

Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie stosowania heparyn drobnocząsteczkowych w położnictwie i ginekologii

Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w składzie:

- **dr hab. Wiesława Bednarek**
– I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii Akademii Medycznej w Lublinie
- **prof. dr hab. Agata Karowicz-Bilińska**
– Klinika Patologii Ciąży Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
- **prof. dr hab. Jan Kotarski**
– I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii Akademii Medycznej w Lublinie
- **prof. dr hab. Ewa Nowak-Markwitz**
– Klinika Onkologii Ginekologicznej Katedry Ginekologii, Położnictwa i Onkologii Ginekologicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
- **prof. dr hab. Ryszard Poręba**
– Katedra i Oddział Klinicznej Ginekologii i Położnictwa Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Tychach
- **prof. dr hab. Marek Spaczyński**
– Klinika Onkologii Ginekologicznej Katedry Ginekologii, Położnictwa i Onkologii Ginekologicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
- **dr n med. Justyna Teliga-Czajkowska**
– II Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie

na posiedzeniu dnia 2 marca 2010 roku szczegółowo przeanalizował dostępną literaturę przedmiotu poświęconą heparynom drobnocząsteczkowym.

Wprowadzenie

Heparyny drobnocząsteczkowe (HDCz) są obecnie najczęściej stosowanymi w profilaktyce i leczeniu powikłań zatorowo-zakrzepowych lekami hamującymi proces krzepnięcia. Te polisacharydy o masie cząsteczkowej około 5000Da skierowane są głównie przeciwko aktywnemu czynnikowi X. (anty Xa) i w mniejszym stopniu przeciwko trombinie (anty IIa).

W zależności od rodzaju preparatów różny jest stosunek działania anty Xa do anty IIa.

Różnice farmakokinetyczne pomiędzy heparynami drobnocząsteczkowymi oraz heparyną niefrakcjonowaną sprawiają, że istnieją ograniczenia do ich stosowania, jako zamienników.

Każda z heparyn drobnocząsteczkowych wymaga oddzielnych badań klinicznych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania w odpowiedniej grupie pacjentek ginekologicznych, a wybór powinien opierać się o wyniki wiarygodnych badań klinicznych z rejestracją wskazań.

Heparyny drobnocząsteczkowe są szczególnie preferowane ze względu na łatwość podania, dłuższy okres półtrwania w osoczu i mniejszy stopień wiązania z białkami osocza. Powikłania w postaci trombocytopenii oraz osteoporozy występują bardzo rzadko, a odczyny skórne zależą od rodzaju stosowanych heparyn. Zagrożenie wystąpieniem krwawienia w zabiegach ginekologicznych jest znacznie większe ze względu na specyfikę operacji na narządzie płciowym, a ryzyko wystąpienia zakrzepicy powodowanej unieruchomieniem pooperacyjnym jest znacznie mniejsze. Istnieją różnice w działaniu różnych heparyn drobnocząsteczkowych, dlatego dobór dawki profilaktycznej heparyny powinien być przeprowadzony bardzo precyzyjnie.

Profilaktyka żyłnej choroby zatorowo-zakrzepowej u chorych poddanych zabiegom ginekologicznym

Podstawowym zaleceniem do stosowania heparyn drobnocząsteczkowych u kobiet poddawanych operacjom ginekologicznym jest profilaktyka choroby zakrzepowo-zatorowej. Istnieje wiele czynników zwiększających ryzyko wystąpienia ŻChZZ.

Najważniejsze to: otyłość, przebyta ŻChZZ lub zator tętnicy płucnej, nowotwór złośliwy, trombofilia wrodzona i/lub nabyta, unieruchomienie, żyłki kończyn dolnych. Ryzyko wystąpienia ŻChZZ zależy nie tylko od czynników predysponujących ale od rozległości zabiegu, czasu jego trwania oraz rodzaju znieczulenia.

American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) opracowało zalecenia wyodrębniając jednocześnie 3 grupy ryzyka pacjentów, u których może wystąpić ŻChZZ: stopień niski, umiarkowany i wysoki.

Zalecenia stosowania profilaktyki w zależności od rozległości zabiegu i stopnia ryzyka wystąpienia ŻChZZ:

- I. Krótko trwające operacje ginekologiczne u pacjentek niskiego ryzyka** – tylko wczesne uruchomienie.
- II. Operacje laparoskopowe u pacjentek z niskim ryzykiem** – tylko wczesne uruchomienie.
- III. Operacje laparoskopowe u chorych z dodatkowymi czynnikami ryzyka**
 - HDCz odpowiednia dawka profilaktyczna
 - pierwsza dawka 2h przed operacją np. enoksaparyna 20-40mg podskórnie 1x dziennie,
 - połączenie farmakoterapii z wczesnym uruchamianiem.
- IV. Duże zabiegi operacyjne z przyczyn nieonkologicznych u pacjentek niskiego ryzyka:**
 - HDCz odpowiednia dawka profilaktyczna
 - pierwsza dawka 2h przed operacją np. enoksaparyna 20-40mg podskórnie 1x dziennie
 - połączenie farmakoterapii z wczesnym uruchamianiem.
- V. Duże zabiegi operacyjne z przyczyn nieonkologicznych u kobiet z dodatkowymi czynnikami ryzyka:**
 - HDCz odpowiednia dawka profilaktyczna jak przy dużym zabiegu chirurgicznym wg zaleceń producenta np. enoksaparyna 40-60mg podskórnie 1x dziennie,
 - połączenie farmakoterapii z wczesnym uruchamianiem.

Profilaktyka przeciwzakrzepowa w przypadkach rozległych zabiegów ginekologicznych powinna być kontynuowana np. enoksaparyną w dawce 40mg podskórnie 1 x dobę od dnia wypisu ze szpitala a u pacjentek z grupy wysokiego ryzyka do 28 dni.

U kobiet przyjmujących antykoncepcję ryzyko ŻChZZ w okresie pooperacyjnym wzrasta do 1%. Zaleca się przerwanie doustnej antykoncepcji co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem operacyjnym. W przypadku nieprzerwania doustnej antykoncepcji należy stosować profilaktykę jak w grupie umiarkowanego/wysokiego ryzyka. W operacjach wykonywanych w trybie pilnym należy wdrożyć profilaktykę również jak w grupie umiarkowanego/wysokiego ryzyka. W przypadku małych zabiegów ginekologicznych niewymagających unieruchomienia nie ma konieczności przerywania doustnej antykoncepcji.

Hormonalna terapia zastępcza przed planową czy wykonywaną operacją w trybie pilnym jest istotnym czynnikiem ryzyka. Przeszkórna HTZ wywiera mniejszy wpływ na proces krzepnięcia w związku z czym istnieje mniejsze ryzyko wystąpienia ŻChZZ niż podczas doustnej HTZ. Nie jest konieczne przerywanie HTZ w przypadku stosowania przed operacją profilaktyki przeciwzakrzepowej HDCz.

Profilaktyka żyłnej choroby zatorowo-zakrzepowej (ŻChZZ) u chorych na nowotwory złośliwe narządów płciowych

Choroba nowotworowa zwiększa ryzyko żyłnej choroby zatorowo-zakrzepowej. Około 1/5 wszystkich incydentów ŻChZZ dotyczy chorych na nowotwory złośliwe. ŻChZZ jest częstym stanem poprzedzającym wystąpienie objawów choroby nowotworowej. ŻChZZ stanowi drugą przyczynę zgonu wśród chorych na nowotwory (około 9%), a jej pojawienie się w trakcie chemioterapii 47 razy zwiększa ryzyko zgonu w czasie kolejnych 120 dni. Aktualnie, brak jest randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność heparyn drobnocząsteczkowych u chorych na nowotwory złośliwe narządów płciowych kobiety.

Wyróżniono szereg czynników ryzyka ŻChZZ u chorych na nowotwory złośliwe:

- związane z nowotworem: lokalizacja, stopień zaawansowania oraz czas, jaki upłynął od diagnozy;
- związane z chorobą: wiek, choroby współistniejące;
- związane z terapią: leczenie operacyjne, unieruchomienie, chemioterapia, stosowanie leków antyangiogennych oraz transfuzje krwi i jej preparatów.

Czynnikami biologicznymi o największej predykcji ŻChZZ są: liczba trombocytów wyższa niż 350 tysięcy/mm³ oraz liczba leukocytów powyżej 11 tysięcy/mm³.

W celu obliczenia ryzyka ŻChZZ u chorych na nowotwory złośliwe proponuje się zastosowanie punktowego systemu jego oceny. (Tabela I).

