

Trombofilia dziedziczna u kobiet z poronieniami nawracającymi oraz utratami ciąży w wywiadzie – doświadczenia własne

Inherited thrombophilia in women with recurrent miscarriages and pregnancy loss in anamnesis – own experience

Seremak-Mrozikiewicz Agnieszka, Drews Krzysztof, Puacz Piotr, Kaluba-Skotarczak Agnieszka

¹ Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Streszczenie

Polimorfizmy pojedynczych nukleotydów genów kodujących czynniki krzepnięcia są przyczyną trombofilii wrodzonej jednocześnie prowadząc do występowania poronień nawracających oraz utraty ciąży w późniejszym okresie czasu jej trwania. Do najczęstszych przyczyn trombofilii należą czynnik V Leiden (1691G>A), mutacja 20210G>A genu protrombiny oraz 677C>T genu reduktazy 5,10-metylenotetrahydrofolianowej.

Praca krótko podsumowuje stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej u ciężarnych z trombofilią wrodzoną i obciążonym wywiadem położniczym. Włączenie profilaktyki przeciwzakrzepowej (heparyna drobnocząsteczkowa, kwas acetylosalicylowy) w tej grupie kobiet ciężarnych wydaje się być efektywnym działaniem zapobiegającym wystąpieniu powikłań w następnej ciąży. Jednocześnie nie obserwuje się działań niepożądanych długotrwałego stosowania LMWH oraz ASA w dawkach profilaktycznych.

Ze względu na brak kompletnych, randomizowanych badań dotyczących wdrożenia profilaktyki przeciwzakrzepowej w tej grupie kobiet ciężarnych nie wypracowano jednolitego schematu stosowania i optymalnych dawek podawanych leków.

Słowa kluczowe: **cięża / trombofilia wrodzona / profilaktyka przeciwzakrzepowa /**

Adres do korespondencji:

Agnieszka Seremak-Mrozikiewicz
Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
ul. Polna 33, 60-535 Poznań
tel. 0618419613
fax: 0618474651
e-mail: asm@data.pl

Otrzymano: 27.06.2008

Zaakceptowano do druku: 14.08.2008

Seremak-Mrozikiewicz A, et al.

Summary

Single nucleotide polymorphisms of the genes coding for coagulation factors are the cause of congenital thrombophilia which might lead to recurrent miscarriages and fetal loss in advanced pregnancy. The most frequent reasons of thrombophilia are the following: factor V Leiden (1691G>A), mutation 20210G>A of prothrombin gene, and 677C>T of 5,10-methylenetetrahydrofoliate reductase gene.

The following article briefly summarizes the administration of antithrombotic prophylaxis (low-molecular weight heparin, acetylsalicylic acid) which seems to be an effective course of action to prevent complications in next pregnancies. What is more, adverse events after long-term usage of low-molecular weight heparin and acetylsalicylic acid in prophylactic doses have not been observed.

Due to lack of complete, randomized investigation about the inclusion of antithrombotic prophylaxis in this group of pregnant women, common scheme of administration and optimal dosage is yet to be established.

Key words: **pregnancy / congenital thrombophilia / antithrombotic prophylaxis /**

Wstęp

Mianem trombofilii wrodzonej określa się występowanie defektów genetycznych prowadzących do wzrostu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, szczególnie w układzie żylnym. Dziedziczne zaburzenia mogą prowadzić do powstawania zakrzepicy już w młodym wieku, są też czynnikiem ryzyka wystąpienia zakrzepicy w późniejszym okresie życia [1, 2].

