



**USKALÍ ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBY U
TĚHOTNÉ PACIENTKY
S MECHANICKOU MITRÁLNÍ NÁHRADOU**

**KATARÍNA KUBIŠOVÁ, LIBOR ŠKŇOUŘIL
NEMOCNICE PODLESÍ, A.S.**

KAZUISTIKA:

32letá žena

- 📖 - stav po operaci A-V kanálu v dětství a po MVR
- 📖 (St Jude no 25)
- 📖 - Rok 2010 – trombolýza (rt-PA) - mean gradient na MVR 32 mmHg při terapii Warfarinem s INR 2,01
- 📖 - V dalším průběhu opakované ECHO s detekcí gradientu na MVR 16/9-19/10 mmHg , EF LK 40% při difúzní hypokineze, pacientka asymptomatická



📅 Rok 2015 – gravidita

📅 - antikoagulační schéma v těhotenství:

📅 - aplikace Fraxiparinu 2x denně , kontroly antiXa každý týden s účinnými hodnotami (1,45-1,59 U/ml)

📅 - 14. týden gravidity – náhle vzniklá klidová dušnost

📅 - ECHO - gradient na MVR 53/34 mmHg



- umělé přerušování těhotenství pacientka odmítla
- 📖 - nefrakcionovaný heparin bez efektu
- 📖 - aplikace trombolýzy (rtPA), kontrolní gradient na MVR 16/11 mmHg
- 📖 - z gynekologického hlediska bez komplikací
- 📖 - v 17. týdnu gravidity pacientka propuštěna do domácí péče s doporučením aplikace Fraxiparinu 2x denně



Další průběh:

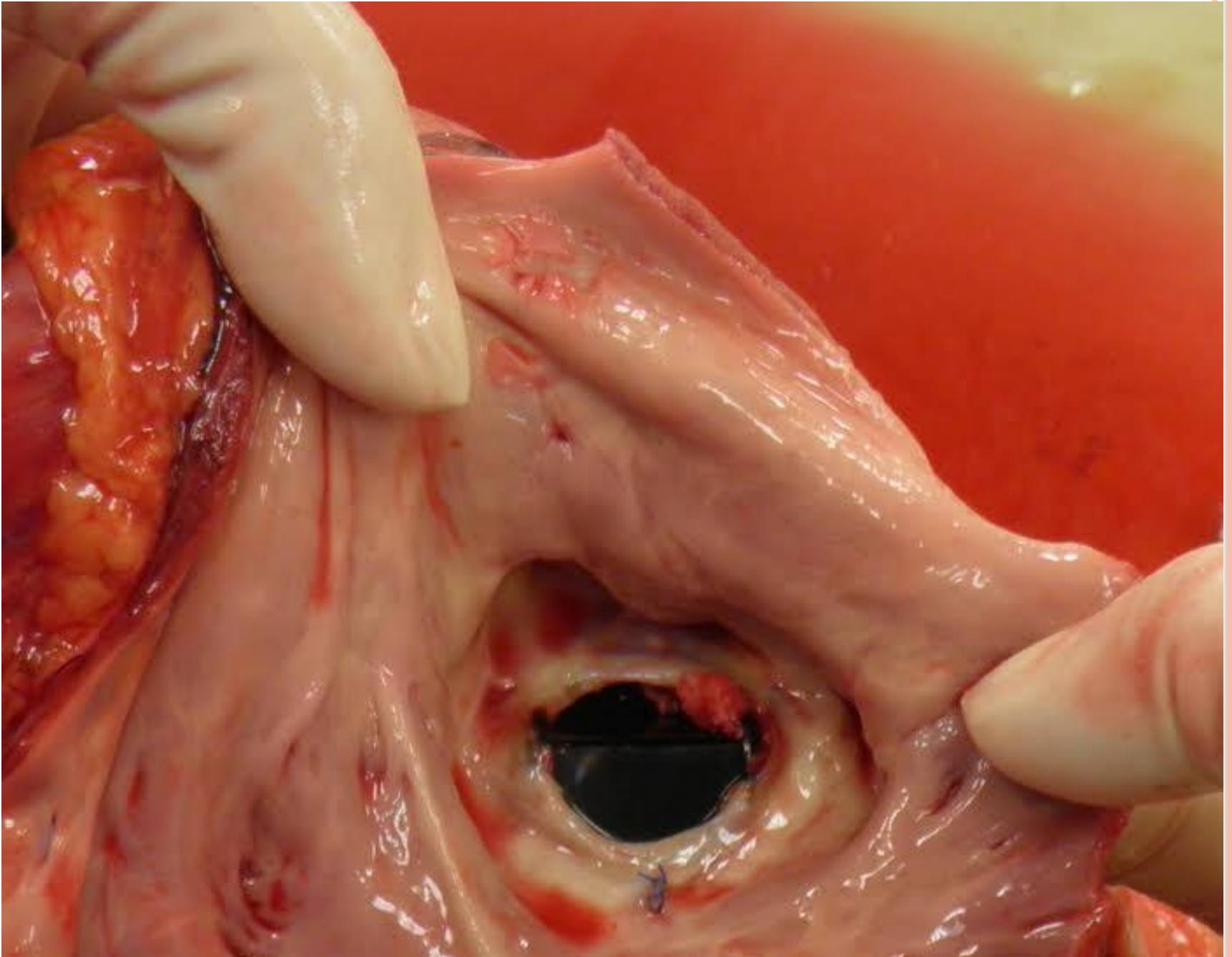
- každý týden kontroly antiXA s účinnými hodnotami (1,28-1,63 U/ml)
- 20. týden gravidity exitus letalis – náhla nečakaná smrt

