

Dziļo vēnu trombozes un plaušu artēriju trombembolijas novēršana un ārstēšana grūtniecības laikā un pēc dzemdībām

1. Problēmas aktualitāte

- Plaušu artēriju trombembolija (PATE) ir galvenais tiešais mātes mirstības iemesls Latvijā. Pēc Mātes mirstības konfidenciālās analīzes ziņojuma 5 no 20 mātes mirstības gadījumiem 2013.-2015.gadā bijuši PATE dēļ;
- Liela daļa PATE ir novēršama, pielietojot atbilstošu profilaksi;
- Venozas trombembolijas (VTE) incidence grūtniecības laikā un puerpērija ir 1-2/1000. Kopējais fatāla iznākuma biežums ir ap 1%;
- VTE attīstības iespēja grūtniecēm ir 10 reizes augstāka nekā tāda paša vecuma sievietēm bez grūtniecības. VTE var notikt jebkurā brīdī grūtniecības laikā, bet augstākais risks ir puerpērijā;
- Ķeizargrieziena operācija ir ievērojams PATE riska faktors, taču arī vaginālu dzemdību gadījumā risks ir augsts. 55% fatālo gadījumu novēroti sievietēm pēc vaginālām dzemdībām;
- 79% sieviešu ar PATE ir identificējami riska faktori. Ikvienai no piecām Latvijā mirušajām sievietēm jau grūtniecības sākumā tika novēroti iepriekš identificējami vairāki VTE riska faktori. Biežākie VTE riska faktori bija sievietes vecums virs 35 gadiem (4/5), ķeizargrieziena operācija (3/5), ilgstošs mazkustīgums pēc dzemdībām (3/5), sistēmiska slimība (3/5), vēnu varikoze (3/5), ķermeņa aptaukošanās (2/5) un multiparitāte (2/5);
- Mazmolekulāro heparīnu (MMH) lietošana samazina VTE risku par 70% .

2. Anamnēze un riska faktoru izvērtēšana

Riska faktorus izvērtē, plānojot grūtniecību, vai tās sākumā un atkārti ikreiz, ja:

- Sieviete tiek hospitalizēta;
- Attīstās grūtniecības sarežģījumi vai sistēmiskas saslimšanas;
- Dzemdību laikā un uzreiz pēc dzemdībām.

Riska profila noteikšana

- Izvērtēt pastāvošos riska faktorus;
- Anamnēzes izvērtēšana - VTE notikumi anamnēzē;
- Ziņas par trombofiliju ģimenes locekļiem;
- Ziņas par trombofiliju personīgajā anamnēzē:
 - o Asimptomātiska pārmantota trombofilija;
 - o Iegūta trombofilija (antifosfolipīdu sindroms).

Riska faktori

3. Iepriekš pastāvoši riska faktori:

- Anamnēzē VTE;
- Trombofilija;
- Sistēmas saslimšanas (sirds, plaušu slimības, sistēmas sarkanā vilkēde, iekaisīgas slimības, kā iekaisīgas zarnu slimības vai poliartropātija, sirpjveida šūnu slimība);
- Intravenoza narkotiku lietošana;
- Vecums > 35 gadiem;
- Paaugstināts ĶMI > 30 kg/m²;
- Dzemdību skaits ≥3;
- Smēķēšana;

- Paraplēģija;
- Ievērojama vēnu varikoze (simptomātiska vai virs ceļa locītavas, vai saistīta ar flebītu/tūsķu/ ādas izmaiņām).

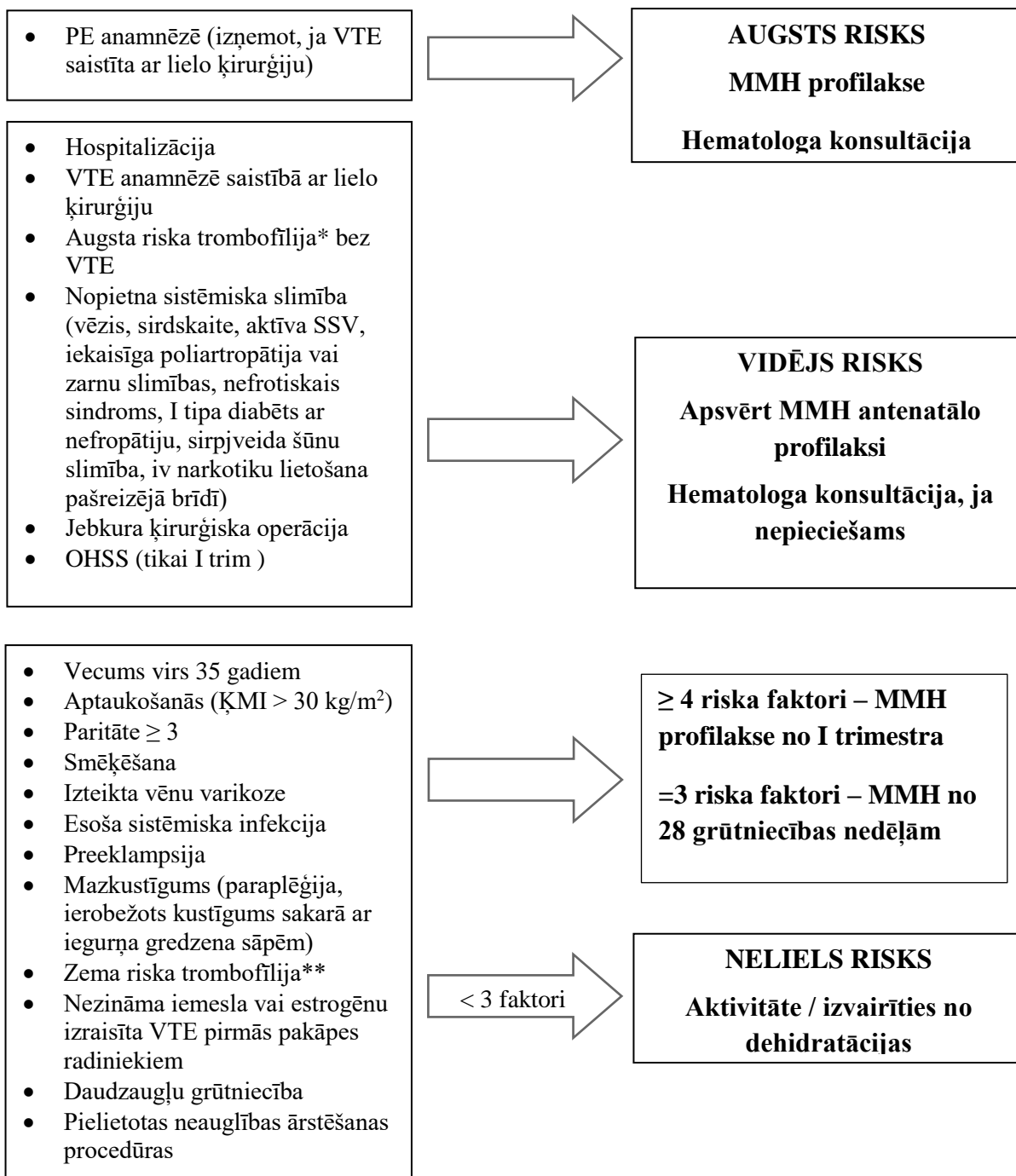
4. Dzemdnieciskie riska faktori:

- Daudzaugļu grūtniecība;
- Asistētu neauglības ārstēšanas tehnoloģiju izmantošana;
- Preeklampsija;
- Ķeizargrieziena operācija;
- Pēcdzemdību asiņošana (>11) ar hemotransfūziju;
- Ieilgušas dzemdības;
- Dobuma vaginālas operatīvas dzemdības.

5. No jauna radušies, pārejoši riska faktori:

- Ķirurģiska iejaukšanās grūtniecības laikā vai puerpērijā (apendektomija, tuboligācija, lūzumi);
- *Hyperemesis gravidarum*;
- Dehidratācija;
- Olnīcu hiperstimulācijas sindroms;
- Hospitalizācija un/ vai imobilizācija (gultas režīms ≥ 3 dienas), piemēram, simfīzes disfunkcija ar kustību ierobežojumu;
- Sistēmiskas infekcijas (ja nepieciešamas antibiotikas vai hospitalizācija), piemēram, pneimonija, pielonefrīts;
- Pēcdzemdību infekcija;
- Ilgstošs ceļojums > 4 stundām, ne tikai lidojums, tai skaitā arī ceļošana ar sauszemes transportu.

6. VTE riska novērtējums uzsākot antenatālo aprūpi vai katrā hospitalizācijas gadījumā (RCOG rekomendācijas, 2015.gads)



*Antitrombīna deficīts

**Heterozigots V Leiden faktors vai protrombīna G20210A mutācija

7. Venoza trombembolija (VTE) anamnēzē

- Paaugstināts risks atkārtotai VTE attīstībai - 11% grūtniecības laikā, 4% sievietēm bez grūtniecības;
- Atkārtotais risks visu grūtniecības laiku ir nemainīgs;

- Nepieciešama tromboprofilakse (TP) pēcdzemdību periodā pacientēm ar VTE anamnēzē, jo šajā periodā ir augstākais VTE risks.

8. Viena VTE epizode

8.a. Nprovocēta VTE

- Grūtniecības laikā atkārtotās risks ir 4-6 % sievietēm ar nprovocētu vai ar trombofiliju saistītu VTE anamnēzē, salīdzinot ar sievietēm bez trombofilijas un īslaicīga riska faktora asociētu VTE.

8.b. Estrogēnu provocēta VTE

- Sievietēm ar estrogēnu provocētu VTE ir augstāks risks VTE attīstībai grūtniecības laikā un pēcdzemdību periodā;
- Pētījumā, kur sievietei bijusi viena ar estrogēnu lietošanu asociēta VTE, atkārtotās risks turpmākajās grūtniecībās bija 9,5% ;
- Risks bija līdzīgs (9,8%), ja iepriekšējā VTE notika grūtniecības laikā.

8.c. Ar īslaicīgu riska faktoru asociēta VTE

- VTE atkārtotās risks grūtniecības laikā ir ļoti zems, ja iepriekšējā VTE bijusi pārejoša lielā riska faktora izraisīta un šis riska faktors sievietei vairāk netiek novērots.

Atkārtota VTE

9. Atkārtota VTE

- Ir paaugstināts atkārtotās risks, tādēļ daudzas pacientes ar atkārtotām VTE epizodēm ilgtermiņā lieto varfarīnu vai tiešos perorālos antikoagulantus;
- Jākonsultējas ar hematologu;
- Daļai sieviešu būs nepieciešama MMH devas palielināšana;
- Izskaidro ar varfarīna vai tiešo perorālo antikoagulantu lietošanu saistītos riskus auglim un rekomendē pārtraukt terapiju ar varfarīnu, nomainot to uz MMH grūtniecības konstatēšanas brīdī - ideālā gadījumā 2 nedēļas kavējoties menstruācijām un pirms 6. grūtniecības nedēļas;
- Rekomendē sievietēm, kuras nelieto varfarīnu, uzsākt MMH, tiklīdz ir pozitīvs grūtniecības tests.

10. Ar trombofiliju asociēta VTE

10.a Pārmantota

- Iedzimta trombofilija tiek diagnosticēta 20 - 50% sieviešu, kurām bijis ar grūtniecību saistīts VTE notikums;
- Nav daudz ar grūtniecību saistītu VTE pētījumu datu;
- Iedzimta trombofilija ir vājš riska faktors atkārtotai VTE attīstībai grūtniecības laikā - relatīvais risks ir 1,9;
- Trombofilijas diagnostika parasti neietekmē TP konkrētās grūtniecības laikā;
- Izņēmums - trombofilija diagnosticēta sievietei ar VTE anamnēzē, kas bija saistīta ar pārejošu riska faktoru, kad pacientei bez trombofilijas nebūtu nepieciešama TP;
- Nepieciešams apsvērt trombofilijas diagnostiku, ja pārejošais provocējošais VTE riska faktors bija nenozīmīgs (piem., ceļojums >4h), bet ne tad, ja tas bijis nozīmīgs riska faktors (ķirurģiska iejaukšanās, trauma, kad pacientei bijusi ilgstoša imobilizācija);

- Sievietēm ar **antitrombīna deficītu** ir ļoti augsts atkārtota notikuma risks un var būt nepieciešamas augstākas MMH devas grūtniecības laikā.
 - o Vidējas devas MMH profilakse vai terapeitiskā MMH deva ir nepieciešama visas grūtniecības laikā un vismaz 6 nedēļas pēcdzemdību perioda laikā vai līdz paciente atsāk profilaksi ar varfarīnu.

11. Iepriekš pārciesta VTE - grūtniecības vadīšana

(dati ierobežoti; TP darbojas, lai novērstu VTE grūtniecības laikā)

Anamnēze un konsultācija

- Rūpīgi jāievāc anamnēze. Nepieciešamības gadījumā jānozīmē izmeklējumi gan pārmantotu, gan iegūtu trombofiliju diagnostikai, vēlams pirms grūtniecības iestāšanās;
- Iepriekšēju VTE diagnozi var pieņemt gadījumos, kad sieviete sniedz izsmeļošus anamnēzes datus un bija saņēmusi ilgstošu (> 6 nedēļās) antikoagulantu terapiju;
- Piedāvāriet sievietei grūtniecības plānošanas konsultāciju pirms grūtniecības iestāšanās un potenciālu TP plānu grūtniecības laikā. Ja grūtniecība iestājusies pirms sievietes saņem šāda veida konsultāciju, nekavējoties nosūtiet sievieti pie dzemdību speciālista vai hematologa.

- 12. Tromboprofilakse grūtniecības laikā

12.a Ļoti augsts risks

- Sieviete ar atkārtotu VTE, kas saistīta ar antifosfolipīdu sindromu (AFLS) vai antitrombīna deficītu (parasti šīs sievietes jau ilgstoši lieto orālos antikoagulantus).
- Grūtniecību vada multidisciplināra komanda – ginekologs, dzemdību speciālists un hematologs.
- TP jāveic ar augstas devas MMH antenatāli un 6 nedēļas ilgi pēcdzemdību periodā vai līdz atsāk varfarīna lietošanu pēc dzemdībām.

12.b. Augsts risks

Sievietes, kurām anamnēzē VTE, kas bija:

- Nprovocēta;
- Estrogēnu provocēta (estrogēnu saturoša kontracepcija vai grūtniecība);
- Saistīta ar kādu pārejošu riska faktoru, kas nav liela ķirurģiska operācija;
- Saistīta ar citiem, pastāvošiem riska faktoriem;
- TP ar MMH antenatāli un 6 nedēļas pēc dzemdībām.

12.c. Vidējs risks

- Sievietes, kurām anamnēzē VTE, ko izraisīja pārejošs lielais riska faktors, piemēram, liela operācija, un kurām nav citu riska faktoru;
- TP ar MMH 6 nedēļas pēc dzemdībām;
- TP ar MMH var tikt aizkavēta līdz 28 grūtniecības nedēļām tikai tādā gadījumā, ja nav citu riska faktoru. Ja novērojami papildu riska faktori, tad jāpiedāvā profilakse ar MMH;
- Cieša citu riska faktoru attīstības uzraudzība.

13. Trombofilijas testēšana

- Ir divas situācijas, kad nepieciešams veikt trombofilijas testēšanu sievietei, kurai bijusi VTE pirms grūtniecības iestāšanās vai agrīnā grūtniecības laikā:
 - o Sieviete ar VTE anamnēzē, kas nebija saistīta ar estrogēnu lietošanu, kuras cēlonis bija mazais riska faktors - trombofilijas testēšana ietekmēs turpmāko antenatālās aprūpes vadīšanu un pieņemtos lēmumus attiecībā uz TP veikšanu;

- Ja tiek diagnosticēts antifosfolipīdu sindroms (AFLS) vai antitrombīna deficīts, tas ietekmēs medikamentu TP devu grūtniecības laikā.
- Jāatceras par grūtniecības izraisītām pārmaiņām trombofīlijas testēšanas rezultātos. Grūtniecības laikā proteīna S līmenis samazinās, tādēļ proteīna S deficīts nav diagnosticējams grūtniecības laikā;
- Pirms veicat pārbaudi, konsultējiet sievieti par pozitīvu rezultātu ietekmi uz pacientu un viņas ģimenes locekļiem;
- Sieviete ar neprovocētu vai estrogēnu lietošanas izraisītu VTE jāapsver TP. Iedzimtas trombofīlijas testēšana ir apsverama.

14. Asimptomātiska pārmantota (iedzimta) trombofīlija

- Atklāta skrīninga ietvaros pēc pārmantotas trombofīlijas diagnostikas kādam no ģimenes locekļiem;
- Ģimenes anamnēze - trombofīlijas skarto radnieku skaits, vecums, kurā attīstījās tromboze, kā arī papildu riska faktoru klātbūtne vai trūkums;
- Trombofīlijas rezultāti jāizvērtē kombinācijā ar ģimenes anamnēzi un citiem klīniskajiem riska faktoriem, piemēram, pieaugošu vecumu, aptaukošanos vai imobilizāciju.