Termin trombofilia wprowadził Egeberg w roku 1965 dla określenia zwiększonej skłonności zakrzepowej u chorego z wrodzonym niedoborem antytrombiny III [3]. Przypadki rodzinnego, dziedzicznie uwarunkowanego występowania zakrzepicy opisane były już w latach 20-tych ubiegłego wieku. W latach 80-tych opisano także inne dziedziczne niedobory czynników antykoagulacyjnych - białka C [4] oraz białka S [5]. Szeroko zakrojone badania rodzinnej trombofilii rozpoczęto natomiast w latach 70-tych XX wieku. W latach 90-tych opisano oporność na działanie aktywowanego białka C, na skutek obecności mutacji 1691G>A w genie V czynnika krzepnięcia. Fenotypowo trombofilia wrodzona dziedziczy się autosomalnie dominująco i może być spowodowana działaniem jednego lub kilku genów.

Już wcześniej sugerowano, że trombofilia może być przyczyną występowania poronień nawracających oraz utraty ciąży w późnym drugim oraz trzecim trymestrze ciąży [6]. Obecnie poszerzeniem diagnostyki w przypadku niewyjaśnionych poronień i zgonów wewnątrzmacicznych jest oznaczanie obecności mutacji w genach biorących udział w procesach krzepnięcia i fibrylizacji warunkujących wystąpienie trombofilii wrodzonej [7, 8]. Do najczęściej wykrywanych przyczyn trombofilii wrodzonych w powikłaniach położniczych należą czynnik V Leiden (1691 G>A) (ok. 20% powikłań), mutacja 20210 G>A genu protrombiny (ok. 10% powikłań) oraz hiperhomocysteinemia spowodowana występowaniem mutacji 677C>T w genie reduktazy 5,10-metylenetetrahydrofolianowej (MTHFR – 5,10-methylenetetrahydrofoliate reductase). Znacznie rzadziej opisuje się występowanie wrodzonego niedoboru antytrombiny III, czy niedoboru białek C oraz S [9, 10, 11].

W pracy opisano przebieg ciąży, porodu i porodu u 6 kobiet z trombofilią wrodzoną i obciążonym wywiadem położniczym w kierunku występowania poronień nawracających oraz utraty ciąży w II połowie czasu jej trwania.

Opis przypadków

Przypadek 1

Pacjentkę lat 40, przyjęto do Kliniki Perinatologii i Chorób Kobiety UM w Poznaniu w roku 2005 z rozpoznaniem: ciąża III, tydzień 8, obciążony wywiad położniczy. W wywiadzie odnotowano obecność 2 poronień (obydwa w roku 2004) w I trymestrze ciąży w 11 oraz 7 t.c. Wcześniej u pacjentki wykluczono inne przyczyny poronień, takie jak zaburzenia hormonalne, anatomiczne i genetyczne oraz zespół antyfosfolipidowy (brak przeciwciał antyfosfolipidowych).

Od pacjentki pobrano krew do badań genetycznych w kierunku trombofilii wrodzonej, na podstawie których potwierdzono obecność mutacji Leiden (genotyp heterozygotyczny 1691G>A). U pacjentki od 9 t.c. włączono podawanie kwasu acetylosalicylowego (ASA – *acetylsalicylic acid*) 75mg/24h, który utrzymano do 37 t.c. Poród samoistny, drogami natury wystąpił w 38 t.c., urodzono syna o masie 3580g, Apgar 10, 10. U pacjentki oraz u noworodka nie wystąpiły powikłania profilaktycznego przyjmowania ASA w małych dawkach.

Połów przebiegał bez powikłań (pacjentka po porodzie nie była hospitalizowana w naszej klinice, nie stosowano profilaktyki przeciwzakrzepowej w porożu).

Pacjentkę wypisano do domu razem z noworodkiem w 3 dobie porożu w stanie ogólnym dobrym.

Przypadek 2

Pacjentka lat 32, przyjęta do kliniki w roku 2005 w ciąży I, 26 t.c., z rozpoznaniem ciąży obumarłej. W toku badań diagnostycznych w kierunku trombofilii wrodzonej i nabytej potwierdzono obecność mutacji Leiden (genotyp heterozygotyczny 1691G>A).