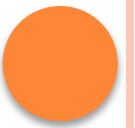
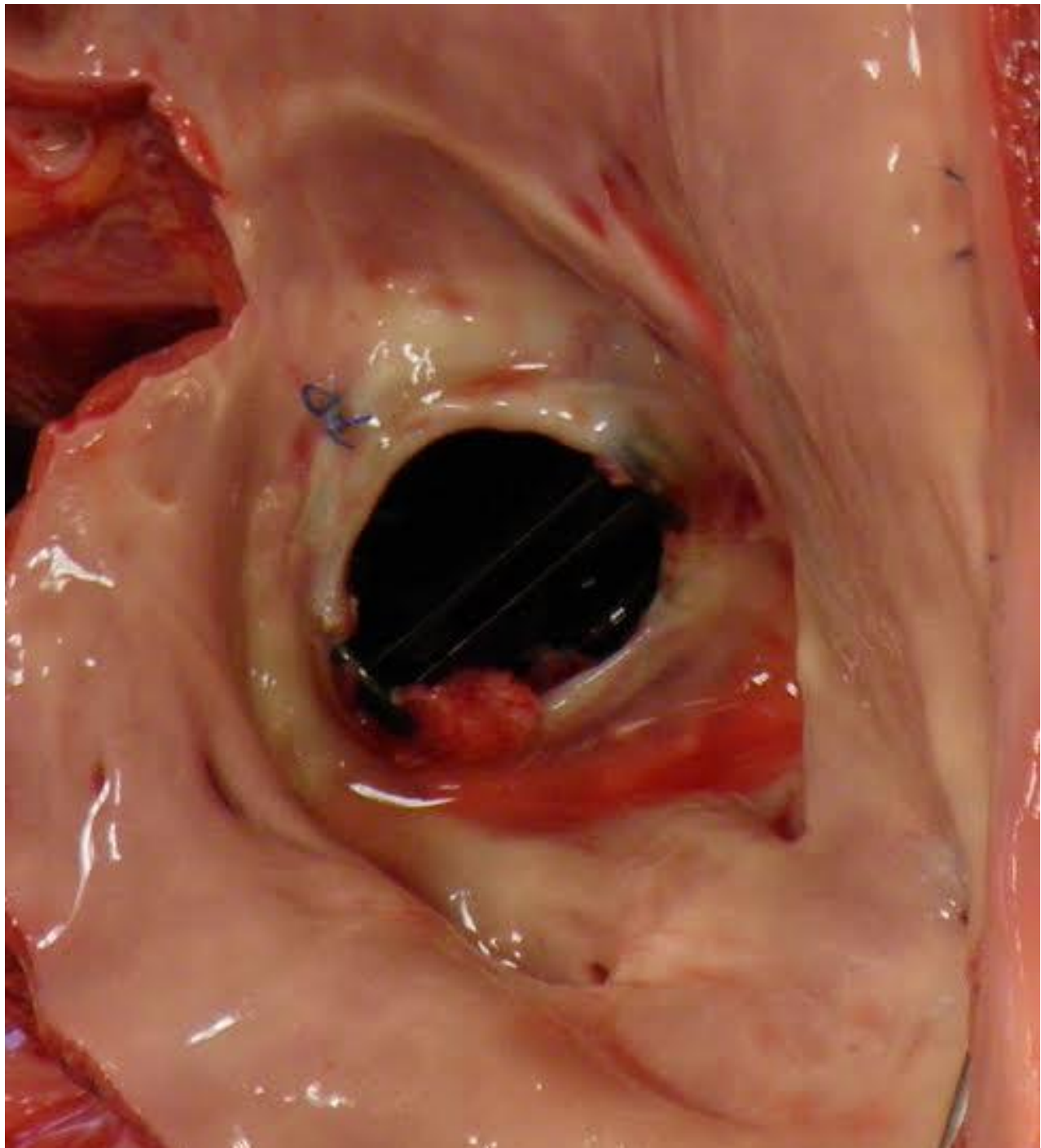


