

Zasady postępowania oraz stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej u ciężarnych z powikłaniami położniczymi oraz trombofilią wrodzoną

Future of prenatal cytogenetic studies: rapid aneuploidy testing or full karyotype

Seremak-Mrozikiewicz Agnieszka¹, Drews Krzysztof¹, Sobieszczyk Sławomir²

¹ Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych Katedry Perinatologii i Ginekologii UM w Poznaniu

² Pracownia Chorób Układu Krążenia i Zaburzeń Homeostazy Katedry Perinatologii i Ginekologii UM w Poznaniu

Streszczenie

Trombofilia to wrodzone lub nabyte zaburzenia mechanizmu hemostazy prowadzące do powstawania zmian zakrzepowych. Trombofilia wrodzona spowodowana jest obecnością różnorodnych wariantów polimorficznych genów kodujących poszczególne składniki w procesie krzepnięcia i fibrynolizy, co powoduje nadmierną aktywność układu krzepnięcia.

U kobiet ciężarnych, które jednocześnie są nosicielkami trombofilii dziedzicznych stwierdza się jeszcze bardziej, niż przed ciążą, zwiększoną skłonność do występowania zmian zakrzepowych. Zmiany te dotyczą przede wszystkim krążenia maciczno-łożyskowego i mogą być przyczyną szeregu powikłań w ciąży, takich jak: poronienia nawracające, obumarcia wewnątrzmaciczne płodu z niewyjaśnionych przyczyn w drugim i trzecim tryestrze ciąży, stan przedrzucawkowy/rzucawka, zahamowanie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu, czy przedwczesne oddzielenie łożyska. Wiele badań wskazuje, że stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej u kobiet z wymienionymi powyżej powikłaniami w wywiadzie wpływa na niższą częstość ich występowania w następnych ciążach. Wskazuje się tutaj na poprawę wyników położniczych przy podawaniu heparyn drobnocząsteczkowych i kwasu acetylosalicylowego w dawkach profilaktycznych u kobiet z poronieniami nawracającymi.

Bardziej dyskusyjnym pozostaje problem stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej u kobiet z preeklampsją, hipotrofią płodu, czy zgonem wewnątrzmacicznym. Problemem nadal pozostaje czas rozpoczęcia profilaktyki oraz długość jej stosowania w omawianych grupach kobiet.

Poniższe opracowanie obejmuje problem trombofilii uwarunkowanej dziedzicznie u kobiet ciężarnych z wywiadem w kierunku wymienionych patologii i proponowanych schematów profilaktyki przeciwzakrzepowej w tych grupach pacjentek.

Słowa kluczowe: **ciąża / trombofilia / profilaktyka przeciwzakrzepowa /**

Adres do korespondencji:

Agnieszka Seremak-Mrozikiewicz
Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych,
Katedra Perinatologii i Ginekologii UM w Poznaniu
ul. Polna 33, 60-535 Poznań
e-mail: asm@data.pl

Otrzymano: 03.03.2007
Zaakceptowano do druku: 25.07.2007

Abstract

Thrombophilia is a congenital or acquired disorder of haemostatic imbalance leading to clot formation. Congenital thrombophilia is a result of different genetic polymorphisms in the genes coding for particular elements in coagulation and fibrinolysis processes and is connected with excessive readiness to thrombosis in the carriers the mutated alleles.

A higher coagulation activity has been observed in case of pregnant women who are carriers of congenital thrombophilia, when compared to the pre-pregnancy activity. These changes concern first of all utero-placental circulation, and may lead to many complications during pregnancy such as: recurrent miscarriages, intrauterine fetal death in second and third trimester, preeclampsia/eclampsia, intrauterine growth restriction and placental abruption. Numerous research indicates that anticoagulation prophylaxis in pregnant women with the abovementioned complications in medical history might prevent a similar condition in the following pregnancies. What is more, it underlines that administration of low molecular weight heparin and acetylsalicylic acid may improve perinatal outcome in thrombophilic women. However, the notion whether anticoagulant prophylaxis should be applied in women with preeclampsia, fetal hypotrophy or fetal loss remains disputable. Furthermore, the question of when the prophylaxis should start and of its duration remains unanswered.

The following summary focuses on congenital thrombophilia in pregnant women with burdened anamnesis and suggested pattern of anticoagulation prophylaxis.

Key words: **pregnancy / thrombophilia / anticoagulant prophylaxis /**

Wstęp

Zaburzenia mechanizmu hemostazy prowadzące do wzrostu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, szczególnie w układzie żylnym określane są mianem trombofilii. Klasycznym już przykładem postaci nabytej jest zespół antyfosfolipidowy. Trombofilia wrodzona natomiast spowodowana jest obecnością wariantów genetycznych, które warunkują powstawanie zmian ilościowych (zmiany w stężeniu) lub jakościowych (defekt w budowie) czynników biorących udział w procesach krzepnięcia, co powoduje nadmierną gotowość prozakrzepową i jest przyczyną zwiększonej aktywności kaskady krzepnięcia.