Pacjentka wcześniej nie była diagnozowana w tym kierunku, w przebiegu pierwszej ciąży nie otrzymywała żadnej profilaktyki przeciwzakrzepowej. W roku 2007 u pacjentki po zatrzymaniu miesiączki rozpoznano prawidłowo rozwijającą się ciążę. Od 8 t.c. włączono profilaktykę przeciwzakrzepową – rozpoczęto podawanie ASA 75mg/24h, natomiast od 24 t.c. włączono podawanie heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH – *low molecular weight heparin*) enoksaparyny 1 raz dziennie w dawce 40mg podskórnym. Podawanie leków w tych dawkach stosowano do końca ciąży. Ciąża przebiegała bez powikłań, zakończona porodem w 37 t.c. urodzeniem zdrowego

Trombofilia dziedziczna u kobiet z poronieniami nawracającymi...

noworodka płci męskiej o masie 3700g, Apgar 10, 10. Również w przebiegu porodu nie odnotowano wystąpienia żadnych powikłań (stosowano profilaktykę przeciwzakrzepową enoksaparynę 40mg podskórnie 1 raz dziennie), pacjentka wraz z dzieckiem została zwolniona w 3 dobie do domu.

Przypadek 3

Pacjentka lat 32, w ciąży V, z obciążonym wywiadem położniczym (w wywiadzie 3 razy rozpoznano ciążę obumarłą z następczym poronieniem – dwa razy w 8 t.c. oraz jeden raz w 12 t.c.). Czwarta ciąża u pacjentki zakończyła się cięciem cesarskim w 31 t.c. ze wskazań: nadcisnienie ciążowe niepoddające się leczeniu, obciążony wywiad położniczy. Urodzono syna 1600g Apgar 7, 8. Ciężarna została przyjęta do Kliniki w 6 t.c. gdzie w toku badań laboratoryjnych potwierdzono obecność mutacji w genie protrombiny (heterozygota 20210G>A).

Pacjentka od 7 t.c. otrzymywała enoksaparynę 1 raz dziennie 40mg podskórnie oraz od 12 t.c. ASA 75mg 1 raz dziennie. Profilaktykę utrzymano do 34 t.c. Dodatkowo w przebiegu ciąży wystąpiła miernego stopnia cholestaza ciężarnych oraz nadcisnienie ciążowe od 28 t.c., (maksymalne wartości ciśnienia tętniczego 170/110mmHg), leczona Metylodopa w dawce 4 razy 250mg doustnie do końca ciąży.

W 37 t.c. ciążę rozwiązano cięciem cesarskim ze wskazań: obciążony wywiad położniczy, stan po cięciu cesarskim, urodzono córkę 2830g Apgar 7, 8. Połóg przebiegał prawidłowo, zastosowano enoksaparynę 40mg 1 raz dziennie. Pacjentka wypisana z dzieckiem do domu w stanie ogólnym dobrym w 12 dobie porodu ze względu na podwyższony poziom bilirubiny u noworodka.

Przypadek 4

Pacjentkę, lat 32, przyjęto do Kliniki z rozpoznaniem: ciąża III, tydzień 10. W wywiadzie położniczym odnotowano w roku 1998 – ciążę obumarłą w 6 tyg., natomiast w roku 2001 – poród samoistny drogami natury w 40 t.c. (syn o masie 3900g, Apgar 10, 10). Ponadto u ciężarnej odnotowano w wywiadzie epizod zakrzepowego zapalenia żył obydwu kończyn dolnych (2005). Wartości morfologii i koagulologii pozostawały w normie. W klinice pacjentkę zdiagnozowano w kierunku obecności trombofilii nabytej i wrodzonej, potwierdzono obecność genotypu heterozygotycznego 1691G>A (mutacja Leiden). Już wcześniej, od 8 tyg. ciąży, włączono podawanie ASA 75mg/24h, natomiast od 12 t.c. (po diagnostyce nosicielstwa w kierunku trombofilii wrodzonej) dodatkowo włączono enoksaparynę 40mg 1 raz dziennie podskórnie. Profilaktykę taką stosowano do końca ciąży. Ciążę zakończono w 38 t.c. porodem operacyjnym z zastosowaniem wyciągacza próżniowego ze wskazań objawy: zagrożenia życia płodu, brak postępu porodu. Urodzono syna o masie 3620g, Apgar 10, 10. W przebiegu porodu pacjentka otrzymywała enoksaparynę 40mg podskórnie przez 14 dni. Połóg przebiegał bez powikłań. Pacjentkę wypisano do domu wraz z dzieckiem w stanie ogólnym dobrym.

