa razine postignu 4 sata nakon supkutane injekcije ili se NMH može primjenjivati supkutano svakih 12 sati u dozama koje antifaktor Xa razine održavaju na 0.35 do 0.70 jedinice/mL sve do 13. tjedna trudnoće kada se heparin zamjenjuje s antagonistima vitamina K (warfarin), a pred porod se ponovo uvodi heparin (15).

## 6. Zaključak

U trudnoći je povećan rizik za nastanak venskih i arterijskih tromboembolizma, a glavni uzrok tome je hiperkoagulabilnost koja se javlja tijekom trudnoće. Unatoč povećanom riziku tromboze tijekom trudnoće i postpartalnog razdoblja, većina žena ne zahtijeva primjenu antikoagulantne terapije u trudnoći. Iznimke su žene s akutnim trombozama, žene koje su preboljele tromboze i žene s trombofilijama. Heparini su najsigurnija antikoagulantna terapija tijekom trudnoće, a preferira se primjena NMH-a zbog jednostavnije upotrebe i manje učestalosti nastanka neželjenih učinaka. Antikoagulantna terapija se koristi u profilaktičke ili terapijske svrhe, a doziranje NMH-a u trudnoći ovisi o stupnju antikoagulacije koji se želi postići. Profilaktička i intermedijarna doza NMH-a se uglavnom koriste u profilaktičke svrhe u žena koje su pod umjerenim rizikom za nastanak tromboembolijske bolesti tijekom trudnoće. Terapijske doze NMH-a se profilaktički primjenjuju u žena koje su pod visokim rizikom za nastanak VTE-a u trudnoći ili za terapiju akutno nastalog VTE-a. Žene koje boluju od trombofilije su pod još većim rizikom od nastanka VTE-a tijekom trudnoće, a njihova antikoagulantna terapija ovisi o obliku trombofilije koju imaju, prijašnjem pojavljivanju VTE-a i faktorima rizika koje mogu imati.

## **7. Zahvale**

Zahvaljujem svojem mentoru na odvojenom vremenu, podršci i pomoći prilikom izrade ovoga rada

Zahvaljujem cijeloj mojoj obitelji i svim mojim dragim prijateljima koji su uvijek bili uz mene.

Najveće zahvale idu mami, tati i bratu koji su bili uz mene dok je bilo najteže. Bez vas, ovo ne bi bilo moguće.

## 8. Literatura

1. Guyton A.C., Hall J.E. Medicinska fiziologija : Hemostaza i zgrušavanje krvi. 11.izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2006.
2. Sokol Karadjole V. Opravdanost primjene heparina male molekulske mase u trudnica s nasljednom trombofilijom kao uzrokom opetovanih zadržanih pobačaja [disertacija]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2018.
3. Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J. Porodništvo. Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
4. James AH. Venous Thromboembolism in Pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(3):326-31.
5. Bauer KA, Lip GYH. Overview of the causes of venous thrombosis. UpToDate [Internet]. 2019 [Pristupljeno 29.3.2019.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-causes-of-venous-thrombosis>.
6. Malhotra A, Weinberger SE. Deep vein thrombosis in pregnancy: Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis. UpToDate [Internet]. 2018. [Pristupljeno 29.3.2019.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/deep-vein-thrombosis-in-pregnancy-epidemiology-pathogenesis-and-diagnosis>.
7. McLean K, Cushman M. Venous thromboembolism and stroke in pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016;2016(1):243-250.
8. Alshawabkeh L, Economy KE, Valente AM. Anticoagulation during pregnancy: Evolving Strategies With a Focus on Mechanical Valves. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(15):1804-1813.
9. Katzung, B.G., Masters S. B., Trevor A. J. Temeljna i klinička farmakologija: Lijekovi za liječenje poremećaja koagulacije. 11. izdanje. Zagreb. Medicinska naklada; 2011.
10. Hull RD, Garcia AD, Burnett AE. Heparin and LMW heparin: Dosing and adverse effects. UpToDate [Internet]. 2018. [Pristupljeno 29.3.2019.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/heparin-and-lmw-heparin-dosing-and-adverse-effects>.
11. Ormsher L, Simcox LE, Tower C, Greer IA. ‘To test or not to test’, the arguments or and against thrombophilia testing in obstetrics. *Obstet Med.* 2017;10(2):61-66.

12. Malhotra A, Weinberger SE. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: Treatment. UpToDate [Internet]. 2018. [Pristupljeno 29.3.2019.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/deep-vein-thrombosis-and-pulmonary-embolism-in-pregnancy-treatment>.
13. Villani M, Ageno W, Grandone E, Dentali F. The prevention and treatment of venous thromboembolism in pregnancy. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2017;15(5):397-402.
14. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. *Farmakologija*. 5. izdanje. Zagreb. Golden marketing; 2006.
15. Bates S.M., Greer I.A., Middeldorp S., Veenstra D.L., Prabulos A.M., Vandvik P.O. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2):e691S-736.
16. Bauer KA. Use of anticoagulants during pregnancy and postpartum. UpToDate [Internet]. 2019. [Pristupljeno 29.3.2019.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/use-of-anticoagulants-during-pregnancy-and-postpartum>.
17. Scheres LJJ, Bistervels IM, Middeldorpa S. Everything the clinician needs to know about evidence-based anticoagulation in pregnancy. *Blood Rev.* 2019;33:82-97.
18. Lockwood CJ, Bauer KA. Inherited thrombophilias in pregnancy. UpToDate [Internet]. 2018. [Pristupljeno 29.3.2019.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/inherited-thrombophilias-in-pregnancy>.
19. Andersen AS, Berthelsen JG, Bergholt T. Venous thromboembolism in pregnancy: prophylaxis and treatment with low molecular weight heparin. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(1):15-21.
20. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, McLintock C, Rodger MA, James AH, i sur. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous

thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv.* 2018;2(22):3317-3359.

21. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium Acute Management Green-top Guideline No. 37b. [Internet]. 2015.

22. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium Green-top Guideline No. 37a. [Internet]. 2015.

23. Schwartz DR, Malhotra A, Weinberger SE. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: Prevention. *UpToDate* [Internet]. 2018. [Pristupljeno 29.3.2019.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/deep-vein-thrombosis-and-pulmonary-embolism-in-pregnancy-prevention>.



## **9. Životopis**

Rođena sam 13.08.1993. godine u Ogulinu. Osnovno obrazovanje završila sam u Osnovnoj školi Josipdol, a srednjoškolsko obrazovanje završila sam u Gimnaziji i strukovnoj školi Bernardina Frankopana u Ogulinu. Akademske godine 2011/2012 upisujem Medicinski fakultet u Zagrebu na kojemu sam diplomirala u akademskoj godini 2018/2019. Kroz studij sudjelovala sam u Studentskoj sekciji za ginekologiju i opstetriciju. Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom.