

ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ

Α. Κομνού

Π.Γ.Μ.Ν. ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ

ΚΥΗΣΗ

➡ ΥΠΕΡΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑ

↑ **ινωδογόνου** (από 2-4 gm/L σε 4-6 gm/L).

↑ **VII, VIII, X** 20-100%.

↑ **πλασμινογόνου** 100%, **αλλά**

- ↑ αναστολέα πλασμινογόνου
- ↑ επίπεδα ορμονών
- αναστολείς ινωδόλυσης πλακούντα

➡ ΦΛΕΒΙΚΗ ΣΤΑΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΕ ΚΥΗΣΗ

- Μεταλλική προσθετική βαλβίδα
- Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ή πνευμονική εμβολή
- Κολπική μαρμαρυγή

ΣΥΝΑΙΝΕΣΗ- ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

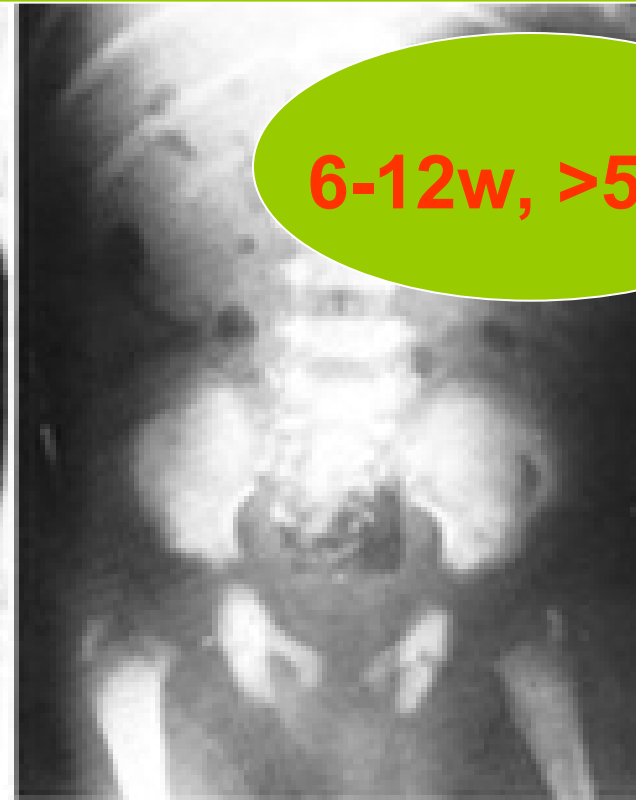
- Είδη αγωγής
- Σχετική αποτελεσματικότητα
- Συνέπειες για την μητέρα και το έμβρυο
- Τον τρόπο χορήγησης και παρακολούθησης
- Πιθανές παρενέργειες

ΚΟΥΜΑΡΙΝΙΚΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ



WARFARIN SODIUM

ΑΞΙΟΠΙΣΤΗ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ
ΔΙΕΡΧΕΤΑΙ ΤΟΝ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ



6-12w, >5mg

Fetal Warfarin Syndrome: infant with hypoplastic nose, flat face and low nasal bridge as well as altered calcification (Smith 1982).

WARFARIN SODIUM

- ↑ κίνδυνος αποβολής
- 2° / 3° τρίμηνο βλάβη ΚΝΣ
- Αιμορραγικές επιπλοκές νεογνού
- 29% ανωμαλίες προσώπου
- 10% σκελετικές ανωμαλίες, ρινική υποπλασία
- ↑ ήπια νευρολογική δυσλειτουργία

ΗΠΑΡΙΝΗ

- Ασφαλής για το έμβρυο
- Αιμορραγία πλακούντα
- Θρομβοεμβολικές επιπλοκές

ΗΠΑΡΙΝΗ ΧΑΜΗΛΟΥ ΜΟΡΙΑΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ

- ↓ θρομβοπενία
- ↑ χρόνος ημίσειας ζωής και πιο προβλέψιμη δράση
- ευκολώτερος τρόπος χορήγησης
- ↓ κίνδυνος οστεοπόρωσης
- ↓ κίνδυνος αιμορραγικών επιπλοκών
- αλλεργικές αντιδράσεις (LMWH, UFH)