Przeprowadzone dotychczas, między innymi wśród chorych na nowotwory, randomizowane badania kliniczne obejmowały podawanie enoksaparyny (badanie MEDENOX), dalteparyny (badanie PREVENT) i fondaparinuksu (badanie ARTEMIS).

Najwyższą skuteczność u hospitalizowanych chorych uzyskano w badaniu MEDENOX (63% redukcja ryzyka względnego) a następnie w badaniu ARTEMIS (47% redukcja) i kolejno w badaniu PREVENT (44% redukcja). Powikłania krwotoczne obserwowano u około 2% chorych a różnice w zakresie stosowanych preparatów nie wykazywały istotności statystycznej. Czas stosowania profilaktyki za pomocą heparyn drobnocząsteczkowych u chorych poddanych dużym zabiegom chirurgicznym oceniono w dwóch badaniach – ENOXACAIN II (enoksaparyna) oraz FAME (dalteparyna). Podając enoksaparynę przez 4 tygodnie po operacji uzyskano 60% zmniejszenie ryzyka ŻChZZ, a w badaniu FAME zanotowano o połowę mniej epizodów choroby.

Polskie Towarzystwo Ginekologiczne zaleca stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych u chorych na nowotwory narządów płciowych w następujących sytuacjach:

1. Chore poddawane zabiegom operacyjnym z powodu nowotworów złośliwych narządów płciowych powinny otrzymywać profilaktykę przeciwzakrzepową przed zabiegiem operacyjnym oraz przez 7-10 dni po operacji, jeśli nie ma przeciwwskazań do takiego postępowania.
2. Chore o dużym ryzyku ŻChZZ powinny otrzymywać profilaktykę przeciwzakrzepową przez 4 tygodnie po zabiegu operacyjnym.

Badania dotyczące celowości i skuteczności stosowania HDCz u chorych w trakcie chemioterapii nie zostały jeszcze ukończone, podawanie tych leków nie jest jednoznacznie zalecane.

Leczenie przeciwzakrzepowe podczas ciąży

W ciąży występuje zmiana aktywności procesów wykrzepiania i fibrylizacji stanowiąc czynnik ryzyka pojawienia się żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Ryzyko wzrasta 10-krotnie podczas ciąży; 40% incydentów pojawia się w I trymestrze ciąży, a największe ryzyko niesie ze sobą okres połogu.

Konieczne jest dokonanie **oceny obecności czynników ryzyka ŻChZZ przed ciążą** lub w jej początkowym etapie celem odpowiedniego postępowania. U kobiet z obciążonym wywiadem ŻChZZ zaleca się wykonanie badań w kierunku trombofilii.

Do czynników ryzyka należą m.in.: zaawansowany wiek ciężarnej, wysokie BMI, trombofilie (niedobór białka C, S, mutacja czynnika V Leiden, mutacja G20210A genu protrombiny), operacja cięcia cesarskiego – szczególnie wykonywana w trybie pilnym, znaczne żyłki kończyn dolnych, unieruchomienie ponad 4 dni, stan przedrzucawkowy, zakażenia, odwodnienie, poród przedłużony.

Wysokie ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych u kobiet ciężarnych niesie ze sobą wcześniejsze przebycie zapalenia żył głębokich oraz zatoru płucnego. Operacja cięcia cesarskiego, otyłość i wiek ciężarnej powyżej 35 roku życia stanowią o ryzyku **umiarkowanym**.

Niskie występuje u kobiet <35 roku życia, u których brak jest współistnienia innych czynników ryzyka.

W grupie niskiego ryzyka, jako profilaktykę powikłań zakrzepowo-zatorowych zaleca się wczesne uruchamianie pacjentek połączone z prawidłowym nawadnianiem. Enoksaparynę można stosować w dawkach profilaktycznych 40mg raz na dobę, a u kobiet o masie powyżej 90kg 2x40mg. Dawka terapeutyczna to 1mg/kg masy ciała, co 12 godzin.

Dalteparinę stosuje się w dawce profilaktycznej wynoszącej 5000j. na dobę a u kobiet o masie ciała powyżej 90kg 2x5000j. na dobę. Dawka terapeutyczna to 90 j.m. na 1kg masy ciała, podawane, co 12 godzin.

