

بررسی آخرین گایدلاین ها و مطالعات در مورد بهترین درمان با آنتی کواگولانت طی بارداری در زنان دارای دریچه قلب مصنوعی

دکتر علی اصغر معینی پور^۱، علیرضا سپهری شاملو^۲، دکتر مرضیه لطفعلی زاده^۳،
دکتر جمیل اصفهانی زاده^۴، دکتر بهروز متحدی^۴، دکتر حمید حسینی خواه^{۱*}

۱. استادیار گروه جراحی قلب، بیمارستان امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. اینترن، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۳. دانشیار گروه زنان و مامایی، مرکز تحقیقات سلامت زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۴. دانشیار گروه جراحی قلب، بیمارستان قائم (عج)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۸/۶ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۱/۶

خلاصه

مقدمه: تمام زنان دارای دریچه مصنوعی باید به صورت طولانی مدت تحت درمان با داروهای آنتی کواگولانت قرار گیرند. درمان آنتی کواگولانتی مناسب قابل استفاده در دوران بارداری برای زنان دارای دریچه مصنوعی قلب با اختلاف نظرهای زیادی روبرو است. با توجه به اطلاعات اندک پیرامون استراتژی های قابل استفاده در برخورد با زنان باردار دارای دریچه مصنوعی، مطالعه حاضر با هدف بررسی مزایا و معایب استفاده از انواع آنتی کواگولانت ها در زنان باردار دارای دریچه مصنوعی جهت دستیابی به نکات کلیدی قابل استفاده برای پزشکان انجام شد.

روش کار: برای دسترسی به مطالعات انجام شده با موضوع آنتی کواگولانت تراپی در افراد باردار دارای دریچه مصنوعی از پایگاه های اطلاعاتی PUBMED، MEDLINE، SCOPUS، EMBASE و DARE و همچنین از کلید واژه های مرتبط با موضوع مطالعه استفاده شد. همچنین آخرین گایدلاین های مرتبط با آنتی کواگولانت تراپی پس از جراحی دریچه مصنوعی قلب مورد بررسی قرار گرفتند.

نتیجه گیری: بهترین رژیم آنتی کواگولاسیون در خانم های باردار با دریچه مکانیکال، استفاده از وارفارین با دوز زیر ۵ میلی گرم است.

کلمات کلیدی: آنتی کواگولان خوراکی، بارداری، دریچه مکانیکال قلبی، وارفارین

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر حمید حسینی خواه؛ بیمارستان قائم (عج)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. تلفن: ۰۵۱-۳۸۰۲۲۳۱۷؛ پست الکترونیک: hoseinikhah-hr@yahoo.com

مقدمه

تمام زنان دارای دریچه مصنوعی باید به صورت طولانی مدت تحت درمان با داروهای آنتی کواگولانت قرار گیرند تا از بروز عوارضی مانند ترومبوز دریچه و سایر عوارض آمبولیک سیستمیک جلوگیری شود (۱)، (۲). ممکن است درمان با این قبیل داروها در این بیماران کار پیچیده ای نباشد، اما در صورتی که این زنان باردار شوند، انتخاب داروی آنتی کواگولانت مناسب با تردید روبرو خواهد شد (۳). علی رغم انجام مطالعات متعدد، درمان آنتی کواگولانتی مناسب قابل استفاده در دوران بارداری برای زنان دارای دریچه مصنوعی قلب با اختلاف نظرهای زیادی روبرو است و کماکان نمی توان با قطعیت از برتری دسته ای از داروهای آنتی کواگولانت در طی دوران بارداری حمایت کرد (۱، ۲، ۴-۶). دلیل این اختلاف نظر احتمالاً این است که هیچ آنتی کواگولانتی نتوانسته است به تنهایی باعث حفظ همزمان نتایج مطلوب پیامدهای مادری مانند عوارض ترومبوآمبولی و پیامدهای نوزادی مانند سقط جنین و یا سایر اختلالات جنینی شود (۱، ۷). آنتاگونیست ویتامین K خوراکی، یکی از آنتی کواگولانت های مناسب جهت پیشگیری از ترومبوز دریچه و عوارض آمبولیک مادری به شمار می رود، اما با اثرات مضر بر روی جنین، از جمله اختلالات جنینی مانند اختلالات چشمی و عصبی و همچنین سقط جنین و مرده زایی همراه است (۸-۱۰). هپارین شکسته نشده (UFH) نیز با وجود امن بودن نسبی برای جنین، فاقد قدرت کافی برای پیشگیری از ترومبوز دریچه ای می باشد (۱، ۴، ۷). هپارین با وزن مولکولی کم (LMWH^۲) نیز با وجود عدم عبور از سد جفتی، اثر آن در جلوگیری از ترومبوز دریچه ای در دوران بارداری مشخص نیست (۱، ۴، ۷).

