

# Antikoagulancia při regionální blokádě v porodnictví – kdy, jak a proč?

Petr Štourač  
KARIM LF MU a FN Brno  
Gabriela Chlupová  
OKH FN Brno

# Shrnutí

- Patofyziologie koagulace v těhotenství
- Profylaxe TEN v těhotenství
- Doporučení pro profylaxi TEN v těhotenství
- Páteřní hematom
- Doporučení odborných společností pro neuroaxiální blokádu s antikoagulancii v těhotenství



**Poranění**

Neuronální

Kontakt/  
Tkáňový  
Faktor

**Céva**  
Konstrikce

**Destičky**  
Agregace

**Koagulační**  
kaskáda

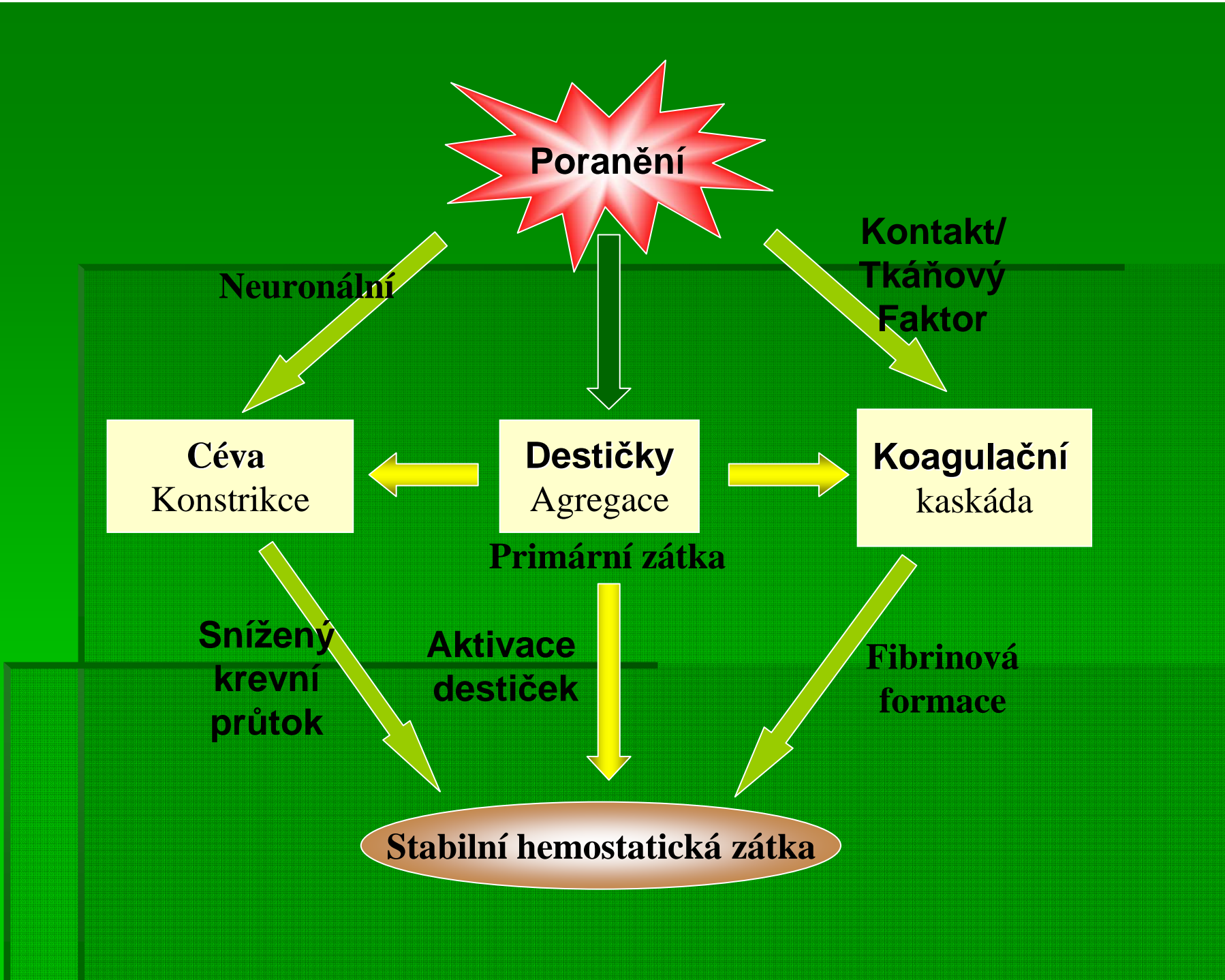
Primární zátka

Snížený  
krevní  
průtok

Aktivace  
destiček

Fibrinová  
formace

**Stabilní hemostatická zátka**



# Patofyziologie koagulace v těhotenství

- Gravidita a těhotenství – fyziologický trombofilní stav
- Riziko vzniku tromboembolismu 4-6x vyšší
- Další multiplikace rizika při vrozených trombofilních chorobách