14.a V Leidena faktora un protrombīna gēna G20210A variants

- Biežākās pārmantotās trombofīlijas Lielbritānijā (attiecīgi 3 - 5% un 1% no populācijas);
- Heterozigotām nēsātājām ir 5 reizes lielāks VTE risks. Attiecīgi VTE sastopamības biežums grūtniecības laikā gēna nēsātājām ir 1/1000, radot absolūto risku <1%. TP ieguvums šajā gadījumā ir ierobežots;
- Absolūtais risks var būt augstāks sievietēm ar VTE ģimenes anamnēzē un trombofīlisku genotipu;
- VTE incidence grūtniecības laikā heterozigotu V Leidena faktora nēsātāju vidū, ja ir vismaz viens simptomātisks pirmās pakāpes radnieks, ir 2%; risks grūtniecības laikā ir 0,4% un pēcdzemdību periodā - 1,7%. Līdzīga ir VTE incidence protrombīna gēna G20210A varianta gadījumā: 0,5% grūtniecības laikā un 1,9% pēcdzemdību periodā;
- Ja sievietei ir vienlaikus gan V Leidena faktora, gan protrombīna gēna G20210A varianta nēsātāja, tad VTE risks ir augstāks, absolūtais risks - aptuveni 4%.
- V Leidena faktora vai protrombīna gēna G20210A varianta homozigotiskām sievietēm ir daudz lielāks ar grūtniecību saistīts VTE attīstības risks - 9 līdz 16%.

Antitrombīna, proteīna C, proteīna S deficīts un MTHFR gēns

- Asimptomātiskām sievietēm ar proteīna C vai S deficītu ir vidēji palielināts ar grūtniecību saistīts VTE attīstības risks. Lielākā daļa VTE gadījumu notiek pēcdzemdību periodā;
- Risks, kas saistīts ar antitrombīna deficītu, atšķiras atkarībā no apakštipa, bet tas var būt pat par 15-50% lielāks nekā citu trombofīliju gadījumos. Latvijā antitrombīna deficīta apakštipus noteikt nevar.

14.b Grūtniecības vadīšana

- Riska pakāpi nosaka trombofīlijas riska profils, ģimenes anamnēze un citu riska faktoru klātbūtne;

- Sievietes bez citiem riska faktoriem var tikt rūpīgi novērotas, bet ir jāapsver profilakse ar MMH vismaz 7 dienas pēc dzemdībām;
- Izņēmums - sievietes ar antitrombīna deficītu vai vienlaicīgu vairāku trombofīlijas defektu klātbūtne (homozigots V Leiden faktora genotips, homozigots protrombīna gēna G20210A variants) vai tās sievietes, kurām ir papildu riska faktori. Šajos gadījumos jāvēršas pēc eksperta padoma (hematologa, ģenētika, pieredzējuša ginekologa, dzemdību speciālista Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcā) un jāapsver TP antenatālās aprūpes periodā;

Ja pastāvīgu riska faktoru dēļ tiek veikta antenatāla TP, tā jāturpina vēl 6 nedēļas pēc dzemdībām.

Antitrombīna deficīts

- Asimptomātiskām sievietēm var būt nepieciešama vidēja heparīna deva. Heparīni var būt mazāk efektīvi antitrombīna deficīta gadījumā, jo to iedarbība ir antitrombīna - atkarīga. Šādā gadījumā ir lietderīgi kontrolēt anti-Xa līmeni - mērķa anti-Xa līmenis 4 stundas pēc heparīna injekcijas ir 0,35-0,5 U / ml;
- Dažādi antitrombīna deficīta apakštīpi ir saistīti ar atšķirīgu VTE attīstības risku, tādēļ nepieciešams vērsties pie speciālista;
- Ārstēšana jāuzsāk jau grūtniecības sākumā un jāturpina 6 nedēļas pēc dzemdībām.

15. Iegūta trombofīlija jeb antifosfolipīdu sindroms (AFLS)

15.a AFLS - definīcija

AFLS - lupus antikoagulanta (LAK) un/ vai antikardiolipīna antivielu (AKA), un/ vai β2 glikoproteīna I antivielu klātbūtne vidējā vai augstā titrā divos mērījumos ar 12 nedēļu intervālu, kas saistīts ar:

- Venozo vai arteriālo trombozi anamnēzē vai
- Nelabvēlīgu grūtniecības iznākumu:
 - ≥ 3 neskaidru iemeslu spontāni aborti līdz 10. grūtniecības nedēļai;
 - Augļa bojāeja pēc 10 grūtniecības nedēļām;
 - Priekšlaicīgas dzemdības (<35 grūtniecības nedēļas) smagas intrauterīnas augļa augšanas aiztures vai preeklampsijas dēļ.

15.b Sievietes ar AFLS un VTE anamnēzē

- Grūtniecības vadīšana kopā ar hematologu un/vai reimatologu;
- Antifosfolipīdu antivielas (AFLA) un LAK ir saistīts ar paaugstinātu risku atkārtotām trombozēm. Šī pacientu grupa pēc pirmā trombotiskā notikuma vistīcāmāk būs uzsākušas ilgtermiņa terapiju ar varfarīnu;
- Aspirīns mazās devās visām sievietēm;
- Nepieciešama antenatāla un postnatāla TP ar MMH. Postnatālā TP ilgst 6 nedēļas;
- Sievietēm, kuras lieto varfarīnu, pirms sestās grūtniecības nedēļas jāpāriet uz TP ar MMH;
- Sievietēm, kuras nelieto varfarīnu - uzsāk MMH pirmajā trimestrī, maksimāli ātri pēc grūtniecības diagnosticēšanas;
- Sievietēm ar vienu VTE notikumu anamnēzē bieži tiek izmantota augsta profilaktiskā MMH deva (2x/d.);
- Sievietēm ar atkārtotām VTE epizodēm anamnēzē bieži lieto MMH vidējā devā, t.i., 75% no terapeitiskās MMH devas;
- Pēc dzemdībām jāturpina TP ar atbilstošu MMH devu, līdz tiek atjaunota ilgstoša orāla antikoagulācija vai vismaz 6 nedēļas, ja nav nepieciešama ilgstoša terapija.