Przypadek 5

Pacjentka lat 22, po 3 utratach ciąży (1 poronienie w 2004 oraz 2 poronienia w 2005 roku, we wszystkich przypadkach stwierdzono ciążę obumarłą w 9 t.c.).

U pacjentki nie znaleziono wcześniej innych przyczyn poronień. W klinice przeprowadzono diagnostykę w kierunku zespołu antyfosfolipidowego oraz trombofilii wrodzonej. U pacjentki potwierdzono obecność przeciwciał antykardiolipinowych w wysokich mianach (IgM ponad 100 MPL U/ml oraz 70 GPL U/ml IgG) oraz nosicielstwo mutacji Leiden (genotyp heterozygotyczny 1691G>A). W roku 2007 u pacjentki potwierdzono ciążę w 5 tyg., jednocześnie włączono profilaktykę przeciwzakrzepową – enoksaparynę 1 raz dziennie 20mg podskórnie, a następnie od około 20 tyg. ciąży ASA 75mg/24h. Profilaktyka stosowana była do końca czasu trwania ciąży.

Ciżgę ukończono cięciem cesarskim w 39 t.c. ze wskazań: obciążony wywiad położniczy, niekorzystne prognostycznie warunki do prowadzenia porodu drogami natury, urodzono syna o masie 3370g, Apgar 8, 9. Noworodek obserwowany był w Klinice Neonatologii w kierunku występowania zespołu toczniopodobnego (blok serca, charakterystyczna wysypka skórna). W porodu kontynuowano podawanie enoksaparyny w dawce 40mg podskórnie 1 raz dziennie. Matka z dzieckiem, obydwój w stanie ogólnym dobrym, zostali wypisani do domu w 5 dobie po porodzie.

Przypadek 6

Pacjentka lat 30 (0-3-1), ciąża V, przyjęta w 5 t.c., stan po cięciu cesarskim. W wywiadzie w roku 1995 poród samoistny w 27 t.c. (syn 1320g, Apgar 2, 5, zgon dziecka), w roku 2000 poród samoistny w 24 t.c. (ciąża obumarła, dziecko 300g), w 2002 roku poronienie w 20 t.c. (ciąża obumarła) oraz w 2004 roku cięcie cesarskie ze wskazań próba ratowania życia płodu w 26 t.c. (syn 760g, Apgar 1, 3, zgon dziecka). Już przed zajściem w ciążę wcześniejsza diagnostyka wykluczyła obecność przeciwciał antyfosfolipidowych oraz wykazała obecność genotypu homozygotycznego 677T>T genu MTHFR.

U pacjentki włączono kwas foliowy w dawce 5mg/24h od 5 do 37 t.c. Od 11 do 37 t.c. stosowano również ASA 75mg/24h. Ciąża bliźniacza ukończona została cięciem cesarskim w 37 tyg. ze wskazań: niekorzystne prognostycznie warunki do prowadzenia porodu drogami natury w ciąży bliźniaczej, obciążony wywiad położniczy.