# Patofyziologie koagulace v těhotenství

- Změny v hemostáze (zvýšení hladin koagulačních faktorů – fibrinogenu, FVIII, FIX a pokles inhibitorů krevního srážení – Proteinu S, získaná rezistence na aktivovaný Protein S, snížení fibrinolytického potenciálu)
- Změny reologické (útlak žil těhotnou dělohou)
- Distenze žil z důvodu hormonálních změn

# Profylaxe TEN v těhotenství

- představuje soubor opatření nutných k zajištění snížení výskytu tromboembolických příhod v souvislosti s těhotenstvím, porodem a šestinedělím.

# Profylaxe TEN v těhotenství

- Vrozené trombofilní stavy
- Další rizikové faktory:
  - Obezita
  - Imobilizace
  - Věk nad 35 let
  - Varikozita
  - Komorbidity
  - Léčba kortikoidy
  - Více předchozích gravidit

# Stratifikace rizika

- Nízké riziko – medikamentózní léčba není běžně doporučována
- Střední riziko – UFH á 12 hod. nebo LMWH s.c.
- Vysoké riziko – UHF á 8hod. nebo LMWH s.c.
- Velmi vysoké riziko – LMWH s následným převodem na p.o. antikoagulační léčbu po porodu



# Doporučení 7. Konference ACCP

- Miniheparinizace – UHF 5000 j s.c. á 12hod.
- Středně dávkovaný UHF – s.c. aplikace ve dvou denních dávkách do cílového nastavení antiXa 0,1 – 0,3IU/ml
- Adjustovaná dávka UHF – s.c. aplikace ve dvou denních dávkách do cílového nastavení hodnot aPTT
- Profylaktické dávkování LMWH – dalteparin 5000 j s.c. á 24hod. nebo enoxaparin 40mg s.c. á 24hod. nebo nadroparin 0,3ml s.c. á 24hod. (příp. modifikace s přepočtem na kg tělesné hmotnosti – 100j/kg/24hod.)
- Středně dávkovaný LMWH – dalteparin 5000j s.c. á 12hod. nebo enoxaparin 40mg s.c. á 12hod. nebo nadroparin 0,3ml s.c. á 12hod. (příp. modifikace s přepočtem na kg tělesné hmotnosti – 150j/kg/24hod.)
- Adjustovaná nebo plná dávka LMWH – dalteparin 200j/kg/24hod. nebo enoxaparin 100j/kg/12hod. nebo nadroparin 100j/kg/12hod.

Recommendation of The American College of Chest Physician

# Kontrola účinnosti

- Kontrola účinku profylaktické dávky UHF nebo LMWH pomocí antiXa aktivity
- Profylaktická hladina antiXa aktivity: 0,2 – 0,4 IU/ml
- Terapeutická hladina antiXa aktivity: 0,6 – 1,0 IU/ml (při podání adjustovaných nebo plných dávek LMWH)

# Trombofilní dispozice a depistáž

- Zaměření především na ženy a těhotné, u kterých lze předpokládat hlavně dědičnou zátěž rizika žilního tromboembolizmu:
  - Pozitivní anamnéza tromboembolické nemoci v rodinné nebo osobní anamnéze
  - Výskyt žilního tromboembolizmu do 45 let
  - Výskyt žilního tromboembolizmu v neobvyklé lokalizaci (jiná trombóza než pánevní nebo dolních končetin)
  - Recidivující žilní tromboembolizmu
  - Trombóza vzniklá při současné účinné antikoagulační léčbě
- Další důležité anamnestické údaje: přidružené nemoci, léky, výskyt trombózy/krvácení v rodině, předchozí pooperační trombóza/krvácení atd.