15.c. AFLS/antifosfolipīdu antivielas (AFLA) un dzemdnieciskais notikums anamnēzē

- Izolēta AFLA klātbūtne, kaut persistējoša, bez AFLS ar grūtniecības pārtraukšanos vai trombotiskiem notikumiem netiek uzskatīta par AFLS. Šādā gadījumā sievietēm nav nepieciešama antenatāla TP ar MMH.
- AFLS (atkārtoti spontāni aborti vai augļa bojāeja) bez VTE (AFLS ar dzemdnieciskiem notikumiem) - pēcdzemdību VTE attīstības risks šīm sievietēm nav skaidrs, bet, iespējams, ir mazs. Jānodrošina pēcdzemdību TP 6 nedēļu garumā.
- Sievietēm ar persistējošu LAK vai augstu AFLA titru bez VTE anamnēzē vai bez atkārtotiem spontāniem abortiem/ augļa bojāejas (bez AFLS) - VTE risks ir zems. Ja nav papildu riska faktoru, ir pamatota MMH ievade profilaktiskā devā 7 dienas pēc dzemdībām.
- Sievietes ar persistējošām AFLA bez VTE anamnēzē un bez citiem riska faktoriem vai augļa indikācijām MMH lietošanai – rūpīga antenatāla novērošana, apsverama TP ar MMH 7 dienas pēc dzemdībām.

16. Tromboprofilakse dzemdībās un reģionālā analgēzija

16.a. Dzemdību plānošana un vadīšana

- Lai būtu iespējams nodrošināt reģionālo analgēziju vai anestēziju, sievietei tiek rekomendēts pārtraukt MMH ievadi, sākoties dzemdību darbībai vai pirms plānotās dzemdību atrisināšanas.
- Rekomendē pārtraukt antenatāli lietotos MMH, sākoties asiņošanai no maksts vai dzemdību darbībai, vai pirms plānotām dzemdībām. Atkārtoti VTE risku izvērtē stacionārā.
- Pacientēm, kuras lieto nefracionētos heparīnus (NFH) vai MMH un kurām veikta ķeizargrieziena operācija, ir paaugstināts brūces hematomas risks (2%).
- Sieviete, kura saņem MMH augstā profilaktiskā vai terapeitiskā devā, grūtniecība varētu būt atrisināma, veicot dzemdību darbības indukciju, lai varētu laikus atcelt TP.
- Dienu pirms paredzamās dzemdību indukcijas samazina MMH devu līdz profilaktiskai. Ja iespējams, MMH ievada šādā devā arī dzemdību laikā.
- Ja plānota ķeizargrieziena operācija, tad iepriekšējā dienā MMH jāsaņem profilaktiskā devā. Operācijas dienā MMH nelieto un ķeizargriezieni plāno no rīta.
- MMH ievadi profilaktiskā devā var atsākt 4 stundas pēc operācijas vai 4 stundas pēc epidurālā katetra izņemšanas.