Obecnie możliwe jest nie tylko prowadzenie badań dotyczących częstości występowania trombofilii, ale również szybkie i precyzyjne wyodrębnienie ciężarnych z grup ryzyka powikłań zakrzepowych. Kolejnym krokiem jest pytanie o możliwość i celowość wprowadzenia profilaktyki wymienionych powikłań. Zagadnienie to wymaga odpowiedzi na zasadnicze pytania:

- Jakie grupy kobiet ciężarnych powinny zostać objęte badaniami w kierunku trombofilii?
- Jaka jest siła działania prozakrzepowego poszczególnych wariantów genetycznych?
- Czy u wszystkich kobiet z potwierdzoną trombofilia powinna być stosowana profilaktyka przeciwzakrzepowa jako prewencja wymienionych patologii położniczych?
- Kiedy należy rozpocząć profilaktykę przeciwzakrzepową u ciężarnych z trombofilia wrodzoną i przez jaki czas należy kontynuować podawanie leków?

W patologii wielu chorób towarzyszących ciąży ważną rolę odgrywa nadmierna aktywacja procesu wykrzepiania w krążeniu maciczno-łożyskowym, nasilona u kobiet z wrodzoną trombofilia [1]. Wśród powikłań położniczych, w których patogenezie odgrywają rolę mechanizmy prozakrzepowe najczęściej wymieniane są: poronienia nawracające, ze szcze-

gólnym uwzględnieniem utraty kolejnych ciąż w drugim trymestrze, obumarcia wewnątrzmaciczne płodu z niewyjaśnionych przyczyn, stan przedrzucawkowy/rzucawka, zahamowanie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu (IUGR – *intrauterine growth restriction*) oraz przedwczesne oddzielenie łożyska [2, 3, 4].

Osobnym problemem u ciężarnych z trombofilia jest żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Przyczyny, objawy, profilaktyka i leczenie w przypadku współistnienia tej jednostki chorobowej z ciążą zostały szeroko ujęte w wytycznych grupy polskich ekspertów w roku 2006 [5], stąd w niniejszym opracowaniu omówienie ich zostało pominięte.

Poronienia nawracające

Patomechanizm udziału zaburzeń krzepnięcia spowodowanych obecnością trombofilii wrodzonych w poronieniach nawracających wczesnego okresu ciąży nie został w pełni wyjaśniony. Obecnie przyjmuje się, że po wykluczenia najczęstszych przyczyn poronień w pierwszym trymestrze (zaburzenia hormonalne, nieprawidłowości anatomiczne, immunologiczne oraz aberracje chromosomalne), utraty ciąż w tym okresie mogą być spowodowane zaburzeniami krzepnięcia, które nakładają się na niepowodzenia w implantacji zarodka lub interferują z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych [6, 7].

Więcej badań dotyczy związku trombofilii dziedzicznych z utratami ciąż w drugim oraz trzecim trymestrze. Prawdopodobny mechanizm zmian spowodowany jest aktywacją układu krzepnięcia w naczyniach łożyska i obejmuje przede wszystkim zakrzepicę w tętnicach spiralnych i odkładanie fibryny w przestrzeniach międzykosmkowych, dysfunkcję śródbłonna naczyń, zawały w kosmkach łożyskowych oraz następującą niewydolność maciczno-łożyskową [2, 8, 9, 10].

Opisywane wyżej zmiany patomorfologiczne spotyka się w łożysku kobiet nosicielek mutacji Leiden (G1691A) czynnika V krzepnięcia, mutacji G20210A genu protrombiny, wrodzonego niedoboru białka C oraz białka S, niedoboru

antytrombiny III oraz mutacji C677T genu reduktazy 5,10-metylenotetrahydrofolianowej (*MTHFR* – 5,10-methylenetetrahydrofoliate reductase) [11].

W większości badań, w grupie kobiet z poronieniami nawracającymi, wykazano dużą częstość występowania czynnika V Leiden – od 8 do około 30% i zwiększenie ryzyka wystąpienia tego powikłania od 2 do 5 razy [12, 13, 14, 15, 16]. U nosicielek genotypu homozygotycznego Leiden wykazano 2 do 4 razy większe ryzyko wystąpienia następnego poronienia w porównaniu do kobiet z obecnością tylko jednego zmutowanego allele. Natomiast kilka przeprowadzonych badań nie potwierdza znaczenia mutacji Leiden w poronieniach [17, 18, 19].

Mutacja punktowa G20210A protrombiny w odcinku 3' niekodującym tego genu wpływa na wzrost jego ekspresji, zwiększenie stężenia protrombiny w osoczu (o około 20%) i podwyższenie gotowości zakrzepowej. Większość analiz sugeruje 2 do 3-krotny wzrost ryzyka wystąpienia poronienia u pacjentek nosicielek tej mutacji. Obserwacje te dotyczą wczesnych i późnych poronień nawracających, jak również późnych poronień nienawracających [6, 20].