Urodzono bliźnię I córka – 2270g, Apgar 9, 10. bliźnię II syn – 1640g, Apgar 10, 10. Zarówno u pacjentki, jak i u dzieci nie obserwowano żadnych powikłań przyjmowania profilaktyki ASA. Odnotowano prawidłowy przebieg porodu, pacjentka została wypisana do domu w 7 dobie porodu, dzieci zatrzymano w Klinice Neonatologii ze względu na małą masę urodzeniową.

Dyskusja

W naszej klinice u pacjentek, u których w wywiadzie stwierdza się dwie i więcej strat ciąż w pierwszym trymestrze oraz niewyjaśniony zgon wewnątrzmaciczny w późnym okresie ciąży przyjęto schemat rutynowego wykonywania wszystkich badań polecanych przez PTG w rekomendacjach na temat wybranych patologii wczesnej ciąży [8].

Po wstępnej klasyfikacji pacjentek (wywiad położniczy i internistyczny, udokumentowana obecność 2 i więcej poronień lub utraty ciąży w późnym II i III trymestrze ciąży)

Seremak-Mrozikiewicz A, et al.

następuje włączenie kobiet do grupy zwiększonego ryzyka. Po wykluczeniu, na podstawie uprzednio przeprowadzonych lub bieżących badań, innych przyczyn wpływających na utraty kolejnych ciąży, przeprowadzane są oznaczenia w kierunku trombofilii nabytej i wrodzonej (oznaczenie przeciwciał antyfosfolipidowych, mutacji Leiden czynnika V, mutacji 20210G>A w genie protrombiny oraz 677T>C w genie MTHFR, aktywności antytrombiny III, białka C oraz S). W grupie kobiet z potwierdzonym nosicielstwem trombofilii nabytej lub wrodzonej oraz z obciążonym wywiadem położniczym wdrażane jest postępowanie profilaktyczne (LMWH, ASA lub łączne podawanie obydwu leków). Postępowanie takie potwierdzone jest spostrzeżeniami wielu autorów, którzy w profilaktyce poronień nawracających proponują włączenie heparyny drobnocząsteczkowej i/lub kwasu acetylosalicylowego we wczesnej ciąży lub nawet już w okresie okołokoncepcyjnym [12, 13, 14]. Z heparyn drobnocząsteczkowych często wykorzystuje się podawane podskórnie: enoksaparynę (20mg, 40mg, 80mg) lub nadroparynę (0,3mL, 0,4mL, 0,6mL) [15, 16, 17].

Kwas acetylosalicylowy podawany jest doustnie w dawkach od 60 do 150mg dziennie. W powyższych profilaktycznych dawkach leki te są bezpieczne zarówno dla matki, jak i dla płodu [18]. Przy zastosowaniu heparyn drobnocząsteczkowych podkreśla się lepszą ich biodostępność, dłuższy czas półtrwania, możliwość podawania w dawkach dostosowanych do masy ciała bez konieczności kontrolowania czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT), a także mniejsze ryzyko wystąpienia małopłytkowości immunologicznej i osteoporozy w porównaniu do heparyny niefrakcjonowanej, nie wykazano także nadmiernych krwawień w przebiegu ciąży i porodu oraz alergii na lek [19, 20].

Ze względu na możliwość wystąpienia osteopenii przy długotrwałym stosowaniu heparyn LMWH wskazana jest suplementacja diety wapniem. Ponieważ LMWH nie przekracza bariery łożyskowej, nie wywiera więc efektów teratogennych oraz nie powoduje krwawień dokomorowych u płodów. Również ASA wydaje się być lekiem bezpiecznym w proponowanych dawkach. Powikłania obserwowane przy okołoporodowym stosowaniu ASA w pełnych dawkach, takie jak: krwawienie dokomorowe, przedwczesne zamknięcie przewodu tętniczego, nadeśnienie płucne, przedłużenie czasu trwania ciąży, przedłużenie porodu, nie są obserwowane nawet przy przewlekłym stosowaniu dawek profilaktycznych tego leku. Żadne badanie nie pokazuje wzrostu ryzyka krwawień u matki lub płodu nawet podczas jego długotrwałego stosowania w profilaktyce poronień, nie stwierdzono także obecności krwawień dokomorowych oraz powstawania wad u płodów [19, 20, 21].