ZÁVĚR PATOLOGA:

- 32-letá žena v 6. měsíci těhotenství, s nebakteriální trombotickou endokarditidou umělé mitrální chlopně, s postencefalomalatickou pseudocystou pravostranných středových jader mozku, s krvácením do dělohy při částečném odloučení placenty, **umírá na selhání srdce.**







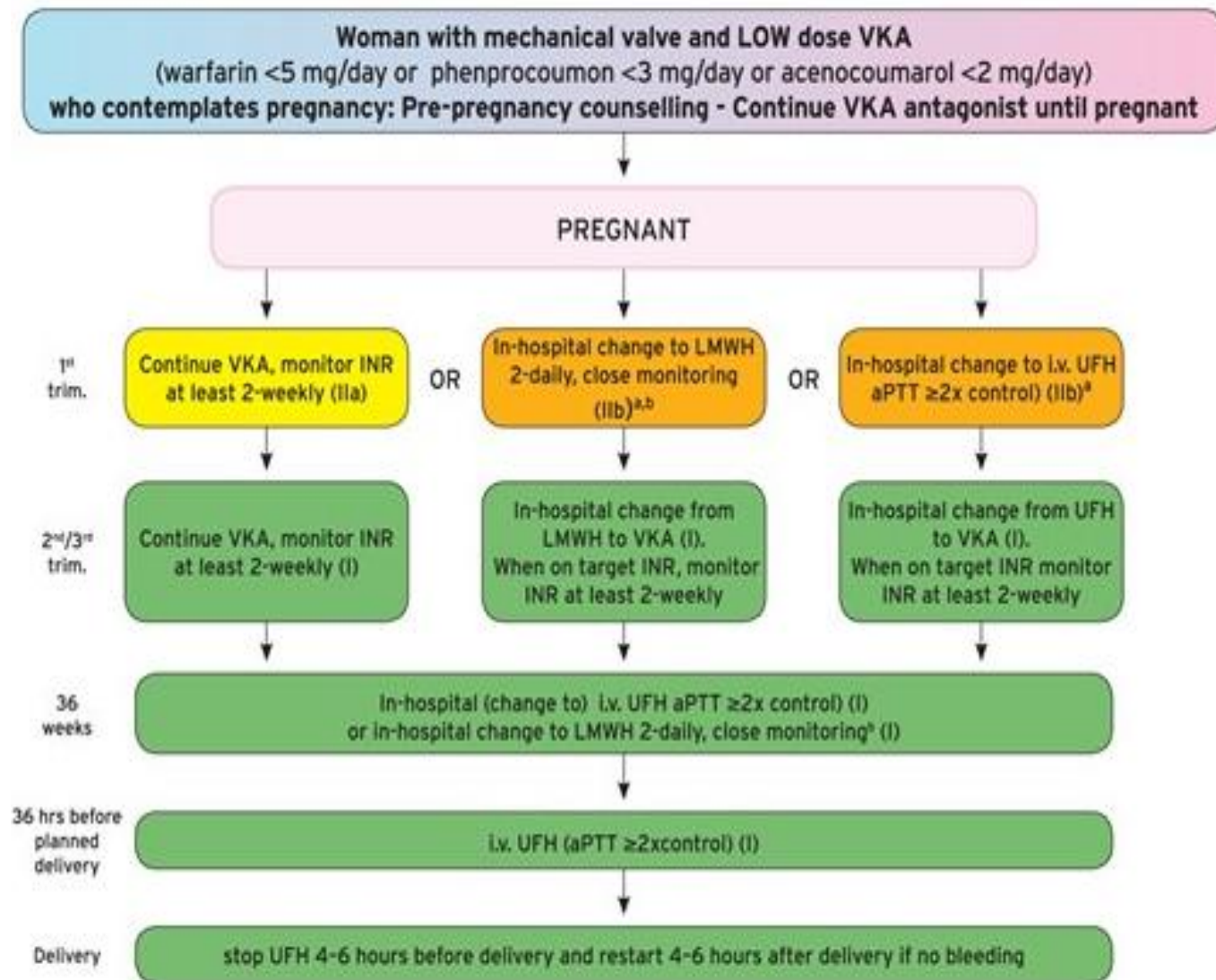