W grupie umiarkowanego i wysokiego ryzyka należy stosować heparynę drobnocząsteczkową w dawkach profilaktycznych.

Przewidywane dłuższe unieruchomienie związane z powikłaniami ciąży wymaga analizy wskazań do leczenia przeciwzakrzepowego. U kobiet ciężarnych przyjmujących doustne leki przeciwkrzepliwie należy zastąpić je przed zakończeniem 12 tygodnia ciąży heparyną drobnocząsteczkową.

Wskazania profilaktyczne

Poród drogami natury

- wskazania do profilaktyki przeciwzakrzepowej u kobiet z współistnieniem co najmniej dwóch czynników ryzyka w formie podawania heparyny drobnocząsteczkowej do czasu wypisania ze szpitala

Tabela I.

Cechy charakterystyczne	Punkty
Lokalizacja nowotworu: Bardzo wysokie ryzyko: żołądek, trzustka	2
Wysokie ryzyko: narządy płciowe, płuco, chłoniak, przewód pokarmowy	1
Liczba trombocytów >350,000/mm ³	1
Hb <10 g/dL	1
Liczba leukocytów >11,000/mm ³	1
BMI >35kg/m ²	1

**0 punktów – mniej niż 1% szans wystąpienia ŻChZZ,
1 – 2 punkty 2% szans,
a 3 punkty i więcej – około 7% szans wystąpienia ŻChZZ.**

Cięcie cesarskie

- jest wskazaniem do zastosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej w przypadku współistnienia innych czynników ryzyka, m.in. cięcie cesarskie w trybie nagłym – po rozpoczęciu porodu, do czasu wypisania ze szpitala.

U kobiet z rozpoznaną trombofilią

- przed porodem wskazany jest nadzór biochemiczny oraz należy rozważyć profilaktyczne podawanie HDCz; u kobiet z trombofilią silną, a zwłaszcza z niedoborem antytrombiny III zaleca się stosowanie profilaktyczne HDCz; leczenie kontynuuje się do zakończenia połogu.

U pacjentek ciężarnych z przebyciem jednym lub kilkoma incydentami ŻChZZ, oraz z trombofilią leczoną przewlekłe przeciwzakrzepowo

- zaleca się zmianę doustnego leczenia przeciwzakrzepowego na HDCz w dawkach terapeutycznych, jak na początku ciąży; po porodzie powrót do leków doustnych i całkowite odstawienie heparyny drobnocząsteczkowej pod kontrolą INR.

U ciężarnych po przebyciu incydencie ŻChZZ

- podaje się przed porodem profilaktyczne dawki HDCz, a po porodzie kontynuuje się leczenie przeciwzakrzepowe przez 6 tygodni.

U ciężarnych z przebyciem więcej niż jednym incydentem ŻChZZ nie otrzymującej leczenia przeciwzakrzepowego

- należy zastosować przed porodem profilaktyczne dawki HDCz, po porodzie zalecana jest dawka terapeutyczna HDCz a leczenie należy prowadzić przez 6 tygodni po porodzie.

U kobiet po przebytej ŻChZZ: idiopatycznej lub związanej z ciążą, lub stosowaniem terapii hormonalnej oraz przy współistniejących innych czynnikach ryzyka zaleca się:

- zaleca się zastosować przed porodem profilaktyczną dawkę HDCz. Po porodzie stosowana powinna być dawka terapeutyczna HDCz a leczenie należy prowadzić przez 6 tygodni po porodzie.

U ciężarnych po przebytych incydencie ŻChZZ na skutek przemijającego czynnika i bez aktualnie istniejących innych czynników ryzyka

- należy stosować nadzór lub włączyć profilaktyczną dawkę HDCz przed porodem i kontynuować do 6 tygodni po porodzie.

U ciężarnych z rozpoznaniem zespołem antyfosfolipidowym i utratami ciąż w przeszłości

- zaleca się stosowanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego oraz heparyny drobnocząsteczkowej; heparynę zaleca się kontynuować, co najmniej dobowo po porodzie; kwas acetylosalicylowy należy odstawić na około 7 dni przed spodziewanym porodem.

U kobiet leczonych za pomocą heparyny drobnocząsteczkowej brak jest przeciwwskazań do karmienia piersią.