U pacjentek nosicielek genotypu homozygotycznego TT, w zakresie polimorfizmu 677C>T w genie MTHFR, u których poziom homocysteiny jest znacząco podwyższony, zasadne jest włączenie profilaktycznego podawania kwasu foliowego w dawkach 5mg/dobę oraz dodatkowej suplementacji witaminą B1 oraz B12 przez cały czas trwania ciąży, jak również przed zajściem w ciążę (do około 3 miesięcy) [22, 23].

Dotychczas w klinice objęto obserwacją przebieg ciąży, porodu i porodu w grupie ponad 30 pacjentek z obciążonym wywiadem położniczym oraz potwierdzoną trombofiliją wrodzoną. U pacjentek tych najczęściej łącznie podawano obydw

leki (LMWH oraz ASA), najczęściej stosowaną dawką enoksaparyny było 40mg podawane 1 raz dziennie podskórnie, co wydaje się wystarczające w celu zapobiegania wystąpienia powikłań w następnej ciąży. U dwóch pacjentek z powodzeniem stosowaliśmy przez całą ciążę dawkę 20mg enoksaparyny 1 raz dziennie podskórnie. W dużym badaniu innych autorów porównywano stosowanie 40mg vs 80mg (2 razy 40mg) enoksaparyny w grupie kobiet nosicielek genów predysponujących do trombofilii wrodzonej z poronieniami nawracającymi w wywiadzie. Nie stwierdzono różnicy w występowaniu powikłań w ciąży oraz we wskaźniku żywych urodzeń pomiędzy obydwoma grupami badanych kobiet [15, 16].

Dodatkowo w grupie naszych pacjentek do podawania LMWH dołączano 75mg ASA/24 h. W badaniach prowadzonych ze stosowaniem tylko kwasu acetylosalicylowego w jednej grupie kobiet podawano 75mg ASA codziennie od 5 tygodnia ciąży do końca czasu jej trwania, w drugiej natomiast nie stosowano żadnej profilaktyki przeciwzakrzepowej. W grupie kobiet z późnymi poronieniami w wywiadzie, które przyjmowały ASA spostrzeżono wyraźnie wyższy wskaźnik żywych urodzeń (64,6%) w porównaniu do grupy kobiet nieprzyjmujących ASA (49,2%) [24]. W badaniach Grisa i wsp. porównywano natomiast stosowanie samej tylko heparyny drobnocząsteczkowej (40mg dziennie) do rezultatów stosowania tylko kwasu acetylosalicylowego (100mg dziennie) wykazując większą skuteczność stosowania LMWH w zapobieganiu wystąpienia powikłań w ciąży (większy procent żywych urodzeń w grupie kobiet stosujących LMWH) [25].

Na etapie obecnych badań naukowych prowadzonych w różnych centrach na całym świecie nie jest możliwa obiektywna ocena, który schemat profilaktyki (podawanie każdego z leków osobno, czy schemat łączenia leków) jest najbardziej korzystny w tej grupie pacjentek. Często u pacjentek z poronieniami nawykowymi włączana jest profilaktyka przeciwzakrzepowa na zasadzie empirycznej wcześniejszych doświadczeń praktykujących położników. U większości naszych pacjentek w profilaktyce dołączano również kwas acetylosalicylowy ze względu na spostrzeżenie przytaczane przez niektórych autorów, że kwas acetylosalicylowy transportowany przez łożysko zapobiega powstawaniu zakrzepów po płodowej stronie krążenia maciczo-łożyskowego.