Antikoagulace a gravidita

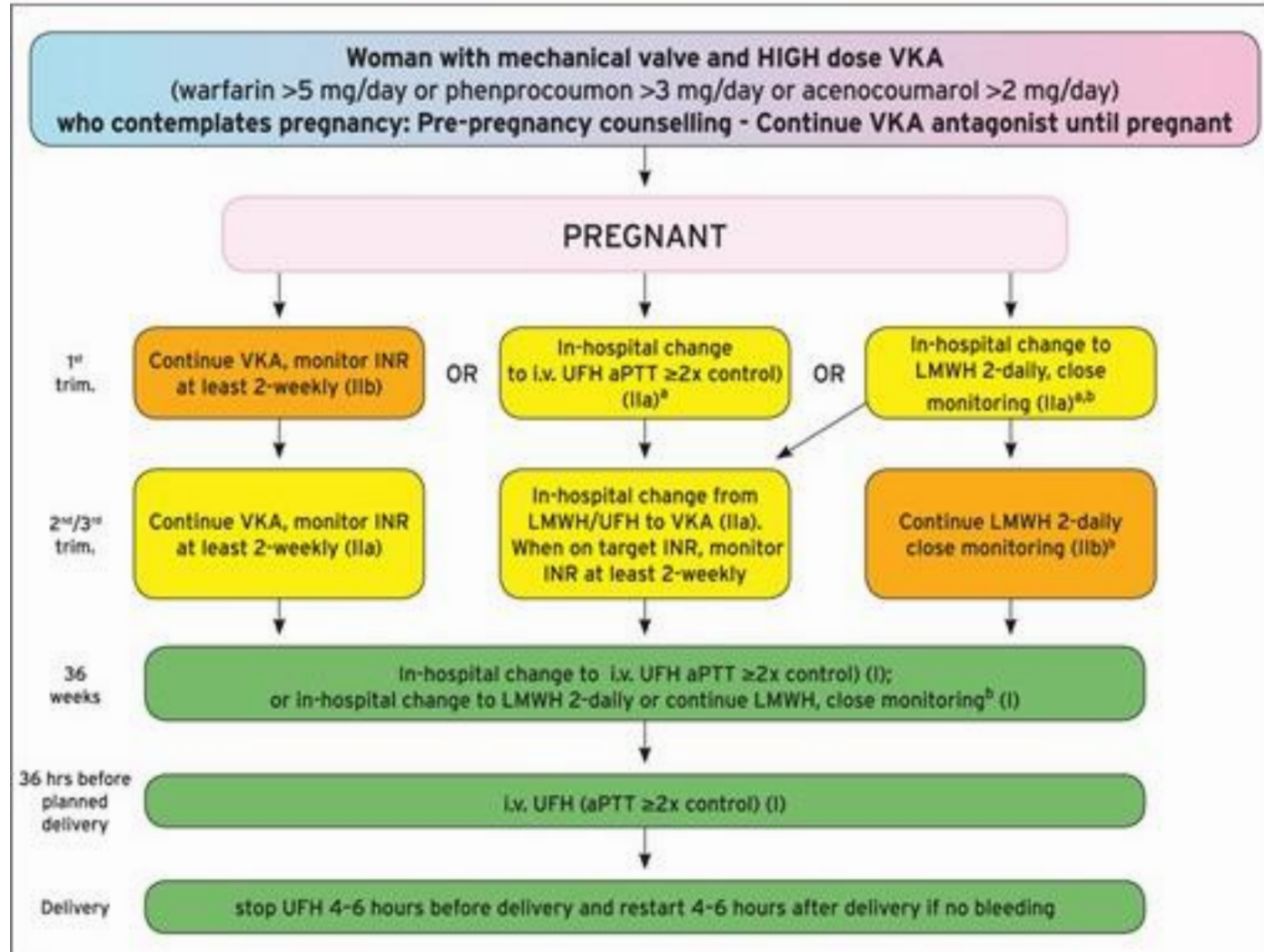
- **LMWH a UFH** – nepřecházejí placentou, nepřestupují ani do mateřského mléka
- **Warfarin** – prochází placentou a je teratogenní – faciální hypoplasie, chondrodysplasie, anomálie CNS (zcela raritní), zvýšené riziko potratu