ΑΣΠΙΡΙΝΗ

Προσθήκη 75 - 100 mg ασπιρίνης

- **Ελαττώνει τον κίνδυνο θρόμβωσης**
- **Αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας**

Frequency of Fetal and Maternal Complications in Pregnant Women with Mechanical Heart Valve Prosthesis

Anticoagulation regimen	Embryopathy (%)	Spontaneous abortion (%)	Thromboembolic complications (%)	Maternal death (%)
Vitamin K antagonists through pregnancy*	6.4	25	3.9	1.8
Adjusted-dose heparin throughout pregnancy	0	25	25	6.7
Heparin during first trimester, then vitamin K antagonists*	3.4	25	9.2	4.2

*with or without heparin prior to delivery

Chan, Arch In Med, 2000

ΗΠΑΡΙΝΗ

- SC UFH: 17 500 - 20 000 U / 12 h ή/8h
(6-h pinj aPTT $\geq 2 \times$ control)
- Ενδοφλέβια χορήγηση καλύτερος έλεγχος
(ενδοκαρδίτις)

ΗΠΑΡΙΝΗ ΧΑΜΗΛΟΥ ΜΟΡΙΑΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ

Ασφάλεια;

ΗΠΑΡΙΝΗ ΧΑΜΗΛΟΥ ΜΟΡΙΑΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ

N=8

Ενοξαπαρίνη (Clexane) 1 mg per kg x2

2 γυναίκες θρόμβωση προσθετικής- θάνατος

- 2001 επιφυλάξεις για την ασφάλεια
- **2004**, η ασφάλεια δεν έχει μελετηθεί αρκετά

Επίπεδα anti-Xa 4 - 6 h μετά την πρωινή
δόση (0.7 to 1.2 units per ml)

ΠΡΟΣΘΕΤΙΚΕΣ ΒΑΛΒΙΔΕΣ

N=17 /23 κυήσεις

- ΗΧΜΒ και χαμηλή δόση ασπιρίνης
- 1 maternal thromboembolic event (4%), maternal and fetal death (**aortic valve**).
- (43%) had fetal or neonatal adverse events
- Three pregnancies were complicated by postpartum hemorrhage.

Yinon Y, AJCard, 2009

Ελεγχος αντι Χα προ

ΠΡΟΣΘΕΤΙΚΕΣ ΒΑΛΒΙΔΕΣ

ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ

- Αριθμός προσθετικών
- Τύπος βαλβίδας
- Θέση
- Χρόνος αντικατάστασης
- Κατάσταση της βαλβίδας
- Αρρυθμίες
- Μέγεθος αρ. κόλπου
- Ιστορικό θρόμβωσης
- Είδος αντιπηκτικής αγωγής

ΠΡΟΣΘΕΤΙΚΕΣ ΒΑΛΒΙΔΕΣ

Higher Risk

(1st gen mitral PHV, AF, history TE / anticoagulation)

- Warfarin (INR 2.5–3.5) for 35 weeks,
- ↪ UFH (aPTT 2.5) or LMWH (pre-dose anti-Xa 0.7) + ASA 80–100 mg q.d

OR

- UFH or LMWH for 12 weeks,
- ↪ warfarin to 35th week,
- ↪ UFH or LMWH + ASA 80–100 mg q.d.

Elkayam, JACC 2005

ΠΡΟΣΘΕΤΙΚΕΣ ΒΑΛΒΙΔΕΣ

Lower Risk

(2nd generation PHV, aortic mechanical PHV)

- SC UFH (mid-interval aPTT 2.0–3.0) or LMWH (pre-dose anti-Xa 0.6) for 12 weeks,
- warfarin (INR 2.5–3.0) for 35 weeks,
- SC UFH or LMWH

