

Algoritms: Dziļo vēnu tromboze (DzVT) / Plaušu artēriju trombembolija (PATE): diagnostika, taktika
Saīsinājumi

APTL - aktivētais parciālais tromboplastīna laiks

DT PA - datortomogrāfija ar plaušu angiogrāfiju

DSS - duplexsonoskopija

DzVT - dziļo vēnu tromboze

INR - *international normalised ratio*

MMH - mazmolekulārie heparīni

NFH - nefrakcionētais heparīns

PATE - plaušu artērijas trombembolija

PL - protrombīna laiks

Rtg - Rentgens

Tr - trombocīti

VTE - venoza trombembolija

V/P - ventilācija/ perfūzija

Algoritma lietotāji

Ginekologi, dzemdību speciālisti

Vecmātes

Ģimenes ārsti

Anesteziologi, reanimatologi

NMPD speciālisti

Flebologi

Pakalpojumu apmaksas nosacījumi: visus pakalpojumus grūtniecēm apmaksā NVD

Vēres:

1. Dziļo Vēnu Tromboze. Diagnostika, profilakse un ārstēšana. 2012.gads. Pieejamas Latvijas Flebologijas 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

1. DzVTdiagnostika – klīniskas aizdomas

- Subjektīvs DzVT, PATE klīniskais izvērtējums grūtniecības laikā ir neprecīzs. Nelielai daļai sieviešu ar klīniskām aizdomām par venozu trombemboliju (VTE) diagnoze tiek apstiprināta, izmantojot objektīvos izmeklējumus;
- Pirmais solis ir identificēt VTE riska faktorus;
- Jānovērtē simptomi un izpausmes - sāpes kājā, tūska, kas parasti ir vienpusēja, sāpes vēdera lejasdaļā;
- Aizdomas par *V. iliaca* trombozi - muguras sāpes, visas ekstremitātes tūska, subfebrilitāte;
- Elpas trūkums, sāpes krūtīs, asins spļaušana, kolapss – PATE pazīmes.
- Pēc iespējas ātri jāveic objektīvie testi un jāuzsāk terapija ar mazmolekulārajiem heparīniem (MMH) līdz diagnozes izslēgšanas brīdim, ja vien terapijas metode nav absolūti kontrindicēta;
- Multidisciplināra komanda - dzemdību speciālists, anesteziologs, hematologs, radiologs, flebologs vai asinsvadu ķirurgs.

2. DzVT - izmeklējumi

- Duplekssonoskopija (DSS) ir primārais diagnostiskais tests:
 - o Neapstiprina DzVT diagnozi;
 - o Negatīva DSS atradne un augsts klīniskās ticamības līmenis - antikoagulantu terapija, atkārtoti DSS pēc 1 nedēļas vai izmanto citu diagnostisko testu. Ja tas atkārtoti negatīvs - pārtrauc antikoagulantu terapiju;
 - o Negatīva DSS un zems klīniskās ticamības līmenis - pārtrauc antikoagulantu terapiju.
- *V. iliaca* tromboze - apsver magnētiskās rezonanses venogrāfiju vai konvencionālo venogrāfiju ar kontrastvielu.

4. Akūta PATE izmeklējumi

- Krūškurvja rentgenogramma (rtg) - atelektāze, izsvīdums, fokāli aizēnojumi vai plaušu tūska. Aptuveni 50% objektīvi pierādītu PATE gadījumu rtg aina ir bez patoloģiskas atradnes. Apstarojums auglim, veicot krūškurvja rtg, jebkurā grūtniecības trimestrī ir niecīgs. Krūškurvja rtg atradne var norādīt uz citām plaušu slimībām, kā pneimonija, pneimotorakss, plaušu daivas kolapss.
- Ja rtg ar patoloģisku atradni un ir augsts klīniskās ticamības līmenis - jāveic datortomogrāfija ar plaušu angiogrāfiju (DTPA);
- Ja rtg atradne ir bez patoloģijas - jāveic bilaterāla DSS kāju asinsvadiem;
- DzVT diagnoze var netieši liecināt par PATE, turklāt antikoagulantu terapija jāuzsāk gan DzVT, gan PATE gadījumā, tādēļ tālāki izmeklējumi nav nepieciešami. Tādējādi varētu tikt samazināta arī apstarojuma deva gan mātei, gan auglim;
- Ja gan krūškurvja rtg, gan DSS ir bez patoloģiskas atradnes, tad jāveic vai nu ventilācijas/ perfūzijas (V/P) scintigrāfija vai DTAP.