Reduktaza MTHF jest enzymem biorącym udział w metabolizmie metioniny i homocysteiny. Mutacja punktowa w eksonie 4 w pozycji 677 genu reduktazy MTHF powoduje zamianę aminokwasu alaniny na walinę w cząsteczce enzymu i jest przyczyną termolabilności enzymu i spadku jego aktywności o około 50%. Powoduje to, szczególnie przy jednoczesnym niedoborze kwasu foliowego, witaminy B6 lub B12, powstanie hiperhomocysteinemii, która jest przyczyną uszkodzenia komórek śródbłonna naczyń, spadku aktywności trombomoduliny, upośledzenia procesu fibrynolizy i występowania zakrzepów. Obecność wariantu C677T genu *MTHFR* oraz hiperhomocysteinemii kojarzona jest z występowaniem poronień w I trymestrze ciąży. W analizie przeprowadzonej przez Nelen i wsp., wykazano zależność występowania wczesnych poronień nawracających (przed 17 t.c.) z obecnością genotypu T677T *MTHFR* (2-3 razy większe ryzyko) [21]. Niektórzy autorzy nie wykazali korelacji genotypu TT ze wzrostem częstości poronień nawykowych [6, 16, 22]. Ponieważ metabolizm homocysteiny pozostaje zależny od podaży kwasu foliowego, witaminy B6 i B12, w przeprowadzanych badaniach należy uwzględnić podaż tych suplementów diety.

Jednym z największych podsumowań dotyczącym znaczenia trombofilii w poronieniach jest meta-analiza (3000 kobiet) opracowana przez Rey i wsp. [6]. Autorzy wykazali, że nawracające wczesne poronienia w pierwszym trymestrze ciąży pozostają w ścisłej korelacji z częstością występowania czynnika Leiden, oporności na działanie aktywnego białka C oraz obecności mutacji G20210A genu protrombiny. W poronieniach nawracających w drugim trymestrze ciąży zasugerowano największe znaczenie czynnika Leiden. W przypadku późnych nienawracających poronień wykazano znaczenie mutacji Leiden, mutacji protrombiny oraz niedoboru białka S.

W analizie tej nie wykazano znaczącej roli obecności genotypu T677T genu *MTHFR* w grupie poronień [6].

Preeklampsja

Znaczenie trombofilii dziedzicznej w preeklampsji zasugerowano w grupach kobiet z ciężką preeklampsją oraz z zespołem

HELLP. W grupie kobiet z preeklampsją sugeruje się 2 do 9 razy zwiększone ryzyko rozwoju tej choroby u kobiet nosicielek czynnika Leiden [9, 23, 24, 25, 26, 27]. W pracach dotyczących znaczenia protrombiny, *MTHFR*, niedoboru białka S oraz C w patogenezie stanu przedzręczawkowego wykazano zarówno pozytywną korelację z rozwojem preeklampsji [23], jak również jej brak [28, 29]. W grupie kobiet z preeklampsją, które jednocześnie są nosicielkami mutacji prozakrzepowych obserwuje się również większą częstość występowania porodów przedwczesnych oraz hipotrofii płodu [7, 24].

Obumarcie wewnątrzmaciczne

Obumarcie wewnątrzmaciczne (utrata ciąży po 24 t.c.) może mieć przyczynowy związek z występowaniem IUGR, preeklampsji, czy oddzieleniem łożyska, w patogenezie których również mogą brać udział polimorfizmy warunkujące zaburzenia krzepnięcia. W badaniu przeprowadzonym przez Martinelli i wsp., wskazano że u kobiet nosicielek trombofilii dziedzicznych, szczególnie mutacji Leiden oraz protrombiny, ryzyko wystąpienia zgonu wewnątrzmacicznego w II połowie ciąży jest około 3 razy większe w porównaniu do kobiet, u których nie stwierdza się obecności mutacji prozakrzepowych [20]. Natomiast nie wykazano korelacji pomiędzy występowaniem mutacji Leiden a obumarciem wewnątrzmacicznym w dużym badaniu przeprowadzonym w populacji kobiet niemieckich [30].

Antytrombina III jest endogennym inhibitorem procesu unieczyniającym trombinę oraz inne czynniki krzepnięcia. Wyróżnia się dwa rodzaje wrodzonego niedoboru antytrombiny – typ I związany z obniżeniem stężenia białka oraz typ II, w którym obserwuje się nieprawidłową budowę cząsteczki. Wzrost ryzyka wystąpienia zgonów wewnątrzmacicznych w związku z występowaniem niedoboru antytrombiny III podkreślono w badaniu przeprowadzonym przez Prestona i wsp. (grupa 843 kobiet) [31]. Małe znaczenie antytrombiny III w rozwoju ciężkiej preeklampsji, IUGR, przedwczesnego oddzielenia łożyska może wynikać z małej częstości występowania w populacji ogólnej mutacji warunkujących tę trombofiliję.