Zespół ekspertów PTG dąży do zapewnienia niezależności i obiektywizmu we wszystkich swoich działaniach edukacyjnych. Celem działań ekspertów PTG które doprowadziły do powstania niniejszego opracowania **nie jest promowanie, popieranie lub zalecanie w szczególnie sposób** produktów handlowych, usług ani sprzętu medycznego, których opisy znalazły się w artykule.

Biorąc pod uwagę powyższe należy stwierdzić, że żaden z członków panelu ekspertów nie zgłasza konfliktu interesów w związku z powstaniem niniejszego opracowania.

Stanowisko przedstawia stan wiedzy na w/w temat na dzień przeprowadzenia analizy. Zespół ekspertów zastrzega sobie prawo do aktualizacji niniejszego stanowiska w przypadku pojawienia się nowych istotnych doniesień naukowych.

- Leizorovicz A, Cohen A, Turpe A, [et al.]. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*. 2004, 110, 874-879.
- Cohen A, Davidson B, Gallus A, [et al.]. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomized placebo controlled trial. *BMJ*. 2006, 332, 325-329.
- Bergqvist D, Agnelli G, Cohen A, [et al.]. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med*. 2002, 346, 975-980.
- Rasmussen M, Jorgensen L, Wille-Jørgensen P, [et al.]. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. *J Thromb Haemost*. 2006, 4, 2384-2390.
- Hirsch J, Guyatt G, Albers G, [et al.]. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *CHEST*. 2004, 126, supl. 3, 172S-173S.
- Musiak J. Zespół antyfosfolipidowy i profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. *Medycyna praktyczna. Ginekologia i położnictwo*. 2004, 6, 81-85.
- Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *ACOG Practice Bulletin*. 2000, 21, 1-10.
- Wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Aktualizacja 2005. *Medycyna praktyczna*. 2005, 172, supl. 6, 1-56.
- Warkentin T, Sheppard J, Sigouin C. Gender imbalance and risk factor interactions in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2006, 108, 2937-2941.
- Urbanek T, Ziąja D. Powikłania zakrzepowo-zatorowe w ciąży. *Przeegl Gin Pol*. 2006, 6, 295-302.
- Kwaśniewska A. Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa u kobiet ciężarnych W: *Schorzenia układu sercowo-naczyniowego w ciąży*. Red. Leszczyńska-Gorzela B, Oleszczuk J. Lublin: *Biofolium*. 2007, 187-195.
- Geerts W, Bergqvist D, Pineo G, [et al.]. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008, 133, Suppl 6, 381S-453S.
- Andersen A, Berthelsen J, Bergholt T. Venous thromboembolism in pregnancy: prophylaxis and treatment with low molecular weight heparin. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010, 89, 15-21.
- Lim W. Using low molecular weight heparin in special patient populations. *J Thromb*. 2010, 29, 233-240.
- Leizorovicz A, Hangh M, Chapnis F, [et al.]. Low molecular weight heparin in prevention of perioperative thrombosis. *Brit Med J*. 1992, 305, 913-920.
- Schulman S, Beyth R, Kearon C, [et al.]. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th ed.) *Chest*. 2008, 133, Suppl 6, 257S-298S.
- Walker I. Exogenous sex hormones and thrombophilia. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2006, 33, 467-479.
- Wu O. Postmenopausal hormone replacement therapy and venous thromboembolism. *Gen Med*. 2005, 2 Suppl A, S18-S27.
- Rosendaal F, Helmerhorst F, Vandenbroucke J. Female hormones and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002, 2, 201-210.
- Shapiro S. Oral contraceptives, hormone therapy and cardiovascular risk. *Climacteric*. 2008, 11, 355-363.

Piśmiennictwo

- Heit J. Cancer and venous thromboembolism: scope of the problem. *Cancer Control*. 2005, 12, 5-10.
- Khorana A, Francis C, Culakova E, [et al.]. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*. 2007, 5, 632-634.
- Kuderer N, Francis C, Culakova E, [et al.]. Venous thromboembolism and all-cause mortality in cancer patients receiving chemotherapy. ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol*. 2008, abstract 9521.
- Khorana A, Kuderer N, Culakova E. Development and validation of a predictive model of chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008, 111, 4902-4907.
- Samama M, Cohen A, Darmon J, [et al.]. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med*. 1999, 341, 793-800.

Wydrukowano w:
Ginekol Pol. 2011, 82, 311-314