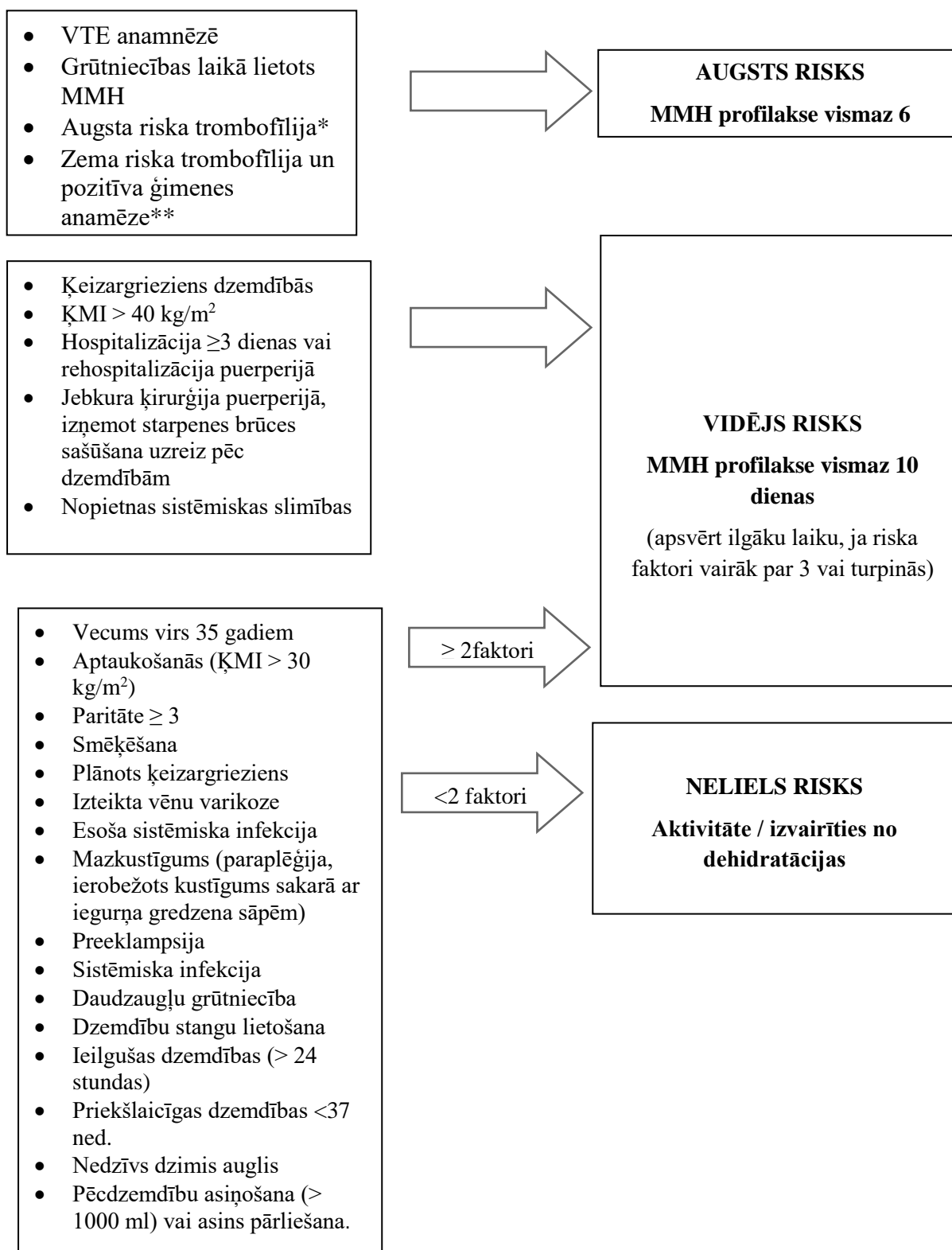
16.b. Reģionālā analgēzija

- Epidurālo analgēziju vai anestēziju var veikt tikai pēc saskaņošanas ar pieredzējušu anesteziologu.
- Lai samazinātu epidurālas hematomas risku:
 - Neizmantojot reģionālās analgēzijas manipulācijas vismaz 12 stundas pēc pēdējās profilaktiskās MMH devas
 - Neizmantojot reģionālās analgēzijas manipulācijas vismaz 24 stundas pēc pēdējās terapeitiskās MMH devas
 - Nelietojot MMH 4 stundas pēc spinālās anestēzijas vai epidurālā katetra izņemšanas.
 - Neizņemot epidurālo katetru 12 stundas pēc pēdējās injekcijas.

- Ja MMH lietošanas dēļ reģionālās analģēzijas/ anestēzijas tehnikas nav iespējamās, tad apsverami alternatīvi analģēzijas veidi, kā pacientes kontrolētā analģēzija ar intrvenožu īsas darbības opioīdu nepārtrauktu infūziju un papildu bolus devu ievadi.
- Sievietēm ar augstu risku hemorāģiskām komplikācijām, piemēram, smaga asiņošana antenatālajā periodā, koagulopātija, progresējoša brūces hematoma, iespējama intraabdomināla asiņošana, pēcdzemdību asiņošana, labāk pielietojams NFH vai kompresijas zeķes.
- Ja sievietei, kura lieto MMH, attīstās hemorāģiskas komplikācijas, tad jāpārtrauc medikamenta ievade un jāvēršas pēc hematologa vai anesteziologa padoma.
- Palielināts asins zudums (>1 litrs) un hemotransfūzija ir VTE riska faktori, tādēļ jāapsver TP vai tā jāatsāk, līdzko asiņošanas risks ir samazināts.

17. Pēcdzemdību periods

17.a VTE riska novērtējums un taktika pēc dzemdībām



*Antitrombīna deficīts

**Heterozigots V Leidena faktors vai protrombīna G20210A mutācija

17. b Tromboprofilakse pēc dzemdībām

Pēc dzemdībām jāveic atkārtots VTE riska izvērtējums.

- Grūtniecības radītās protrombotiskās pārmaiņas saglabājas vairākas nedēļas pēc dzemdībām. Augstākais VTE risks ir agrīnā pēcdzemdību periodā un tuvākās nedēļas pēc dzemdībām. Kopumā paaugstināts risks saglabājas 6 nedēļas pēc dzemdībām, lai gan 5. un 6. pēcdzemdību nedēļā aprakstīto gadījumu daudzums ir salīdzinoši mazāks;
- Sievietēm ar vidēju VTE risku lielākais tās attīstības risks pastāv pirmajā nedēļā pēc dzemdībām, tādēļ TP tiek ieteikta vismaz 7 dienas;
- Sieviete ar papildu riska faktoriem, kas persistē, pieskaitāma augstai VTE attīstības riska grupai, un TP būtu jāpagarina līdz 6 nedēļām;
- Pirmo TP devu pēcdzemdību periodā nodrošina pēc iespējas agrīnāk, pārliedzinoties, ka nav pēcdzemdību asiņošanas. Ja dzemdību laikā pielietota reģionālā analgēzija, tad MMH var nozīmēt 4 stundas pēc epidurālā katetra izņemšanas;
- Ja epidurālais katetrs pēc dzemdībām netiek izņemts un tiek izmantots pēcdzemdību analgēzijai, tad to var izņemt 12 stundas pēc pēdējās MMH devas un 4 stundas pirms nākošās MMH devas.
- MMH tiek uzskatīti par adekvātu pēcdzemdību TP līdzekli, taču, ja sieviete saņēmusi ilgtermiņa antikoagulāciju ar varfarīnu, to var atsākt, kad ir zems pēcdzemdību asiņošanas risks - parasti 5. - 7. diena pēc dzemdībām;
- Gan MMH, gan varfarīns ir droši lietojami, zīdot jaundzimušo/ zīdaini;
- MMH ir droši un viegli lietojami. Tiem ir priekšroka, jo nav nepieciešama regulāra laboratoriskā kontrole. Tās sievietes, kuras saņēmušas MMH antenatālajā periodā (un 6 nedēļas pēc dzemdībām) vai tās, kurām TP ir paredzēta 7 dienas pēc dzemdībām, MMH ir izvēles medikaments;
- Lietojot varfarīnu, nepieciešama pacientes monitorēšana un regulāras speciālista klīnikas vizītes. Lietojot varfarīnu, ir augstāks pēcdzemdību asiņošanas un starpenes hematomas attīstības risks, salīdzinot ar MMH. Varfarīns nav piemērots tām sievietēm, kurām paredzēta TP 7 dienas pēc dzemdībām. Tomēr tas ir piemērots tām sievietēm, kuras lietojušas varfarīnu pirmsdzemdību periodā;
- Vēlams attālināt pāreju no MMH lietošanas uz varfarīna lietošanu vismaz 5-7 dienas pēc dzemdībām, lai mazinātu hemorāģisku komplikāciju risku pārejas brīdī, kad paciente saņems gan MMH, gan varfarīnu.