Zahamowanie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu

Dużo badań wskazuje na zwiększenie ryzyka wystąpienia IUGR u kobiet nosicielek czynnika Leiden oraz mutacji protrombiny [32, 33]. Jednak w analizie przeprowadzonej w Kanadzie w grupie 493 noworodków urodzonych z ciąż powikłanych IUGR nie wykazano związku występowania mutacji Leiden, protrombiny oraz reduktazy MTHF ze wzrostem ryzyka wystąpienia IUGR [34].

Przedwczesne oddzielenie łożyska

Najmniej badań dotyczy przedwczesnego oddzielenia łożyska i związku tego powikłania z obecnością mutacji prozakrzepowych. W niektórych pracach sugeruje się duże ryzyko wystąpienia oddzielenia łożyska przy obecności mutacji Leiden oraz protrombiny [35]. Takie same obserwacje dotyczą kobiet nosicielek genotypu homozygotycznego reduktazy MTHF wykazujących jednocześnie podwyższony poziom homocysteiny [36].

Postępowanie i profilaktyka przeciwzakrzepowa u ciężarnych z trombofilią wrodzoną

Uzyskane wyniki powyższych badań mają ważne implikacje kliniczne – obecnie sugeruje się wykonanie skriningu w kierunku trombofilii dziedzicznych u pacjentek z obciążonym wywiadem położniczym oraz wdrożenie profilaktyki przeciwzakrzepowej w tej grupie kobiet (*American College of Medical Genetics, American College of Chest Physicians*).

Zalecenia te dotyczą przede wszystkim czynnika Leiden i wskazują grupy pacjentów, w których powinny zostać wykonane testy (laboratoryjne – obecność przeciwciał antyfosfolipidowych i występowanie oporności na działanie aktywnego białka C oraz molekularne – oznaczenie genotypów) u kobiet z chorobą zakrzepową w przebiegu ciąży, porodu, kobiet przyjmujących doustną antykoncepcję hormonalną, a także u kobiet z nawracającymi poronieniami, ciężką preeklampsją, przedwczesnym oddzieleniem łożyska, IUGR oraz obumarciem wewnątrzmacicznym. Wiedza ta może mieć wpływ na postępowanie położnicze w następnych ciążach i włączenie profilaktyki przeciwzakrzepowej w tej grupie kobiet [37]. Randomizowany skrining w kierunku obecności mutacji Leiden całej populacji ogólnej nie jest polecany ze względu na koszty badań.

W ostatnim czasie proponuje się, aby rekomendacje te objęły również diagnostykę innych postaci trombofilii tj. mutacji protrombiny (reakcja PCR) oraz *MTHFR* (reakcja PCR oraz dodatkowo pomiar stężenia homocysteiny w surowicy krwi), wrodzonego niedoboru antytrombiny III, białka S oraz C (testy funkcjonalne do pomiaru aktywności tych białek są mało specyficzne, polecane są również testy immunodiagnostyczne), chociaż nie wszyscy autorzy są zgodni co do ich wprowadzenia [29]. Również Polskie Towarzystwo Ginekologiczne wydało w roku 2004 rekomendacje dotyczące postępowania w przypadku poronień nawracających, w których wskazano na potrzebę wykonywania badań w kierunku trombofilii wrodzonej (obecność czynnika Leiden, mutacji protrombiny, stężenia antytrombiny oraz białek C i S) [38].

Możliwy udział dziedzicznych postaci trombofilii w powstawaniu niektórych patologii ciąży zachęca do wprowadzenia prewencji wymienionych powikłań poprzez stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej. Pierwszym krokiem do szerokiego zastosowania profilaktyki w grupie kobiet z obciążonym wywiadem położniczym jest próba zdefiniowania „obecności dużego ryzyka” wystąpienia powikłań zakrzepowych. Wydaje się, że największe znaczenie mają obecność mutacji Leiden czynnika V oraz mutacji w genie protrombiny. Są to mutacje o stosunkowo dużej sile prozakrzepowej oraz wysokiej częstości występowania w populacji ogólnej (w rasie kaukaskiej 4-5% mutacja Leiden oraz mutacja G20210A protrombiny 2-3%).

U kobiet heterozygot pod względem występowania mutacji Leiden oraz protrombiny zwraca się uwagę na umiarkowane podwyższenie ryzyka wymienionych powikłań. Natomiast szczególne ryzyko występuje u nosicieli genotypów homozygotycznych lub w przypadku kombinacji obydwu genotypów heterozygotycznych (podwójna heterozygota) potwierdzonych u tej samej kobiety ciężarnej.

Sytuacje te jednak są stosunkowo rzadkie (częstość występowania homozygot Leiden – 0,02-0,1%, natomiast współistnienia alleli: Leiden oraz zmutowanego protrombiny 0,1%). Jeszcze silniej do wystąpienia powikłań zakrzepowych predysponuje niedobór antytrombiny III, białka C oraz S. Mutacje te jednak występują bardzo rzadko.