OR

- SC UFH or LMWH throughout pregnancy

Elkayam, JACC 2005

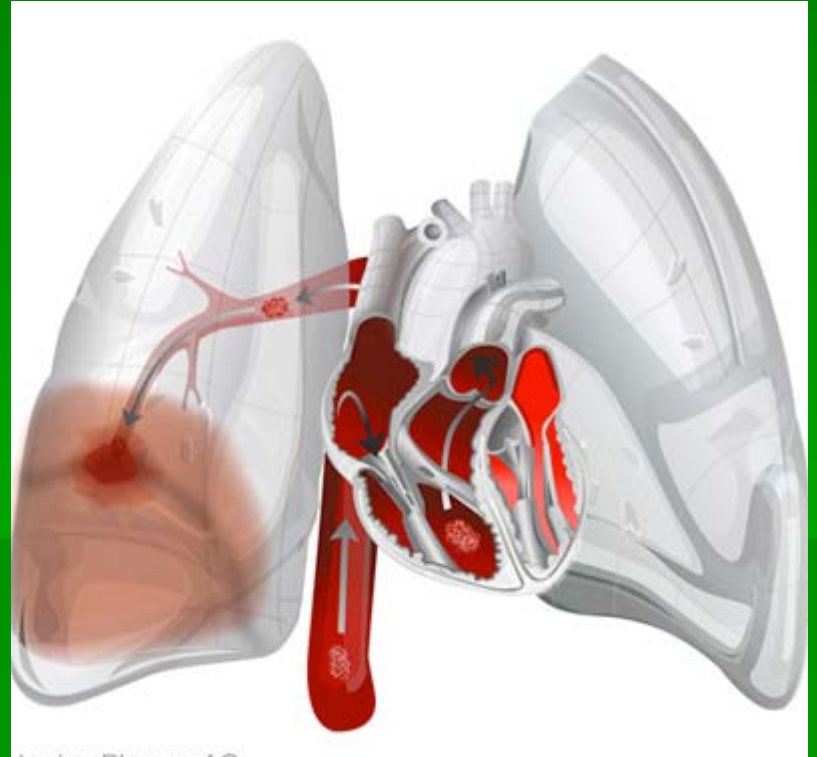
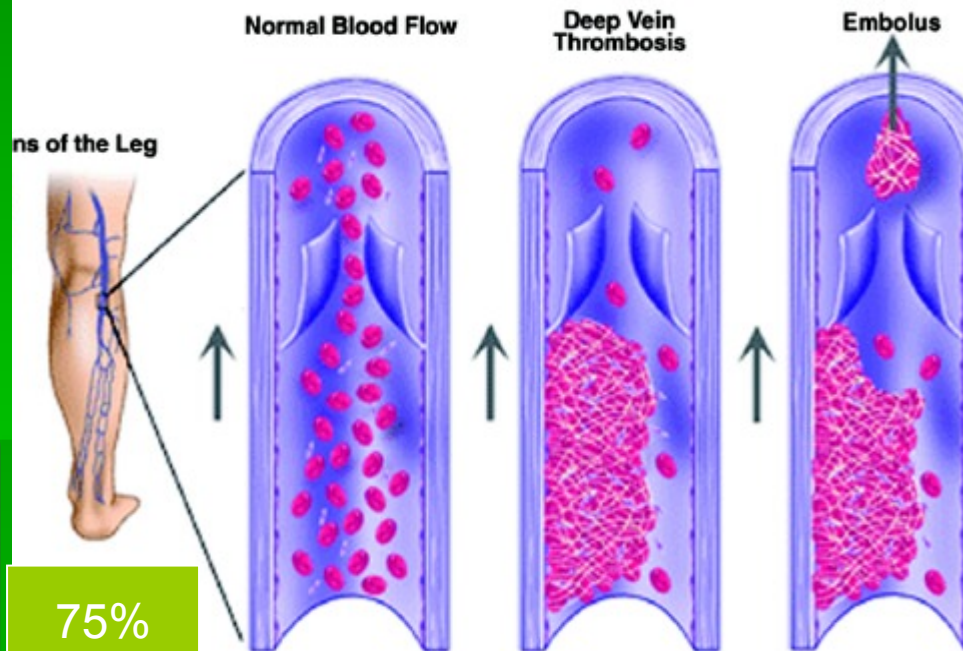
ΘΗΛΑΣΜΟΣ

ΟΧΙ ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΗ βαρφαρίνη ή ηπαρίνη



ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ

Deep Vein Thrombosis (DVT)



ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ

VTE 0.6-1.3/ 1000 γεννήσεις

- ✿ **2/3 DVT προ του τοκετού σε όλα τα τρίμηνα**
- ✿ **43 to 60% PE 4 -6 εβδομάδες μετά**
- ✿ **50% θρομβώσεων κύησης συγγενής θρομβοφιλία**

Chest, 2008

ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ

- SC LMWH or adjusted-dose UFH (IV bolus, continuous infusion for at **least 5 days** (Grade 1A).
- ⇒ SC LMWH or UFH **throughout pregnancy** (Grade 1B).
- ⇒ Anticoagulants continued **for at least 6 weeks postpartum** (6 months) [Grade 2C].
- **Discontinuation** of heparin at least **24 h prior to** elective induction of labor (Grade 1C).

ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

- “**Higher risk**” **thrombophilia** and VTE or > 2 episodes of VTE antepartum LMWH or UFH plus postpartum anticoagulants. (Grade 2C)
- **Thrombophilia but** no prior VTE, **NOT** antepartum prophylaxis but an individualized risk assessment (Grade 1C).
- No history of VTE but **antithrombin deficiency**, antepartum and postpartum prophylaxis (Grade 2C)

ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

Protection against thromboembolism is recommended throughout pregnancy for all patients with AF (except those with **lone AF** and/or low thromboembolic risk). (*Level of Evidence: C*)

Fuster V, JACC 2006

ΔΙΑΦΥΓΗ ΔΕΞΙΑ-ΑΡΙΣΤΕΡΑ

Class IIa

Meticulous prophylaxis for deep venous thrombosis, including early ambulation and compression stockings, can be useful for all patients with an intracardiac right-to-left shunt. **SC heparin or LMWH** is reasonable for **prolonged bed rest**. **Full anticoagulation can be useful for the high-risk patient.**
(Level of Evidence: C)

???

Unfortunately, the additional publications have not achieved a dramatic improvement in the quality of **available studies** ...

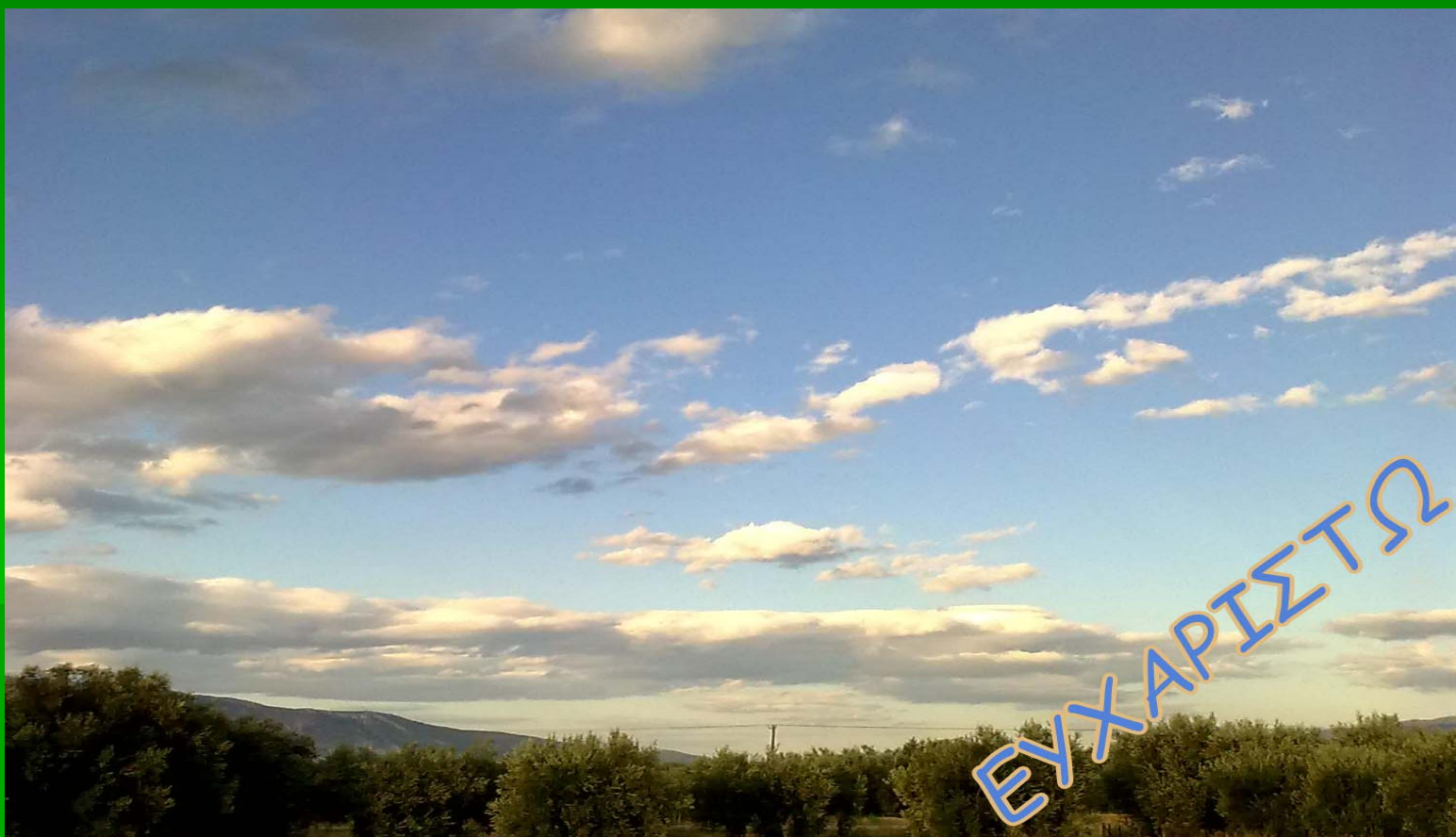


(Chest 2008)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

- ✓ Εξατομικευμένη αντιμετώπιση
- ✓ Προσεκτική παρακολούθηση
- ✓ Συνεργασία με ασθενή
- ✓ Συνεργασία ιατρικής ομάδας









ΗΠΑΡΙΝΗ ΧΑΜΗΛΟΥ ΜΟΡΙΑΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ

- Κλινική παρακολούθηση
- Υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη
- Επίπεδα anti-Xa προ της χορήγησης
- Προσοχή σε νεφρική ανεπάρκεια
- Έλεγχος αιμοπεταλίων (Προ, 7-10 μέρες μετά, κάθε μήνα)

ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΣΤΗ ΚΥΗΣΗ

- Lone atrial fibrillation
- Συγγενής ή ρευματική βαλβιδοπάθεια
- Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια
- Θυρεοειδοπάθεια
- WPW
- Terbutaline, magnesium sulfate

ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

- Antithrombin deficiency
- Persistent positivity for the presence of antiphospholipid antibodies
- Heterozygosity for **BOTH** prothrombin G20210A variant and factor V Leiden
- Omozygosity for these conditions

ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

- ≥ 1 ανεξήγητοι θάνατοι εμβρύου μετά την 10^η εβδομάδα
- ≥ 3 ανεξήγητες αυτόματες αποβολές πριν τη 10^η εβδομάδα (1^A)
- Προεκλαμψία πριν 34^η εβδομάδα

- ↪ Ελεγχος για αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
- ↪ Antepartum UFH or prophylactic LMWH combined with aspirin (Grade 1B).

Recommendations for Anticoagulation During Pregnancy in Patients with Mechanical Prosthetic Valves: Weeks 1-35

Indication	Class
1. The decision whether to use heparin during the first trimester or to continue oral anticoagulation with warfarin after pregnancy should be made after full discussion with the patient and her partner. If she chooses to change to heparin for the first trimester, she should be made aware that heparin is less safe for her with a higher risk of both thrombosis and bleeding and that any risk to the mother also jeopardizes the baby.*	I
2. High-risk women (a history of thromboembolism or an older-generation mechanical prosthesis in the mitral position) who choose not to take warfarin during the first trimester should receive continuous unfractionated heparin intravenously in a dose to prolong the mid-interval (6 hours after dosing) aPTT to 2 to 3 times control. Transition to warfarin can occur thereafter.	I
3. In patients receiving warfarin, INR should be maintained between 2 and 3 with the lowest possible dose of warfarin. Low-dose aspirin should be added.	IIa
4. Women at low risk (no history of thromboembolism, newer low-profile prosthesis) may be managed with adjusted-dose subcutaneous heparin (17,500–20,000 U bid) to prolong the mid-interval (6 hours after dosing) aPTT to 2 to 3 times control.	IIb