با بررسی گایدلاین های مختلف آنتی کواگولانت تراپی برای بیماران جراحی قلب نیز می توان دریافت که اطلاعات اندکی پیرامون استراتژی های قابل استفاده

در برخورد با زنان باردار دارای دریچه مصنوعی وجود دارد (۷). لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی مزایا و معایب استفاده از انواع آنتی کواگولانت ها در زنان باردار دارای دریچه مصنوعی جهت دستیابی به نکات کلیدی قابل استفاده برای پزشکان انجام شد.

روش کار

برای دسترسی به مطالعات انجام شده با موضوع آنتی کواگولانت تراپی در افراد باردار دارای دریچه مصنوعی از پایگاه های اطلاعاتی PUBMED، MEDLINE، SCOPUS و EMBASE استفاده شد. کلید واژه های مورد بررسی شامل Anticoagulation، Heparin، warfarin، pregnancy، Anticoagulant، vitamin K، Cardiac، heart valve، prosthetic valve، valve بود. نتایج به دست آمده از مقالات از نظر میزان ارتباط و شاخص های کیفی نظیر تعداد نمونه، وجود گروه کنترل، طراحی مناسب تحقیق و ... توسط تیمی متشکل از جراحان قلب مورد ارزیابی قرار گرفت. همچنین آخرین گایدلاین های مرتبط با آنتی کواگولانت تراپی پس از جراحی دریچه مصنوعی قلب مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته ها

آنتاگونیست ویتامین k خوراکی: آنتی کواگولانت های خوراکی که از مشتقات کومارین به شمار می روند، به عنوان آنتاگونیست های ویتامین K عمل می کنند (۱). از این دسته دارویی می توان به وارفارین (کومادین)، فومارین، کوماکلور، برومادیولون و برودیفاکوم اشاره کرد (۱، ۷). این داروها به واسطه داشتن پنجره درمانی محدود خود می توانند باعث خونریزی و یا افزایش خطر ترومبوز دریچه ای در مادر شوند (۷). همچنین این گروه از داروها به دلیل عبور از جفت می توانند عوارض جنینی از قبیل مرده زایی، اختلالات چشمی و عصبی نوزادی و همچنین سقط جنین را به خصوص در صورت مصرف در ماه های اول بارداری ایجاد کنند (۱۱، ۱۲). مطالعات نشان داده اند

¹ unfraction heparin

² Low molecular weight heparin

جنینی جلوگیری کرد (۱۶-۱۴). با این حال هنوز شواهد قوی پیرامون ارتباط امبریوپاتی وارفارین و میزان دوز آن در دسترس نیست.

دوز پیشنهادی برای استفاده از وارفارین همچنان بر اساس رسیدن به INR^1 با در نظر گرفتن سن، رژیم غذایی، وزن و تفاوت های ژنتیکی در نظر گرفته می شود (۱، ۴، ۷، ۱۶). INR مناسب جهت دریچه مکانیکی میترا ل و ریوی و تریکوسپید در حد ۲/۵ تا ۳/۵ و جهت دریچه آئورت ۳-۲ می باشد (۱، ۷، ۱۷).

هپارین:

در مورد پیامدهای جنینی استفاده از آنتی کوآگولانت ها می توان گفت که هپارین به دلیل عدم عبور از جفت و در نتیجه، نداشتن آثار جنینی و امبریوپاتی، از درجه مقبولیت بیشتری برخوردار خواهند بود (۱۷، ۱۸). از طرفی ویژگی های هپارین با وزن مولکولی کم، استفاده از آن را نسبت به هپارین شکسته نشده در بارداری با میل بیشتری روبرو کرده است، هرچند باید توجه کرد که هپارین ها نسبت به وارفارین در پیشگیری از عوارض ترومبوآمبولیک، کمتر مؤثر واقع می شوند (۱۷، ۱۸). مقاله مروری نیشیمورا و همکار (۲۰۱۵)، استفاده از UFH در دوران بارداری را یک استراتژی ضعیف برای مقابله با بروز حوادث ترومبوآمبولیک در دوران بارداری معرفی کرد (۱). با این حال نتایج پیرامون LMWH اندکی متفاوت است و در مطالعه مروری باسود و همکاران (۲۰۱۲) که اخیراً به چاپ رسید، تنها در یک بیمار از ۳۷ بیمار مورد مطالعه (۲/۷٪) تحت درمان با LMWH عوارض ترومبوآمبولیک رخ داد (۱۳). آنچه اهمیت دارد نحوه تنظیم دوز مصرفی LMWH می باشد که بر اساس اکثر مطالعات، تنظیم دوزها بر اساس سطح فاکتور ۱۰ توصیه شده است. این مطالعات رسیدن به سطح سرمی anti-Xa در حد ۰/۶-۰/۷ IU/MI را توصیه می کنند (۷). با این حال در مطالعه نیشیمورا (۲۰۱۵) که اخیراً به چاپ رسید، به صراحت توصیه شده است که Weight-based LMWH نباید به مادران با دریچه قلب مصنوعی داده شود (۱).

در ۱۲-۵٪ از نوزادانی که در هفته های ۹-۶ بارداری تحت مواجهه با آنتاگونیست های ویتامین K قرار داشته اند، وارفارین امبریوپاتی رخ داده است (۱، ۷، ۱۲). با این حال در کشور ما هم اکنون اکثر بیماران پس از عمل جراحی تعویض دریچه قلب و استفاده از دریچه مصنوعی، تحت درمان طولانی مدت با وارفارین قرار می گیرند، لذا مهم ترین تصمیم برای پزشکان به خصوص متخصصین زنان، تصمیم در مورد ادامه و یا عدم ادامه درمان با وارفارین می باشد. از سوی دیگر این سؤال مطرح می شود که در صورت ادامه درمان بیمار با وارفارین، با چه دوزی می توان وارفارین را ادامه داد؟

وارفارین:

ناهنجاری های رویانی و جنینی، از عوارض ناشی از استفاده از وارفارین در طول بارداری به شمار می روند (۱، ۱۳). مطالعات اندکی به بررسی میزان شیوع این عوارض پرداخته اند و نتایج مطالعات اندکی که به بررسی پیامد زنان باردار مصرف کننده وارفارین در سه ماهه اول پرداختند، نشان داده اند که این عارضه در افرادی که بیش تر از ۵ میلی گرم وارفارین مصرف کنند، بیشتر مشاهده می شود (۱، ۷). همچنین در مورد علت اختلالات جنینی وارفارین (اختلالات سیستم عصبی مرکزی و سقط جنین) به نظر می رسد بروز خونریزی در جنین نقش داشته باشد، زیرا وارفارین از جفت عبور می کند و دوز درمانی وارفارین که برای مادر استفاده می شود، می تواند برای جنین بیش از اندازه باشد و به کاهش سطح ویتامین k و فاکتورهای انعقادی جنینی منجر شود (۱، ۲، ۸، ۱۱، ۱۲). تعداد معدودی از مطالعات نیز نشان داده اند در بیماران بارداری که بیش تر از ۵ میلی گرم وارفارین مصرف می کنند سقط جنین حدود ۵۰-۲۵٪ و مرده زایی حدود ۱۰-۵٪ بیشتر از بیمارانی است که کمتر از ۵ میلی گرم وارفارین مصرف می کنند (۱، ۷). با بررسی عوارض و خطرات ناشی از مصرف وارفارین طی بارداری می توان دریافت در صورتی که به توان مصرف وارفارین طی بارداری را به کمتر از ۵ میلی گرم رساند، می توان به طور معنی داری از وقوع عوارض جدی مادری و

¹ international normalised ratio

آسپرین:

استفاده از آسپرین با دوز کم (۱۰۰-۱۵۰ میلی گرم) علاوه بر وارفارین در بیماران که عامل خطر ترومبوآمبولی دارند توصیه شده است؛ زیرا استفاده از این میزان آسپرین باعث کاهش خطر حوادث ترومبوآمبولیک بدون افزایش خطر خونریزی می شود (۷، ۱۹). از آنجایی که بارداری، خود یکی از عوامل خطر اصلی بروز حوادث ترومبوآمبولیک به شمار می رود، استفاده از آسپرین با دوز پایین در دوران بارداری در زنان باردار دارای دریچه مصنوعی قلب، منطقی به نظر می رسد.