Większość badań wskazuje na poprawę wyników położniczych podawania heparyn drobnocząsteczkowych (LMWH – *low molecular weight heparin*) u kobiet z poronieniami nawracającymi w wywiadzie oraz potwierdzoną trombofilią [39, 40, 41]. W tej grupie kobiet wskazuje się na korzystne działanie enoksaparyny podawanej podskórnie przez cały okres ciąży w dawce 20mg [42], 40mg [43] lub 80mg (podawanej 2 razy dziennie po 40 mg) [4, 40, 44]. W badaniu Brennera i wsp., zastosowano heparynę drobnocząsteczkową (enoksaparyna) u 50 kobiet, w tym 40mg u 23 kobiet z obecnością mutacji Leiden oraz 80mg w grupie 27 kobiet z trombofilią kombinowaną (mutacja Leiden i protrombiny). W obydwu grupach uzyskano poprawę wskaźnika żywych urodzeń do około 75% w porównaniu do wskaźnika około 20% we wcześniejszych nieleczonych ciążach w tej samej grupie kobiet [44]. Natomiast nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w odsetku żywych urodzeń pomiędzy badanymi grupami. Podobnie wysoki odsetek żywych urodzeń po zastosowaniu profilaktyki przeciwzakrzepowej uzyskano w innych badaniach [42, 43]. W dużej meta-analizie obejmującej 79 badań wykazano, że obecność trombofilii dziedzicznej jest czynnikiem ryzyka wystąpienia zakrzepicy i innych powikłań wpływających na pogorszenie wyników kolejnych ciąż oraz, że podawanie aspiryny w małych dawkach oraz heparyny drobnocząsteczkowej jest najbardziej efektywną profilaktyką utraty ciąży u kobiet z trombofilią (OR=1.62) [45].

Wydaje się również, że podawanie profilaktyki przeciwzakrzepowej u kobiet z incydentami preeklampsji, przedwczesnego oddzielenia łożyska, IUGR oraz niewyjaśnionymi zgonami wewnątrzmacicznymi w wywiadzie wpływa na niższą częstość występowania tych powikłań w następnych ciążach [1, 46, 47].

W prewencji powikłań rozwijających się w II połowie ciąży rozważa się podawanie LMWH oraz kwasu acetylosalicylowego (ASA – *acetylsalicylic acid*) w małych dawkach. W opracowaniu wydanym przez *Cochrane Library* wskazano, że przy stosowaniu takiej właśnie profilaktyki uzyskuje się redukcję ryzyka wystąpienia preeklampsji w następnej ciąży o około 15%. W badaniu przeprowadzonym przez Kupferminca i wsp. oceniano korzyści wynikające z podawania heparyny LMWH (enoksaparyna 40mg/d) oraz ASA (100mg) w grupie 33 kobiet nosicielek trombofilii z obciążonym wywiadem położniczym (preeklampsja, IUGR, oddzielenie łożyska, wewnątrzmaciczne obumarcie płodu). Odnotowano przedłużenie czasu trwania ciąży oraz wzrost masy urodzeniowej noworodków w porównaniu do tych samych parametrów w poprzednich ciążach w analizowanej grupie kobiet. U żadnej z badanych kobiet oraz ich dzieci nie obserwowano powikłań krwotocznych, nie obserwowano też zgonów wewnątrzmacicznych płodów [48]. Również w innych badaniach wskazano na korzyści i bezpieczeństwo stosowania heparyny drobnocząsteczkowej u kobiet ciężarnych z wywiadem obciążonym pojawieniem się preeklampsji w poprzednich ciążach [13, 39].

Zasady postępowania oraz stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej...

Na podstawie analizy powyższych, wstępnych badań można stwierdzić, że profilaktyczne stosowanie heparyny LMWH u kobiet z trombofilią wrodzoną i obciążonym wywiadem położniczym wpływa na poprawę samego przebiegu, jak i wyniku ciąży. Takie postępowanie jest szczególnie uzasadnione w przypadku pacjentek z poronieniami nawracającymi w wywiadzie [41]. Podawanie LMWH w dawkach profilaktycznych w przypadku poronień nawracających o niewyjaśnionych przyczynach podwyższa wskaźnik żywych urodzeń do 70%, a nawet 80%. Racjonalnym wydaje się także prowadzenie dalszych, prospektywnych badań w dużych randomizowanych grupach pacjentek. W chwili obecnej ważne jest dokładne ustalenie dawki podawanej profilaktycznie heparyny w celu uzyskania maksymalnie korzystnego wyniku ciąży, chociaż wydaje się, że optymalna dawka to 40mg dziennie heparyny LMWH (enoksaparyna). W wielu badaniach wprowadza się również dodatkowo ASA w małych dawkach (50-150mg dziennie), chociaż w dużych badaniach epidemiologicznych skuteczność profilaktyki ASA w prewencji preeklampsji oraz IUGR jest ciągle dyskutowana.