Również w rekomendacjach PTG wskazuje się na konieczność stosowania zarówno kwasu acetylosalicylowego, jak i heparyny przed zajściem w ciążę oraz przez wszystkie trymestry ciąży [8].

Wydaje się również, że najbardziej istotne jest wczesne wdrożenie profilaktyki i jej regularne stosowanie przez cały okres ciąży niż zwiększanie dawek podawanych profilaktycznych leków.

W naszej grupie pacjentek profilaktykę włączano we wczesnym okresie ciąży rozpoczynając ją pomiędzy 5 a 9 t.c. Większość badań do tej pory jako czas rozpoczęcia stosowania podawania heparyny LMWH i/lub ASA wskazywała okres I trym. ciąży, 8 lub nawet 12 t.c. [6, 9, 15, 16, 20].

Obecnie jednak sugeruje się rozpoczęcie podawania leków już w okresie okołokoncepcyjnym. Profilaktykę stosuje się do końca ciąży z odstawieniem leków na 12 do 24 godzin przed przewidywanym porodem. W grupie naszych pacjentek rutynowo następowało odstawienie leczenia przeciwzakrzepowego

Trombofilia dziedziczna u kobiet z poronieniami nawracającymi...

na około 24 godziny przed przewidywanym czasem porodu i ponowne jego włączenie w czasie połogu. W czasie połogu stosowano u wszystkich pacjentek tylko heparynę drobnocząsteczkową w dawce 40mg 1 raz dziennie.

Należy podkreślić, iż we wszystkich przedstawianych powyżej naszych przypadkach ciąży zakończyły się porodem o czasie po 37 tygodniu, masa urodzeniowa noworodków była w większości przypadków stosunkowo wysoka. U żadnej z obserwowanych przez nas pacjentek, jak również u noworodków nie wystąpiły powikłania przyjmowania profilaktyki przeciwzakrzepowej. U pacjentek nie obserwowano nadmiernego krwawienia w czasie porodu. Również u płodów nie obserwowano krwawień dokomorowych oraz przedwczesnego zamknięcia przewodu tętniczego Botalla. Wszystkie matki oraz ich dzieci wypisano z kliniki w stanie ogólnym dobrym.

Obowiązkowym elementem opieki u kobiet z trombofilią powinno być wdrożenie profilaktyki przeciwzakrzepowej w połogu. Dyskusyjny jest tylko czas stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej podczas połogu u kobiet z nawracającymi poronieniami w wywiadzie, u których profilaktyka ta stosowana była przez większość czasu trwania ciąży. Niektórzy autorzy proponują podawanie w połogu doustnych antykoagulantów [22]. Większość ośrodków stosuje jednak podawanie LMWH podskórnie. Przy obecności mutacji Leiden lub mutacji protrombiny proponuje się podawanie heparyny LMWH w dawkach profilaktycznych w okresie połogu nawet do 2 tygodni.

W opisanych powyżej 6 przypadkach ciężarnych z trombofilią z powodzeniem stosowano profilaktykę przeciwzakrzepową przez większość czasu trwania ciąży, u wszystkich pacjentek jednocześnie stosując suplementację diety wapniem. Na podstawie naszych obserwacji oraz doniesień innych autorów można sugerować, że rekomendowana profilaktyka poronień nawracających u pacjentek z trombofilią wrodzoną jest efektywna w zapobieganiu wystąpienia tego powikłania oraz bezpieczna zarówno dla matki, jak i dla dziecka [26].

W naszych obserwacjach jej stosowanie pozwoliło na prawidłowy przebieg ciąży i urodzenie zdrowych noworodków.

Celem potwierdzenia skuteczności takiego postępowania u kobiet z poronieniami nawracającymi będących nosicielkami mutacji prozakrzepowych z pewnością potrzebne są jeszcze kontrolowane, randomizowane, wieloośrodkowe badania podsumowujące doświadczenia wielu ośrodków klinicznych celem wypracowania jednolitego schematu stosowania i optymalnych dawek leków podawanych w profilaktyce.