# Laboratorní vyšetření

- Základní - KO, PT, aPTT, fibrinogen, AT, DDimery
- Navazující rozšířené - ProCGlobal, Protein C, Protein S, FVIII(h), lupus antikogulans, ACLA, protilátky proti B2GP1, FVIII, FXII, homocystein, genetické vyšetření: FVLeiden, PT 20210a, při hyperhomocysteinémii i MTHFRC677T

# Algoritmus antitrombotického zajištění v graviditě/po porodu

- Dlouhodobě warfarinizované
- Léčba žilní tromboembolické nemoci v graviditě
- Pacientky s epizodou či více žilní tromboembolické nemoci
- Pacientky s trombofilní mutací -  
FVLeiden/heterozygot, PT20210a/heterozygot,  
defekt antitrombinu, proteinu S, proteinu C,  
FVLeiden/homozygot, PT20210a/homozygot
- Pacientky s antifosfolipidovým syndromem - pozdní  
těhotenské ztráty, žilní tromboembolická choroba,  
dvě nebo více předčasných ztrát plodu

# Algoritmus antitrombotického zajištění v graviditě/po porodu

- Pacientky s mechanickou chlopňovou náhradou
- Pacientky s prokázanou trombofilní mutací + opakovaná ztráta plodu (více než tři)
- Kavální filtr – může být zvažován v případě rizika ohrožení plicní embolizací u gravidních pacientek v případě vzniku tromboembolické nemoci v období 3 týdnů do porodu

# Peripartální profylaxe - indikace

- Císařský řez
- Velké porodní poranění (ztráta nad 500ml)
- Věk nad 35 let
- Obezita (BMI nad 29)
- Imobilizace nad 72 hod.
- Varixy DKK

# Peripartální profylaxe - prostředky

- 3-5 dní LMWH či UFH



# Epidurální/ spinální hematom - incidence

	Bez antikoagulancia	LMWH
SAB	1 : 220 000	1 : 40 000
EPI	1 : 150 000	1 : 3 000*

\* Epidurální katétr

- 1906-1994 – 61 páteřních hematomů ve spojení s neuroaxiální blokádou (49 EPI, 42 antikoagulace)

Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermeylen J. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1994;79:1165-77.

Anesthesia and uncommon diseases : Lee A. Fleischer; 2006 : Saunders Elsevier

# Riziko hematomu – faktory anesteziologické

- obtížná, opakovaná, traumatizující a tzv. krvavá punkce
- katéetrová technika (epidurální pokračující analgezie/anestezie s katétrem je nejčastěji ze všech způsobů neuroaxiální anestezie spojena s rizikem vzniku páteřního hematomu)
- použití jehly s větším průměrem (22 G)

# Riziko hematomu – faktory rodičky

- vyšší věk
- anamnéza (častější tvorby modřin a krevních podlitin)
- anatomická dispozice (cévní malformace, ankylozující spondyloartritida);
- sepse
- trombocytopenie, která je klinicky významná při poklesu pod  $80 \times 10^9/l$ ; 0,9 % zdravých rodiček má trombocytopenii pod  $100 \times 10^9/l$  bez zvýšeného výskytu neurologických komplikací
- HELLP syndrom
- preeklampsie (neklesne-li počet trombocytů pod  $100 \times 10^9/l$ , nejsou nutná žádná speciální hemokoagulační vyšetření, teprve při nižších hodnotách je třeba doplnit celé základní hemokoagulační vyšetření, včetně PT, aPTT a fibrinogenu)
- zavedená antikoagulační léčba u žen s onemocněním kardiovaskulárního systému
- mitrální stenóza s implantovanou chlopní (absolutní indikace heparinizace)
- aortální stenóza s implantovanou chlopní (relativní indikace heparinizace)
- Eisenmengerův syndrom
- dilatační kardiomyopatie
- fibrilace síní
- trombembolická nemoc v anamnéze
- vrozené a získané poruchy hemokoagulace

# Páteřní hematom - příznaky

- „Typicky“ radikulární bolest v zádech (0%)
- Progrese motorického nebo senzitivního bloku (68%)
- Dysfunkce střev, poruchy vyměšování (8%)
- Brnění a slabost je častěji důsledkem působení LA
  - Lepší zvýšit dávku opioidu na úkor LA
- Kompletní návrat neurologických funkcí jen u 38%, ale signifikantně vyšší u pacientů podstoupivších dekompresní laminektomii do 8 hodin

Analgesia without paraplegia: Neuraxial anesthesia and anticoagulation : Horlocker T; Revista Mexicana de Anestesiología, Vol. 29. Supl. 1, Abril-Junio 2006, pp S35-S43

Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermeylen J. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. Anesth Analg 1994;79:1165-77.