Następnym problemem jest czas rozpoczęcia profilaktyki w omawianych grupach kobiet. W większości badań stosowanie profilaktyki rozpoczynano we wczesnym okresie I trymestru ciąży (około 8 t.c.), chociaż proponuje się również jeszcze wcześniejsze wdrożenie podawania heparyn LMWH. Równie dobre wyniki osiągnął także Kupferminc rozpoczynając profilaktykę przeciwzakrzepową w grupie kobiet z preeklampsją w wywiadzie od 8 do 12 t.c. [1, 2]. Większość autorów sugeruje stosowanie profilaktyki do końca ciąży.

Podsumowanie

Na podstawie doniesień różnych autorów oraz wytycznych *American College of Chest Physicians* (ACCP) [49, 50] można zaproponować następujące zasady postępowania w przypadku występowania trombofilii dziedzicznych u kobiet ciężarnych:

1. Nie poleca się rutynowego skriningu kobiet ciężarnych w kierunku występowania wrodzonych trombofilii, ze względu na koszty badań oraz na to, że jednak większość nosicielek pojedynczych zmutowanych alleli nie wykazuje żadnych objawów klinicznych powikłań prozakrzepowych.
2. U kobiet ciężarnych z udokumentowanym nosicielstwem trombofilii wrodzonej w celu zapobiegania wystąpienia powikłań szczególną uwagę należy zwrócić na regularną opiekę położniczą i wnikliwą obserwację przebiegu ciąży. W każdym przypadku sugeruje się także indywidualną ocenę nasilenia ryzyka wystąpienia powikłań (obecność dodatkowych czynników ryzyka).
3. Wskazany jest skrining kobiet z obciążonym wywiadem położniczym (poronienia nawracające, ciężka preeklampsja, hipotrofia płodu, zgony wewnątrzmaciczne z niewyjaśnionych przyczyn) w kierunku obecności mutacji warunkujących trombofilie dziedziczną. Można rozważyć również przeprowadzenie testów genetycznych na obecność mutacji prozakrzepowych u kobiet z powtarzającym się przedwczesnym oddzieleniem łożyska w kolejnych ciążach.
4. Mimo rozbieżnych doniesień, u kobiet z udokumentowaną obecnością dziedzicznej trombofilii oraz poronieniami nawracającymi w wywiadzie, czy utratą ciąży w II oraz III

trymestrze polecane są: ASA w małych dawkach oraz małe dawki heparyny UFH lub dawki profilaktyczne LMWH w okresie ciąży. W okresie połogu wskazana jest dalsza terapia antykoagulantami.

5. W przypadku innych powikłań w przebiegu ciąży, jak hipotrofia, obumarcia wewnątrzmaciczne, ciężka lub nawracająca preeklampsja w wywiadzie, nie ma ewidentnych dowodów skuteczności profilaktyki złożonej z ASA w małych dawkach oraz małych dawek heparyny UFH lub dawek profilaktycznych LMWH w okresie ciąży oraz następczej terapii antykoagulantami w okresie połogu. W każdym przypadku należy indywidualnie rozważyć wywiad położniczy oraz obecność innych czynników ryzyka.
6. Obecnie nie ma również wyraźnych wytycznych co do zwiększania wielkości dawek profilaktycznych leków przeciwzakrzepowych w przypadku obecności genotypu homozygotycznego Leiden oraz genotypu homozygotycznego A20210A protrombiny lub kombinacji powyższych genotypów heterozygotycznych u kobiet z obciążonym wywiadem położniczym.
7. W przypadku kobiet nosicielek genotypu homozygotycznego dla polimorfizmu C677T genu *MTHFR* (TT) polecana jest suplementacja kwasem foliowym jeszcze przed okresem planowanej koncepcji lub jak najwcześniej po rozpoznaniu ciąży (5mg dziennie doustnie oraz 25mg witaminy B6) i kontynuowana przez całą ciążę.