Do mateřského mléka přestupuje Warfarin jen ve formě inaktivních metabolitů

- **Altepláza** – nepřestupuje do placenty, ale je možné riziko subplacentálního krvácení a následně ohrožení plodu







2015 - Data of the European Society of Cardiology Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC)

Prospektivní observační celosvětový registr těhotných žen s mechanickou chlopenní náhradou – celkem 212 účastníků

- 58% těhotných žen s mechan. chlopenní náhradou mělo graviditu bez významných komplikací a porodilo zdravé dítě
- 10 žen mělo trombus na mechan. chlopenní náhradě – ani jedna z nich neměla warfarin a až 5 žen mělo tuto nebezpečnou komplikaci v prvním trimestru gravidity
- dva novorozenci byli narození s VSV, další dva novorozenci měli hydrocephalus – matky užívaly v 1. trimestru Warfarin
- užívání Warfarinu v 1. trimestru bylo asociované s vyšším výskytem potratů (29% žen antikoagulovaných warfarinem verzus 9% žen antikoagulovaných heparinem)



- Neexistuje optimální antikoagulační schéma pro těhotné ženy s mechanickou chlopenní náhradou
- Zvážit u žen v reprodukčním věku s významnou chlopenní vadou dočasnou chlopenní bioprotézu



Děkuji za pozornost.



- The guidelines do not, however, override the individual responsibility of health professionals to make appropriate decisions in the circumstances of the individual patients, in consultation with that patient, and, where appropriate and necessary, the patient's guardian or carer.



ZÁVĚR KLINIKA:

- - fatální srdeční selhání?
- - **fatální trombóza mechanické mitrální náhrady?**
- - jiná příčina úmrtí? Gynekolog příčina smrti ?



MANAGEMENT ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBY V GRAVIDITĚ

2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease

In Patients Requiring <5 Mg/Day Warfarin, Oral Anticoagulants Throughout Pregnancy And A Change To UFH Before Delivery Is Favoured.

In Patients Requiring Higher Doses, Switching To LMWH During The First Trimester With Strict Anti-Xa Monitoring (Therapeutic Range 0.8-1.2 IU/ml, Aortic Valve Prosthesis; And 1.0-1.2 IU/ml, Mitral And Right Sided Valve Prosthesis) And The Use Of Oral Anticoagulants Afterwards Is Favoured With A Change To UFH Before Delivery



MANAGEMENT ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBY V GRAVIDITĚ

Gravidita

- 📖 Hyperkoagulační stav – elevace plazmatických hladin fibrinogenu, faktoru VII, VIII , X a plazminogenu, zvýšená adhezivita trombocytů



2. a 3. trimester (14. až 35. týden gravidity)

– Warfarin

Porod:

- v 36. týdni se přechází na LMWH/UFH za kontroly antiXA/APTT
- je preferovaný porod sekčí



Kojení:

- LMWH ani UFH nejsou vylučovány do mateřského mléka
- Warfarin je do mateřského mléka vylučovaný jen ve formě inaktivních metabolitů



- Fibrinolýza:

Altepláza – nepřestupuje do placenty, ale je možné riziko subplacentálního krvácení a následně ohrožení plodu



MANAGEMENT ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBY PO DOBU PRVNÍHO TRIMESTRU GRAVIDITY

- neexistuje jednoznačný konsenzus
- warfarin prostupuje přes placentu – kongenitální anomálie při terapii Warfarinem:
 - Faciální hypoplázie
 - Nasální hypoplázie
 - Chondrodysplázie
 - Anomálie CNS – mikrocefalie, cerebrální atrofie, hydrocefalus, atrofie optického nervu, intrakraniální hemoragie – 1% živě narozených dětí ??