نحوه تغییر و یا تنظیم دوز آنتی کوآگولانت ها

همانطور که پیشتر گفته شد استفاده از وارفارین با کاهش سطح ویتامین K و فاکتورهای انعقادی جنینی دارای اثرات آنتی کوآگولانتی بر روی جنین نیز می باشد و باید توجه داشت که حتی قطع وارفارین به سرعتی که در مادر باعث کاهش INR می شود، در جنین عمل نمی کند و اثرات آنتی کوآگولانتی جنینی آن به مدت بیشتری باقی می ماند. لذا توصیه می شود وارفارین ۲-۳ هفته قبل از زایمان قطع شود (و یا حدود هفته های ۳۴ بارداری) و رژیم آنتی کوآگولانتی مادر به UFH یا LMWH تغییر یابد (۱، ۷، ۱۶).

حداقل فایده هپارین این است که اثرات آنتی کوآگولانتی بر روی جنین ندارد و صرفاً مادر در خطر خونریزی قرار می گیرد، لذا استفاده از آن در حوالی زایمانی توصیه می شود.

مروری بر آخرین گایدلاین ها AHA/ACC

در تمام زنان باردار با دریچه مصنوعی قلب می بایست آنتی کوآگولانت تراپی صورت گیرد و بیماران در نوبت های نزدیک به هم تحت بازبینی قرار گیرند در زنان باردار دارای دریچه مصنوعی قلب، استفاده از وارفارین در ماه سوم حاملگی به بعد توصیه می شود تا INR را در حد مطلوب جهت پیشگیری از لخته دریچه حفظ کند؛ همچنین استفاده از وارفارین در بازه مناسب INR با در نظر گرفتن میزان مصرفی کمتر از ۵ میلی گرم در سه ماهه اول نیز منطقی به نظر می رسد با این حال باید UFH وریدی (با کنترل Aptt بیشتر از

۲) قبل از زایمان، جایگزین وارفارین شود. استفاده از LMWH حداقل دو بار در روز (با کنترل سطح anti-Xa در بازه ۱/۲-۰/۸ U/ml) و یا UFH داخل وریدی (با کنترل aPTT) در سه ماهه اول بارداری برای بیماران دارای دریچه مصنوعی که با میزان کمتر از ۵ میلی گرم وارفارین روزانه، INR آن ها کنترل نمی شود، منطقی به نظر می رسد.

تنها در صورتی می توان LMWH برای افراد باردار دارای دریچه مصنوعی تجویز کرد که بتوان سطح anti-Xa آن ها را در ۴-۶ ساعت پس از تجویز کنترل کرد (۸).

امن ترین رژیم آنتی کوآگولانتی

شاید به توان گفت از آنجایی که بارداری در زنان با دریچه مصنوعی قلبی بسیار پرخطر است، امن ترین انتخاب، باردار نشدن این گروه از زنان می باشد، با این حال در جامعه امروزی به نظر می رسد این توصیه به زنان، زیاد با پذیرش روبرو نباشد (۱، ۴، ۷). با این حال نقش پزشکان معالج این است که قبل از بارداری، مادر را از تمامی مخاطرات این بارداری آگاه کنند و به مادر یادآوری کنند که مخاطره آمیزترین رفتار در صورت بارداری، قطع خودسرانه داروهای آنتی کوآگولانت می باشد (۱، ۲، ۴).

نتیجه گیری

هیچ مطلب اثبات شده علمی پیرامون آنتی کوآگولانت تراپی مطمئن در دوران بارداری زنان با دریچه قلب مصنوعی وجود ندارد و تمامی پیشنهادات صرفاً بر اساس تجربیات و مطالعات انجام شده در مراکز پژوهشی می باشد. باید توجه کرد که در این گروه از بیماران حتماً نوعی از آنتی کوآگولانت تراپی در دوران بارداری باید تجویز شود و قطع آنتی کوآگولانت، اشتباه ترین رویکرد ممکن خواهد بود. استفاده از UFH به دلیل خطر بالای حوادث ترومبوآمبولیک مادری زیاد توصیه نمی شود. از طرفی استفاده از وارفارین نیز با وجود امنیت بالا در پیشگیری از بروز حوادث ترومبوآمبولیک مادری با بروز عوارض جنینی و نوزادی همراه خواهد بود. با این حال استفاده از

باز، خانم طیبیه صانع کارشناس پرستاری، سرکار خانم زهره صفوی سرپرستار اتاق عمل قلب باز و آقای احسان افتخارپور که در تهیه، ویرایش و تصحیح مقاله همکاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌شود.

کمتر از ۵ میلی گرم وارفارین در اکثر مطالعات به عنوان میزانی با امنیت بالا گزارش شده است.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از زحمات خانم زهرا تقی زاده منشی گروه جراحی قلب، آقای علی سلطانیور سرپرستار بخش قلب

منابع

- Nishimura RA, Warnes CA. Anticoagulation during pregnancy in women with prosthetic valves: evidence, guidelines and unanswered questions. *Heart (British Cardiac Society)* 2015; 101(6):430-5.
- Castellano JM, Narayan RL, Vaishnav P, Fuster V. Anticoagulation during pregnancy in patients with a prosthetic heart valve. *Nature reviews Cardiology* 2012; 9(7):415-24.
- Elkayam U, Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy: part II: prosthetic valves. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(3):403-10.
- Elkayam U, Golland S. The search for a safe and effective anticoagulation regimen in pregnant women with mechanical prosthetic heart valves. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(12):1116-8.
- Danik S, Fuster V. Anticoagulation in pregnant women with prosthetic heart valves. *Mt Sinai J Med* 2004;71(5):322-9.
- Elkayam U, Singh H, Irani A, Akhter MW. Anticoagulation in pregnant women with prosthetic heart valves. *J Cardiovas Pharmacol Ther* 2004 ;9(2):107-15.
- McLintock C. Thromboembolism in pregnancy: challenges and controversies in the prevention of pregnancy-associated venous thromboembolism and management of anticoagulation in women with mechanical prosthetic heart valves. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 201۴; 28(4):519-36.
- McLintock C, McCowan LM, North RA. Maternal complications and pregnancy outcome in women with mechanical prosthetic heart valves treated with enoxaparin. *BJOG* 2009;116(12):1585-92.
- Nassar AH, Hobeika EM, Abd Essamad HM, Taher A, Khalil AM, Usta IM. Pregnancy outcome in women with prosthetic heart valves. *Am J Obstet Gynecol* 2۰۰۴; 191(3):1009-13.
- Pieper PG, Balci A, Van Dijk AP. Pregnancy in women with prosthetic heart valves. *Netherlands Heart Journal* ۲۰۰۸; 16(12):406-11.
- McLintock C. Anticoagulant choices in pregnant women with mechanical heart valves: balancing maternal and fetal risks--the difference the dose makes. *Thromb Res* 2۰۱۳; 131 (Suppl 1):S8-10.
- Suri V, Keepanasseril A, Aggarwal N, Chopra S, Bagga R, Sikka P, et al. Mechanical valve prosthesis and anticoagulation regimens in pregnancy: a tertiary centre experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;159(2):320-3.
- Basude S, Hein C, Curtis S, Clark A, Trinder J. Low-molecular-weight heparin or warfarin for anticoagulation in pregnant women with mechanical heart valves: what are the risks? A retrospective observational study. *BJOG* 2012; 119(8):1008-13.
- Regitz-Zagrosek V, Lundqvist CB, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart J-M, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32(24):3147-97.
- Castellano JM, Narayan RL, Vaishnav P, Fuster V. Anticoagulation during pregnancy in patients with a prosthetic heart valve. *Nat Rev Cardiol* 2012;9(7):415-24.
- Torella M, Torella D, Nappi G, Chiodini P, Torella M. Oral Anticoagulation after Mechanical Heart Valve Replacement: Low Intensity Regimen can Make the Difference. *J Clin Exp Cardiol* 2014;5(319):2.
- Oran B, Lee-Parritz A, Ansell J. Low molecular weight heparin for the prophylaxis of thromboembolism in women with prosthetic mechanical heart valves during pregnancy. *Thromb haemost* 2004; 92(4):747-51.
- Abildgaard U, Sandset PM, Hammerstrom J, Gjestvang FT, Tveit A. Management of pregnant women with mechanical heart valve prosthesis: thromboprophylaxis with low molecular weight heparin. *Thrombos Res* 2009; 124(3):262-7.
- Turpie AG, Gent M, Laupacis A, Latour Y, Gunstensen J, Basile F, et al. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *N Eng J Med* 1993; 329(8):524-9.