Piśmiennictwo

1. Kupferminc M. Thrombophilia and pregnancy. *Curr Pharm Des.* 2005, 11, 735-748.
2. Kupferminc M. Management of thrombophilia in women with PVC. *Thromb Res.* 2005, 115, 46-50.
3. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, [et al.]. Factor V Leiden is associated with repeated and recurrent unexplained fetal losses. *Thromb Haemost.* 1997, 77, 822-824.
4. Brenner B. Thrombophilia and adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2006, 33, 443-456.
5. Sajdak S, Rybak Z, Oszkiniś oraz Grupa Robocza Ekspertów. Wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży. *Prz Ginek Położ.* 2006, 4, 205-216.
6. Rey E, Kahn S, David M, [et al.]. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet.* 2003, 361, 901-908.
7. Kupferminc M, Eldor A, Steinman N, [et al.]. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Eng J Med.* 1999, 340, 9-13.
8. Arias F, Romero R, Joist H, [et al.]. Thrombophilia: a mechanism of disease in women with adverse pregnancy outcome and thrombotic lesions in the placenta. *J Matern Fetal Med.* 1998, 7, 277-286.
9. Dizon-Townson D, Nelson L, Easton K[et al.]. The factor V Leiden mutation may predispose women to severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1996, 175, 902-905.
10. Jivraj S, Rai R, Underwood J, [et al.]. Genetic thrombophilic mutations among couples with recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2006, 21, 1161-1165.
11. Roque H, Paldas M, Funai E, [et al.]. Maternal thrombophilias are not associated with early pregnancy loss. *Thromb Haemost.* 2004, 91, 290-295.
12. Brenner B, Sarig G, Weiner Z, [et al.]. Thrombophilic polymorphisms are common in women with fetal loss without apparent cause. *Thromb Haemost.* 1999, 82, 6-9.
13. Grandone E, Brancaccio V, Colaizzo D, [et al.]. Preventing adverse obstetric outcomes in women with genetic thrombophilia. *Fertil Steril.* 2002, 78, 371-375.
14. Press R, Bauer K, Kujovich J, [et al.]. Clinical utility of factor V Leiden (R506Q) testing for the diagnosis and management of thromboembolic disorders. *Arch Pathol Lab Med.* 2002, 126, 1304-1318.
15. Younis J, Brenner B, Ohel G, [et al.]. Activated protein C resistance and factor V Leiden mutation can be associated with first-as well as second-trimester recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol.* 2000, 43, 31-35.
16. Foka Z, Lambropoulos A, Saravelos H, [et al.]. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations, but not methylenetetrahydrofolate reductase C677T, are associated with recurrent miscarriages. *Hum Reprod.* 2000, 15, 458-462.
17. Dizon-Townson D, Kinney S, Branch D, [et al.]. The factor V Leiden mutation is not a common cause of recurrent miscarriage. *J Reprod Immunol.* 1997, 34, 217-223.

Seremak-Mrozikiewicz A, et al.

18. Alfirevic Z, Mousa H, Martlew V, [et al.]. Postnatal screening for thrombophilia in women with severe pregnancy complications. *Obstet Gynecol.* 2001, 97, 753-759.
19. Hashimoto K, Shizusawa Y, Shimoya K, [et al.]. The factor V Leiden mutation in Japanese couples with recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod.* 1999, 14, 1872-1874.
20. Martinelli I, Taidi E, Cetin J, [et al.]. Mutations in coagulation factors in women with unexplained late fetal loss. *N Engl J Med.* 2000, 343, 1015-1018.
21. Nelen W, Blom H, Steegers E, [et al.]. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2000, 74, 1196-1199.
22. Kutteh W, Park V, Deitcher S. Hypercoagulable state mutation analysis in white patients with early first-trimester recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 1999, 71, 1048-1053.
23. Benedetto C, Marozio L, Salton L, [et al.]. Factor V Leiden and factor II G20210A in preeclampsia and HELLP syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002, 81, 1095-1100.
24. Kupfermink M, Fait G, Many A, [et al.]. Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. *Obstet Gynecol.* 2000, 96, 45-49.
25. Currie L, Peek M, McNiven M, [et al.]. Is there an increased maternal-infant prevalence of Factor V Leiden in association with severe pre-eclampsia? *BJOG.* 2002, 109, 191-196.
26. Rigo J Jr, Nagy B, Fintor L, [et al.]. Maternal and neonatal outcome of preeclamptic pregnancies: the potential roles of factor V Leiden mutation and 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase. *Hypertens Pregnancy.* 2000, 19, 163-172.
27. Seremak-Mrozikiewicz A, Mrozikiewicz P, Drews K. Does coagulation factor V Leiden mutation predispose to PIH? *Arch Perinat Med.* 2002, 8, 34-35.
28. D'Elia A, Driul L, Giacomello R, [et al.]. Frequency of factor V, prothrombin and methylenetetrahydrofolate reductase gene variants in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 2002, 53, 84-87.
29. Higgins J, Kaiser T, Moses E, [et al.]. Prothrombin G20210A mutation: is it associated with pre-eclampsia? *Gynecol Obstet Invest.* 2000, 50, 254-257.
30. Volzke H, Grimm R, Robinson D, [et al.]. Factor V Leiden and the risk of stillbirth in a German population. *Thromb Haemost.* 2003, 90, 429-433.
31. Preston F, Rosendaal F, Walker I, [et al.]. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet.* 1996, 348, 913-916.
32. Kupfermink M, Many A, Bar-Am A, [et al.]. Mid-trimester severe intrauterine growth restriction is associated with a high prevalence of thrombophilia. *BJOG.* 2002, 109, 1373-1376.
33. Martinelli P, Grandone E, Colaizzo D, [et al.]. Familial thrombophilia and the occurrence of fetal growth restriction. *Haematologica.* 2001, 86, 428-431.
34. Infante-Rivard C, Rivard G, Yotov W, [et al.]. Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. *N Engl J Med.* 2002, 347, 19-25.
35. Facchinetti F, Marozio L, Grandone E, [et al.]. Thrombophilic mutations are a main risk factor for placental abruption. *Haematologica.* 2003, 88, 785-788.
36. Nurk E, Tell G, Refsum H, [et al.]. Associations between maternal methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and adverse outcomes of pregnancy: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Med.* 2004, 117, 26-31.
37. Grody W, Griffin J, Taylor A, [et al.]. American College of Medical Genetics consensus statement on factor V Leiden mutation testing. *Genet Med.* 2001, 3, 139-148.
38. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie wybranych patologii wczesnej ciąży oraz postępowania w ciąży po zapłodnieniu in vitro. *Ginekol Dopl.* 2004, 6, 86-90.
39. Sanson B, Lensing A, Prins M, [et al.]. Safety of low molecular weight heparin in pregnant: a systematic review. *Thromb Haemost.* 1999, 81, 668-672.
40. Brenner B. Efficacy and safety of two doses of Enoxaparin in pregnant women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss. The LIVE-ENOX Study. *Blood.* 2002, 100, 2765-2768.
41. Gris J, Lissalde-Lavigne G, Quere I, [et al.]. Prophylaxis and treatment of thrombophilia in pregnancy. *Curr Opin Hematol.* 2006, 13, 376-381.
42. Gris J, Neveu S, Tailland M, [et al.]. Use of low-molecular weight heparin (enoxaparin) or of a phenformin-like substance (moroxydine chloride) in primary early recurrent aborters with an impaired fibrinolytic capacity. *Thromb Haemost.* 1995, 73, 362-367.
43. Carp H, Dolitzky M, Inbal A. Thromboprophylaxis improves the live birth rate in women with consecutive recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia. *J Thromb Haemost.* 2003, 1, 433-438.
44. Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z, [et al.]. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thromb Haemost.* 2000, 83, 693-697.
45. Robertson L, Wu O, Langhorne P, [et al.]. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. *Br J Haematol.* 2006, 132, 171-196.
46. Lewandowski K, Balcerzak A, Kubiacyk-Paluch B, [et al.]. Pomyślny przebieg ciąży u pacjentki z trombofilią i licznymi niepowodzeniami ciążowymi. *Ginekol Pol.* 2003, 74, 387-394.
47. Simioni P. Who should be tested for thrombophilia? *Curr Opin Hematol.* 2006, 13, 337-343.
48. Kupfermink M, Fait G, Many A, [et al.]. Low-molecular-weight heparin for the prevention of the obstetric complications in women with thrombophilia. *Hypertens Pregnancy.* 2001, 20, 35-44.
49. Bates S, Greer I, Hirsh J, [et al.]. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest.* 2004, 126, 627-644.
50. Ginsberg J, Greer I, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest.* 2001, 119, 122-131.