*From the European Society of Cardiology Guidelines for Prevention of Thromboembolic Events in Valvular Heart Disease

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΠΗΞΗΣ

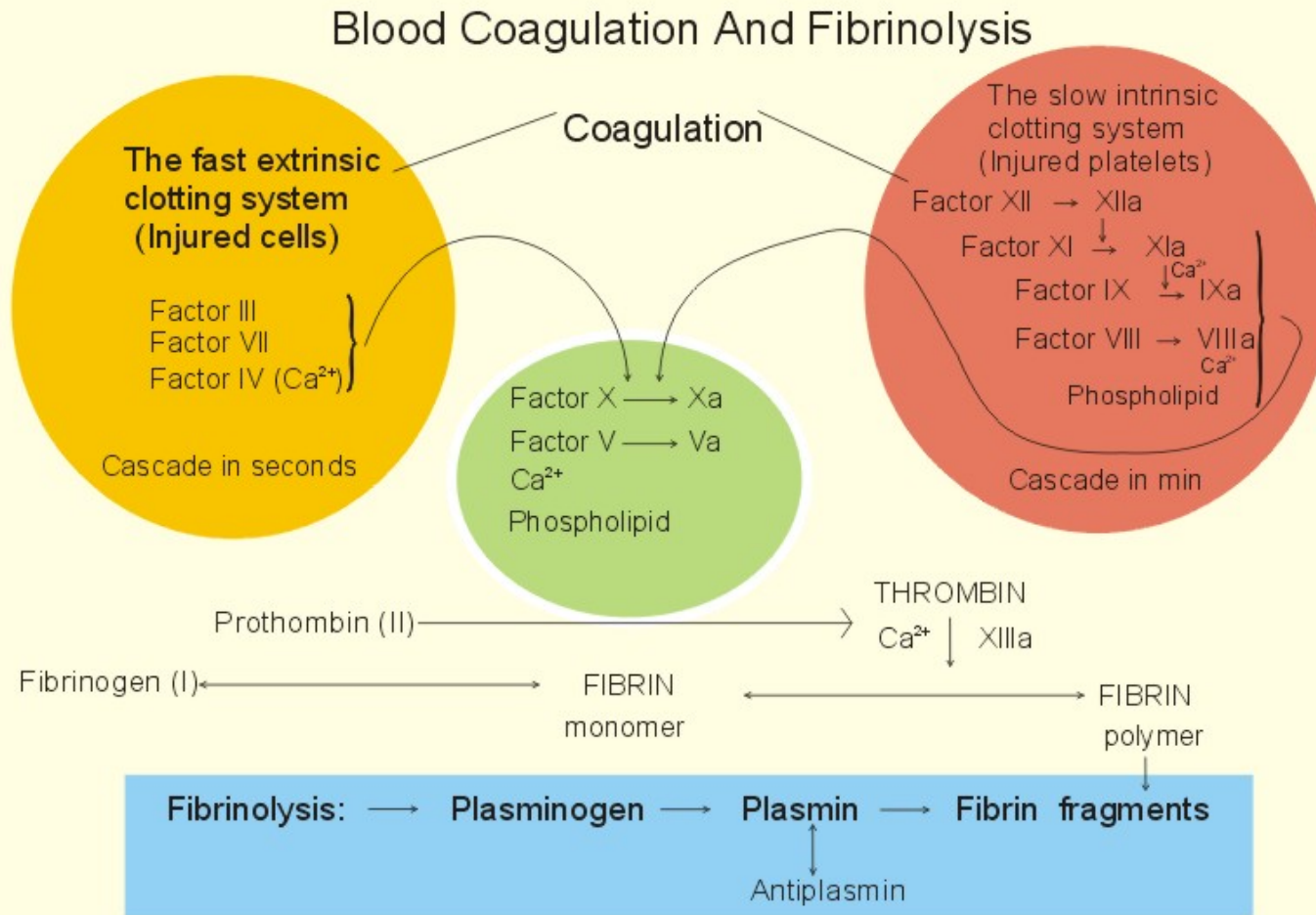


Fig. 8-7



ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ

ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ

- Ελλειψη πρωτεΐνης C, πρωτεΐνης S, **αντιθρομβίνης**
- Αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη
- Μετάλλαξη παράγοντα V Leiden,
- προθρομβίνης G20210A,
- υπερομοκυστιναιμία,
- Ομοζυγωτία του θερμοασταθούς thermolabile
- **variant of methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR),**
- Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα APLAs (nonspecific inhibitor/lupus anticoagulant or anticardiolipin antibody),
- Αυξημένα επίπεδα παραγοντα VIII
- Μειωμένα επίπεδα πρωτεΐνης Z.