18. Tromboprofilakses līdzekļi

18.a. Veselai sievietei

- Kustības, agrīna mobilizācija, ja ierobežotas mobilitātes periods;
- Pietiekoša hidratācija

18.b Graduālās kompresijas zeķes

- Kohreina pārskatā kompresijas zeķu pielietošana dziļo vēnu trombozes (DzVT) profilaksei ne-grūtnieču populācijā hospitalizētām pacientēm - DzVT incidences samazināšanās (OR 0,36) terapijas grupā;

- Sievietēm pēc simptomātiskas DzVT - rekomendēt kompresijas zeķes ar potīšu spiediena gradientu 30 - 40 mmHg 2 gadus, lai novērstu posttrombotiskā sindroma attīstību (un jāturpina vēl ilgāk, ja novēro posttrombotiskos simptomus);
- Kompresijas zeķes galvenokārt tiek izmantotas pacientēm ar augstu asiņošanas risku (kuras nevar ievērot vai kurām ir kontrindicēta farmakoloģiskā TP) un kā papildinājums antikoagulantu TP gadījumos, kad ir pierādīts efekts šādai profilaktiskai kombinācijai (pacientes, kurām bijusi ķirurģiska iejaukšanās);
- Piedāvāt kompresijas zeķu lietošanu grūtniecības laikā un pēcdzemdību periodā pacientēm, kuras:
 - ir hospitalizētas un kurām ir kontrindicēti MMH;
 - ir hospitalizētas pēc ķeizargrieziena (kombinācijā ar MMH) un tiek pieskaitītas augsta riska VTE attīstības grupai (VTE anamnēzē, >3 riska faktori);
 - Ambulatori - pacientēm ar VTE anamnēzē (parasti kombinācijā ar MMH);
 - Ceļošana >4h.
- Grūtniecēm DzVT skar galvenokārt iliofemorālās vēnas, savukārt sievietēm bez grūtniecības galvenokārt skartas apakšstilbu vēnas. Lai gan NICE vadlīnijas paredz, ka pacientēm, kurām plānota ķirurģiska iejaukšanās, VTE profilaksei ir nepieciešamas garās kompresijas zeķes, citos pētījumos, kas nav ar grūtniecību saistīti, novērots, ka pusgarās kompresijas zeķes efektivitātes ziņā ir līdzvērtīgas garajām kompresijas zeķēm, taču pusgaro zeķu lietošana veicina pacienšu līdzestību. Uzskata, ka grūtniecēm, kurām paredzēta ķirurģiska iejaukšanās, labāk lietot garās kompresijas zeķes. Gadījumā, ja tās nav pietiekoši pieguļošas un mazina pacientes līdzestību, var lietot arī pusgarās kompresijas zeķes.

18.c Mazmolekulārie heparīni (MMH)

- MMH ir pirmās izvēles medikaments VTE profilaksei antenatālajā periodā. MMH ir tikpat efektīvi, bet drošāki, salīdzinot ar NFH.
- Salīdzinot ar varfarīnu, MMH lietošanas laikā nav nepieciešams monitorēt *international normalised ratio* - INR. MMH ir pirmās izvēles medikaments kā grūtniecības laikā, tā pēcdzemdību periodā.
- Heparīna inducētas trombocitopēnijas risks ir zems. Nepieciešams monitorēt trombocītu skaitu tikai tad, ja sieviete kādreiz lietojusi NFH. Ilgstoša NFH lietošana grūtniecības laikā var veicināt osteoporozes un patoloģisku kaulu lūzumu risku. Lietojot MMH, to risks ir zems. Osteoporotisku lūzumu risks ir 0,04% un alerģisku ādas reakciju risks ir 1,8%.
- Nozīmīgu asiņošanu, kas galvenokārt saistīta ar dzemdnieciskiem cēloņiem, novēro 2% gadījumu, bet pacientēm, kuras nelieto MMH, asiņošanu novēro 0,7% gadījumu.
- Medikamenta deva ir svara atkarīga. Devas aprēķināšanā jāņem vērā tas svars, ar kādu grūtniece stājusies grūtniecības uzskaitē.
- Sievietēm ar lielāku svaru nepieciešams nozīmēt MMH lielākā devā, jo pastāv PATE attīstības risks, lietojot MMH standarta devā. Sievietēm, kuru svars >90kg, var nozīmēt MMH profilaktiskā devā 2x/dienā.
- Monitorēt anti-Xa līmeni nav nepieciešams, ja pacientei ir neizmainīta nieru funkcija. Pacientēm ar kreatinīna klīrensu <30ml/min enoksaparīns un dalteparīns jālieto mazākā devā. Tinzaparīna deva jāsamazina, ja kreatinīna klīrenss <20ml/min.
- Sievietēm, kuras lieto orālos antikoagulantus ilgstoši, varētu būt nepieciešama augstāka profilaktiskā vai pat terapeitiskā MMH deva.

- Augsta/ vidēji augsta profilaktiskā MMH deva – 0,5 mg/kg/1x/d. enoksaparīna vai 5000 SV dalteparīna 2x/d., vai 4500 DV tinzaparīna 2x/d.
- Terapeitiskā MMH deva - 1mg/kg enoksaparīns 2x/d. vai 100 SV/kg dalteparīna 2x/d., vai 175 SV/kg tinzaparīna 1x/d.
- Ja pacientei ir antitrombīna deficīts, nepieciešama augstāka MMH deva, ko pielāgo, balstoties uz anti-Xa līmeņa noteikšanas rezultātiem. Deva ir sveram pielāgota - 75% vai 100% no terapeitiskās devas.