K O M U N I K A T

Katedra Ginekologii i Położnictwa
Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego
Collegium Medicum
Polskie Towarzystwo Ginekologiczne
Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej

z a p r a s z a j ą n a

I MIĘDZYNARODOWY KONGRES
„Rak jajnika”

19-21.06.2008

Kraków

Auditorium Maximum Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Krupnicza 35, Kraków

Tematy Kongresu

1. Epidemiologia i etiopatogeneza raka jajnika.
2. Diagnostyka raka jajnika (USG, CT, NMRI, PET, markery nowotworowe)
3. Leczenie chirurgiczne raka jajnika.
4. Chemioterapia w raku jajnika.
5. Radioterapia i immunoterapia raka jajnika.
6. Znaczenie second-look laparotomii i second-look surgery w raku jajnika.
7. Wykrywanie i postępowanie terapeutyczne w przypadku wznowy nowotworu.
8. Antykoncepcja i hormonalna terapia zastępcza a rak jajnika.
9. Rola pielęgniarki i położnej w opiece nad chorą na raka jajnika.

Kongres poprzedzą będą Warsztaty
Współczesne Techniki Operacyjne
i **Diagnostyka Ultrasonograficzna w Raku Jajnika**,
które odbędą się w dniu 18-19.06.2008 r. w auli Katedry
Ginekologii i Położnictwa CMUJ, ul. Kopernika 23, Kraków

Termin zgłaszania udziału w Warsztatach i Kongresie
do 15.05.2008 r.
Termin nadsyłania prac do 15.03.2008r.

INFORMACJE:

Biuro Kongresu: Symposium Cracoviense
ul. Krupnicza 3, 31-123 Kraków
tel. 012/4227600, fax: 012/4213857
e-mail: info@symposium.pl
www.symposium.pl/kolposkopia

Organizatorzy:

Katedra Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu
Jagiellońskiego CM
ul. Kopernika 23, 31-501 Kraków
tel. 012/4248560, fax: 012/4248584
e-mail: onkologia@gin.cm-uj.krakow.pl