- - existuje souvislost mezi dávkou Warfarinu a fetálními komplikacemi
- Warfarin > 5 mg/den – zvýšené riziko komplikací, především potratu



- - studie Chan
- - studie australská 32 gravidit
- - Elkaym



Medical therapy is recommended in pregnant women with regurgitant lesions when symptoms occur.	I	C
Mechanical valves		
OACs are recommended during the second and third trimesters until the 36th week.	I	C
Change of anticoagulation regimen during pregnancy should be implemented in hospital.	I	C
If delivery starts while on OACs, caesarean delivery is indicated.	I	C
OAC should be discontinued and dose-adjusted UFH (a PTT $\geq 2\times$ control) or adjusted-dose LMWH (target anti-Xa level 4–6 hours post-dose 0.8–1.2 U/mL) started at the 36th week of gestation.	I	C
In pregnant women managed with LMWH, the post-dose anti-Xa level should be assessed weekly.	I	C
LMWH should be replaced by intravenous UFH at least 36 hours before planned delivery. UFH should be continued until 4–6 hours before planned delivery and restarted 4–6 hours after delivery if there are no bleeding complications.	I	C
Immediate echocardiography is indicated in women with mechanical valves presenting with dyspnoea and/or an embolic event.	I	C
Continuation of OACs should be considered during the first trimester if the warfarin dose required for therapeutic anticoagulation is <5 mg/day (or phenprocoumon <3 mg/day or acenocoumarol <2 mg/day), after patient information and consent.	IIa	C
Discontinuation of OAC between weeks 6 and 12 and replacement by adjusted-dose UFH (a PTT $\geq 2\times$ control; in high risk patients applied as intravenous infusion) or LMWH twice daily (with dose adjustment according to weight and target anti-Xa level 4–6 hours post-dose 0.8–1.2 U/mL) should be considered in patients with a warfarin dose required of >5 mg/day (or phenprocoumon >3 mg/day or acenocoumarol >2 mg/day).	IIa	C
Discontinuation of OACs between weeks 6 and 12 and replacement by UFH or LMWH under strict dose control (as described above) may be considered on an individual basis in patients with warfarin dose required for therapeutic anticoagulation <5 mg/day (or phenprocoumon <3 mg/day or acenocoumarol <2 mg/day).	IIb	C
Continuation of OACs may be considered between weeks 6 and 12 in patients with a warfarin dose required for therapeutic anticoagulation >5 mg/day (or phenprocoumon >3 mg/day or acenocoumarol >2 mg/day).	IIb	C
LMWH should be avoided, unless anti-Xa levels are monitored.	III	C

Pregnant Patient With Mechanical Valve

Class I

Class IIa

Class IIb

Therapeutic anticoagulation with frequent monitoring (I)

Baseline warfarin dose ≤ 5 mg/d

Baseline warfarin dose > 5 mg/d

first trimester

First trin

Continue warfarin with close INR monitoring (IIa)

OR

Dose-adjusted LMWH $\geq 2 \times /d$ (target anti-Xa level 0.8 U/mL to 1.2 U/mL 4 to 6 h post dose) (IIb)

OR

Dose-adjusted continuous infusion of UFH (with an aPTT at least $2 \times$ control) (IIb)

Dose-adjusted LMWH $\geq 2 \times /d$ (target anti-Xa level 0.8 U/mL to 1.2 U/mL 4 to 6 h post dose) (IIa)

OR

Dose-adjusted continuous infusion of UFH (with an aPTT at least $2 \times$ control) (IIa)

Second and third trimesters

Warfarin to goal INR plus ASA 75 mg QD to 100 mg QD