# Diagnostika páteřního hematomu

- MRI metodou volby - dostupnost 24 hodin - při vyslovení podezření na páteřní hematom, emergentní vyšetření
- CT (s či bez kontrastu) v žádném módu není u akutního hematomu výtěžné
- V UK 57% pracovišť má 24 hodin přístup, 33% v jiném zařízení, 10% nemá
- Neurologický monitoring není rutinní a většinou po vytažení katétru nepokračuje
- 1/3 hematomů nebyla do 24 hodin adekvátně diagnostikována a léčena

Anesthesia and uncommon diseases : Lee A. Fleischer; 2006 : Saunders Elsevie, p. 573r

Detection and management of epidural haematomas related to anaesthesia in the UK: a national survey of current practice  
J. Meikle, S. Bird, J. J. Nightingale and N. White; British Journal of Anaesthesia 101 (3): 400–4 (2008)

# Heparinové guidelines

	USA	SRN	Rakousko	Belgie	Nizozemí	ČR
Heparin s.c.	Bez kontraindikace	4h/ 1h	4h/ 1h	Neexistuje	Bez kontraindikací	4h/ 1h
Heparin i.v.	2-4 h/1 h	4h/ 1h	4h/ 1h	Normální PTT/ 1h	4-6h/ 1h	

# LMWH guidelines

	USA	SRN	Rakousko	Belgie	Nizozemí	ČR
Profylaxe	12h / 2h	10-12h/ 2-4h	12h / 4h	12h / 4h	10h / 2h	10-12h / 2h
Terapie	Kontraindikace	24h/ 2-4h	24h/ 4h	24h / 4h	24h / 24h	

# Warfarin guidelines

	USA	SRN	Rakousko	Belgie	Nizozemí	ČR
Warfarin	INR < 1,5	INR < 1,4 <sup>a</sup>	INR < 1,4	INR < 1,4 <sup>a</sup>	INR < 1,8	INR < 1,5

<sup>a</sup> znovuzahájení po odstranění katétru



# Antiagregancia guidelines

	USA	SRN	Rakousko	Belgie	Nizozemí	ČR
Aspirin	Bez kontra-indikace	3 dny	2 dny SAB 3 dny EPI	Bez kontraindikace	3 dny	3-7 dní?
Ticlopidine	14 dní	10 dní	10 dní	10 dní	3 dny	
Clopidogrel	7 dní	7 dní	7 dní	7 dní	3 dny	
Tirofiban Eptifibratide	8 dní	Kontra-indikace	8h/ 4h	8-10 h	8h	
Abciximab	48h	Kontra-indikace	48h/ 4h	24 - 48h	48h	

# Závěr 1

- Neuroaxiální blokáda v graviditě patří do rukou zkušenému anesteziologovi
- Emergentní MRI a časná dekompresní laminektomie u spinálního hematomu vede k dobrému neurologickému outcome