ΜΕΤΑΛΛΙΚΕΣ ΠΡΟΣΘΕΤΙΚΕΣ ΒΑΛΒΙΔΕΣ

- Σε εγκύους προσαρμοσμένη δόση LMWH, δις ημερησίως και επίπεδα anti-Xa 0.7 and 1.2 U/ml 4 h μετά την χορήγηση. (*Level of Evidence: C*)
- Σε εγκύους με προσαρμοσμένη δόση aPTT > 2 πλάσιου του μάρτυρα. (*Level of Evidence: C*)
- Σε εγκύους υπό βαρφαρίνη πρέπει το INR να είναι 3(2.5 με 3.5). (*Level of Evidence: C*)
- Η βαρφαρίνη πρέπει να διακόπτεται 2-3 εβδομάδες προ του τοκετού με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση UFH (*Level of Evidence: C*)

ΜΕΤΑΛΛΙΚΕΣ ΠΡΟΣΘΕΤΙΚΕΣ ΒΑΛΒΙΔΕΣ

CLASS I

- Μη διακοπή αντιπηκτικής αγωγής- συχνή παρακολούθηση (*Level of Evidence: B*)
- Γυναίκες που προσπαθούν να τεκνοποιήσουν συχνά τεστ κυήσεως, ενημέρωση για να μην διακοπεί η αντιπηκτική αγωγή (*Level of Evidence: C*)
- Εγκυοί που επιλέγουν να σταματήσουν την βαρφαρίνη από την 6^η ως την 12^η εβδομάδα χρήζουν συνεχούς ενδοφλέβιας χορήγησης UFH, ή υποδόρια χορήγηση προσαρμοσμένης δόσης UFH, LMWH. (*Level of Evidence: C*)
- Εκτενής συζήτηση με εγκύους μέχρι 36 εβδομάδες την θεραπευτική επιλογή . Η ενδοφλέβια χορήγηση σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο της μητέρας (*Level of Evidence: C*)

- **Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy** *Chest* 2008;133;844S-886S
- Shannon M. Bates, Ian A. Greer, Ingrid Pabinger, Shoshanna Sofaer

Thrombolysis was effective and safe in most patients; however, failure of therapy, leading to death ([45,56](#)), bleeding ([45,50,57](#)), and embolic complications ([39](#)) has been reported during pregnancy. Because of the high risk of fetal loss during pregnancy ([58](#)), surgery should be reserved for patients in whom thrombolysis is contraindicated ([50](#)), might be associated with high risk of complications, or has been ineffective.

ΗΠΑΡΙΝΗ

- Υποδόρια χορήγηση προσαρμοσμένης δόσης ?
- Κατά την κύηση αPTT often attenuated, λόγω αυξημένων επιπέδων ινωδογόνου και του παράγοντα VIII
- παρατεταμένη ελάττωση πηκτικότητας κατά τον τοκετό αιμορραγία

ΗΠΑΡΙΝΗ ΧΑΜΗΛΟΥ ΜΟΡΙΑΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ

- Use pre-pregnancy or booking weight at approximately 16 weeks, NOT the current weight.
- 175 anti Xa UNITS per kg (the volume can be rounded to the nearest 0.05ml -

- Stage I: (few minutes)
 - Intrinsic mechanism: Activation of factors XII, XI and IX respectively by vessel wall damage + Ca^{++} and factor VIII → activation of factor X.
 - Extrinsic mechanism: Tissue damage leads to release of factor III and VII → activation of factor X.
- Stage II: (10-15 seconds)
 - In which activated factor X (Xa) + factor V + Ca^{++} lead to conversion of prothrombin (factor II) → thrombin.
- Stage III: (1-2 seconds)
 - Thrombin converts fibrinogen (factor I) → fibrin monomer → fibrin polymers ® fibrin.