18.d Kontrindikācijas MMH

- Kontrindikācijas MMH lietošanai ir tām sievietēm, kurām ir paaugstināts asiņošanas risks (hemofilija, fon Villebranda slimība, iegūta koagulopātija):
- sieviete ar aktīvu asiņošanu grūtniecības laikā vai pēcdzemdību periodā;
- sieviete ar palielinātu risku masīvai asiņošanai (placentas priekšguļa);
- sieviete ar hemorāģisku diatēzi, piem., fon Villebranda slimība, hemofilija vai iegūta koagulopātija;
- sieviete ar trombocitopēniju ($<75 \cdot 10^9/L$);
- akūts hemorāģisks vai išēmisks insults pēdējo 4 nedēļu laikā;
- smaga nieru slimība (GFĀ $<30 \text{ml/min/1,73m}^2$);
- smaga aknu slimība (protrombīna laiks virs normāla vai zināma vēnu varikoze);
- nekontrolēta hipertensija (SAS $>200 \text{ mmHg}$ vai DAS $>120 \text{ mHg}$).

18.e Fondaparīnukss

- Tas ir sintētisks pentasaharīds, kam piemīt antikoagulanta funkcija, inhibējot Xa faktoru caur antitrombīna ceļu. Lielbritānijā to lieto VTE profilaksē un terapijā sievietēm, kurām nav grūtniecības. Tam ir līdzīgs efekts kā MMH;
- Limitēta pieredze par tā lietošanu grūtniecības laikā, taču to var apsvērt, ja ir alerģija vai nevēlamas blakusparādības (trombocitopēnija), lietojot MMH. Deva ir 7,5 mg dienā sievietei ar normālu ķermeņa masas indeksu;
- Rezerves preparāts.

Orālie trombīna inhibitori un Xa faktora inhibitori

- Šai grupai pieder dabigatrāns, apiksabāns, endoksabāns, rivaroksabāns. Tie ir pieejami VTE profilaksei pēc ortopēdiskas ķirurģiskas iejaukšanās, taču tos nav atļauts lietot grūtniecības laikā. Attiecīgi - grūtniecēm VTE profilaksei tos nepielieto.

18.f Varfarīns

- Tā lietošanu apsver sievietēm, kurām heparīns varētu nebūt efektīvs, tas ir, sievietēm ar mehāniskajiem sirds vārstuļiem;
- Varfarīns šķērso placentāro barjeru un ir asociēts ar iedzimtu anomāliju risku - 5% augļu, kuri bijuši pakļauti varfarīna iedarbībai no 6. līdz 12. grūtniecības nedēļai, novēro varfarīna embriopātiju. Varfarīna embriopātijas incidence ir devas atkarīga. Augstāka incidence vērojama starp sievietēm, kuras uzņem $>5 \text{mg/}$ dienā;
- Citas iespējamās komplikācijas ir spontāns aborts, nedzīvi dzimis jaundzimušais, neiroloģiskas problēmas, augļa un mātes asiņošana;
- Varfarīns ir drošs medikaments mātēm, kuras zīda bērnu ar krūti.

Zemas devas aspirīns

Nav pētījumu par aspirīna TP efektivitāti grūtniecības laikā.

18.g Nefrakcionētais heparīns

- Iespējams nozīmēt dzemdību laikā sievietēm, kurām ir ļoti augsts VTE risks vai kurām ir palielināts asiņošanas risks, īpaši tādēļ, ka tā efekts vieglāk novēršams, pielietojot protamīna sulfātu;
- Salīdzinot ar MMH, reģionālā analgēzija iespējama 4 stundu laikā (MMH 12 stundas) pēc pēdējās devas;
- NFH lietošanas gadījumā ir mazāks risks neiraksiālām hematomām, taču pastāv lielāks risks heparīna inducētai trombocitopēnijai;
- Ja sieviete, kura terapijā pielieto MMH, ir pārtraukusi to lietošanu >24 stundas, bet dzemdību darbība nav attīstījusies, turklāt rodas šaubas, vai drīkst atlikt MMH ievadi arī turpmāk, sievietei var ievadīt 5000 SV NFH (profilaktiska deva) un, ja nepieciešams, atkārtoti to ievadīt pēc 12 stundām, līdz tiek atsākta MMH ievadīšana pēcdzemdību periodā.

18.h MMH dozēšana DzVT profilaksei

Svars	Enoksaparīns (mg)	Dalteparīns (SV)	Tinzaparīns (SV)
< 50 kg	20	2500	3500
50–90 kg	40	5000	4500
91–130 kg	60	7500	7000
131–170 kg	80	10000	9000
> 170 kg	0,6 mg /kg / d	75 SV / kg / d	75 SV / kg / d

Saīsinājumi

AFLA - antifosfolipīdu antivielas

AFLS - antifosfolipīdu sindroms

AKA - antikardiolipīnu antivielas

DzVT - dziļo vēnu tromboze

LAK - lupus antikoagulants

MMH - mazmolekulārie heparīni

NFH - nefrakcionētais heparīns

PATE - plaušu artērijas trombembolija

TP - tromboprofilakse

VTE - venozā trombembolija

Algoritma lietotāji:

Ginekologi, dzemdību speciālisti

Vecmātes

Ģimenes ārsti

Anesteziologi, reanimatplogi

Hematologi

Flebologi

Pakalpojuma apmaksā

Visus pakalpojumus apmaksā NVD

Vēres:

1. Dziļo Vēnu Tromboze. Diagnostika, profilakse un ārstēšana. 2012.gads.
Pieejamas Latvijas Fleboloģijas biedrības mājas lapā
<http://www.lfb.lv/vadlinijas.html>
2. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium (Green top guideline Nr 37a, 2015)
3. Thromboembolic disease in pregnancy and puerperium: acute management (Green top guideline Nr 37b, 2015)
4. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism, European Heart Journal (2014) 35, 3033–3080.
5. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. European Heart Journal (2018) 39, 3165–3241