v · d · e		Antithrombotics (thrombolytics, anticoagulants and antiplatelet drugs) (B01)		[hide]	
Antiplatelet drugs	Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors	Abciximab • Eptifibatid • Tirofiban			
	ADP receptor/P2Y <sub>12</sub> inhibitors	(Thienopyridines) Clopidogrel • Ticlopidine • Prasugrel			
	Prostaglandin analogue (PGI <sub>2</sub> )	Beraprost • Prostacyclin • Iloprost • Treprostinil			
	COX inhibitors	Acetylsalicylic acid/Aspirin † • Aloxiprin • Carbasalate calcium			
	Other	Ditazole • Cloricromen • Dipyridamole • Indobufen • Picotamide • Triflusal			
Anticoagulants	Vitamin K antagonists (inhibit II, VII, IX, X)	<i>coumarins</i> : Acenocoumarol • Coumatetralyl • Dicoumarol (Dicumarol) • Ethyl biscoumacetate • Phenprocoumon • Warfarin <i>1,3-Indandiones</i> : Clorindione • Diphenadione • Phenindione <i>other</i> : Ticloamarol			
	Factor Xa inhibitors (with some II inhibition)	Heparin group/ glycosaminoglycans/ (bind antithrombin)	<i>low molecular weight heparin</i> (Bemiparin, Certoparin, <span style="border: 1px dashed black;">Idalteparin</span> , Enoxaparin, Nadroparin, Parnaparin, Reviparin, Tinzaparin) <i>oligosaccharides</i> (Fondaparinux, Idraparinux) <i>heparinoid</i> (Danaparoid, Sulodexide, Dermatan sulfate)		
		Direct Xa inhibitors	<i>xbans</i> (Apixaban, Otamixaban, Rivaroxaban)		
		Direct thrombin (II) inhibitors	<i>bivalent</i> : Hirudin (Bivalirudin, Lepirudin, Desirudin) <i>univalent</i> : Argatroban • Dabigatran • Melagatran • Ximelagatran		
			Other	Defibrotide • Ramatroban • Antithrombin III • Protein C (Drotrecogin alfa)	
	Thrombolytic drugs/ fibrinolytics	<i>plasminogen activators</i> : TPA (Alteplase, Reteplase, Tenecteplase) • UPA (Urokinase, Saruplase) • Streptokinase ‡ • Anistreplase • Montepilase <i>other serine endopeptidases</i> : Ancrod • Fibrinolytin Brinase			
Non-medicinal	Citrate • EDTA • Oxalate				

‡WHO-EM. †Withdrawn from market. CLINICAL TRIALS: †Phase III. ‡Never to phase III

Substanzen	Therapieende + Labortestwert vor Punktion / Katheterentfernung	Therapiebeginn frühestens nach Punktion / Katheterentfernung
<b>MEDIKAMENTE MIT ANGRIFFSPUNKT IN DER PLASMATISCHEN GERINNUNG:</b>		
Unfraktionierte Heparine s.c. oder kontinuierlich i.v. (aPTT < 1,5 Norm) therapeutische Dosis	3 h aPTT oder ACT im Referenzbereich (> 3 h)	1 h 6-12 h (i.v.)
Niedermolekulare Heparine prophylaktische Dosis therapeutische Dosis	11 h 24 h + anti-Xa-Aktivität im Referenzbereich	2 h 2 h
Direkte Thrombininhibitoren Desirudin, Lepirudin	4,5 h + aPTT im Referenzbereich	4 h
Argatroban	2 h + aPTT im Referenzbereich	4 h
Bivalirudin	1 h + aPTT im Referenzbereich	4 h
Dabigatran	26 h	4 h
Synthetisches Pentasaccharid Fondaparinux (≤ 2,5 mg/die)	36 h	6 h
Direkte Faktor-Xa-Inhibitoren Rivaroxaban	16 h anti-Xa-Aktivität im Referenzbereich (ca. 2 Tage)	3 h 2 h
Heparinoide (s.c.)	INR < 1,4 (ca. 2 Tage)	sofort
Vitamin K-Antagonisten	2 h	4 h
rekombinantes aktiviertes Protein C		
<b>MEDIKAMENTE MIT ANGRIFFSPUNKT IN DER ZELLULÄREN GERINNUNG:</b>		
Adenosin Diphosphat (ADP) Rezeptor-Antagonisten Clopidogrel	7 Tage <sup>a</sup>	sofort
Ticlopidin	10 Tage <sup>a</sup>	sofort
Cyclooxygenasehemmer Acetylsalizylsäure - Monotherapie	nicht erforderlich	sofort
Nichtsteroidale Antirheumatika	nicht erforderlich	sofort
selektive Cyclooxygenase II-Hemmer	nicht erforderlich	sofort
Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitoren Abciximab	48 h	6 h
Tirofiban	8 h	6 h
Eptifibatid	4 h	6 h
Antiaggregatorische Prostaglandine Iloprost	1 h	6 h
Prostacyclin (Epoprostenol)	10 min	sofort
Prostaglandin E <sub>1</sub>	10 min	sofort

aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit, INR = international normalized ratio

a: laut Herstellerangaben; jedenfalls nach Thrombozytenregeneration > 72 h

# Závěr 2

- Je vhodné vytvoření platného pokynu pro neuroaxiální blokádu při antikoagulační terapii

**Děkuji za pozornost**

... sejdeme se na [AKUTNE.CZ](http://AKUTNE.CZ)