Praca finansowana ze środków pieniężnych grantu KBN N 407 048 32/2054.

Piśmiennictwo

1. Redline R. Thrombophilia and placental pathology. *Clin Obstet Gynecol.* 2006, 49, 885-894.
2. Carp H. Thrombophilia and recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2006, 33, 429-442.
3. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh.* 1965, 13, 516-530.
4. Griffin J, Evatt B, Zimmermann T, [et al.]. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest.* 1981, 68, 1370-1373.
5. Comp P, Nixon R, Cooper M, [et al.]. Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis. *J Clin Invest.* 1984, 74, 2082-2088.
6. Brenner B, Grabowski E, Hellgren M, [et al.]. Thrombophilia and pregnancy complications. *Thromb Haemost.* 2004, 92, 678-681.
7. Brenner B. Thrombophilia and adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2006, 33, 443-456.
8. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie wybranych patologii wczesnej ciąży oraz postępowania w ciąży po zapłodnieniu in vitro. *Ginekol Dypl.* 2008, 2, 208-212.
9. Regan L, Rai R. Thrombophilia and pregnancy loss. *J Reprod Immunol.* 2002, 55, 163-180.
10. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet.* 2006, 368, 601-611.
11. 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.
12. Uszyński M, Uszyński W, Sztenc S. Obstetric aspects of hereditary thrombophilias: epidemiology, complications and prophylaxis. *Ginekol Pol.* 2003, 74, 398-411.
13. Duhl A, Paidas M, Ural S, [et al.]. Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2007, 197, 457.e1-21.
14. Pabinger I. Thrombophilia and its impact on pregnancy. *Hamostaseologie.* 2008, 28, 130-134.
15. Brenner B. Efficacy and safety of two doses of enoxaparin on outcome of pregnancies in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss. The LIVE-ENOX Study. *Int J Hematol Suppl.* 2002, 76, 27.
16. Brenner B, Hoffman R, Carp H, [et al.]. Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss. The LIVE-ENOX Study. *J Thromb Haemost.* 2005, 3, 227-229.
17. De Carolis S, Ferrazzani S, De Stefano V, [et al.]. Inherited thrombophilia: treatment during pregnancy. *Fetal Diagn Ther.* 2006, 21, 281-286.
18. Middeldorp S. Thrombophilia and pregnancy complications: cause or association? *J Thromb Haemost.* 2007, 5, 276-282.
19. Deruelle P, Coulon C. The use of low-molecular-weight heparin in pregnancy – how safe are they? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007, 19, 573-577.
20. Ghosh K, Shetty S, Vora S, [et al.]. Successful pregnancy outcome in women with bad obstetric history and recurrent fetal loss due to thrombophilia: effect of unfractionated heparin and low-molecular weight heparin. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2008, 14, 174-179.
21. De Santis M, Cavaliere A, Straface G, [et al.]. Inherited and acquired thrombophilia: pregnancy outcome and treatment. *Reprod Toxicol.* 2006, 22, 227-233.
22. Bates S, Greer I, Hirsh J, [et al.]. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombotic Therapy. *Chest.* 2004, 126, 627-644.
23. Krabbendam I, Dekker G. Pregnancy outcome in patients with a history of recurrent spontaneous miscarriages and documented thrombophilias. *Gynecol Obstet Invest.* 2004, 57, 127-131.
24. Rai R, Backos M, Baxter N, [et al.]. Recurrent miscarriage – an aspirin a day? *Hum Reprod.* 2000, 15, 2220-2223.
25. Gris J, Mercier E, Quere I, [et al.]. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood.* 2004, 103, 3695-3699.
26. Deligiannidis A, Parapanissiou E, Mavridis P, [et al.]. Thrombophilia and antithrombotic therapy in women with recurrent spontaneous abortions. *J Reprod Med.* 2007, 52, 499-502.