4a. Ventilācijas - perfūzijas (V/P) plaušu scintigrāfija (ja pieejams)

- V/P plaušu scintigrāfijas ventilācijas komponenti grūtniecēm var nepielietot, tā samazinot radioaktīvā starojuma devu auglim (jebkurā gadījumā risks ir neliels un nav asociēts ar paaugstinātu komplikāciju risku), īpaši, ja rtg izmaiņas nevēro;
- Tai ir augsta negatīvās paredzes vērtība, un tā rada mazāku radioaktīvā starojuma devu grūtnieces krūšu audiem. Jāapsver plaušu audu scintigrāfija kā pirmās izvēles metode sievietēm, kurām ģimenes anamnēzē ir krūšu vēzis vai sievietei jau ir veikta datortomogrāfija krūškurvim.

4c. Radioloģisko izmeklējumu risks

V/P plaušu scintigrāfija mazliet palielina risku ļaundabīgu audzēju attīstībai bērnībā, salīdzinot ar DTPA, taču rada mazāku risku mātes krūts vēža attīstībai;

Pirms konkrētās attēldiagnostikas metodes nepieciešama pacientes informētā piekrišana;

Veic vai nu citus, vai atkārtotus testus, ja V/P plaušu scintigrāfija vai DTPA un DSS ir neizmainīta, bet ir augsts PATE klīniskās ticamības līmenis;

Jāturpina antikoagulantu terapija līdz brīdim, kad PATE tiek izslēgta.

- DTPA ir augstākā ekspozīcija radiācijai (vismaz 0,5 mSV auglim un 5 - 30 mSV mātei).

3. D-dimēri

- **Netiek izmantoti akūtas VTE diagnostikā grūtniecības laikā;**
- D-dimēri grūtniecības laikā var būt paaugstinātā līmenī koagulācijas sistēmas fizioloģisku pārmaiņu dēļ;
- D-dimēru līmenis var būt paaugstināts, ja ir pavadoša saslimšana, piemēram, preeklampsija;
- Pozitīvs D-dimēru tests nenozīmē, ka pacientei ir VTE. Tomēr zems D-dimēru līmenis grūtniecības laikā norāda uz to, ka pacientei nav VTE.

4b. Datortomogrāfija ar plaušu angiogrāfiju (DTPA)

- DTPA ir pirmās izvēles metode ne-masīvas PATE gadījumā sievietei, kura nav grūtniece. Tikai 5% gadījumu novēro izmainītus izmeklējuma rezultātus.

DTPA priekšrocības, salīdzinot ar V/P plaušu scintigrāfiju:

- Augstāka sensitivitāte un specifitāte (sievietēm, kuras nav grūtnieces);
- Zemāka radiācijas deva auglim - DTPA ir vidēji par 10% mazāka radiācijas deva. Fatāla un ļaundabīga audzēja risks līdz 15 gadu vecumam ir <1/1 000 000 pēc ekspozīcijas radiācijai *in utero*, veicot DTPA, bet risks ļaundabīga audzēja attīstībai līdz 15 gadu vecumam, ja bijusi ekspozīcija V/P scintigrāfijai *in utero* - 1/280 000;
- Iespējams diagnosticēt citas patoloģijas, piemēram, aortas dissekciju.

DTPA mīnusi, salīdzinot ar V/P plaušu scintigrāfiju:

- Relatīvi augsta radioaktīvā starojuma deva (20 mGy) mātes krūškurvim un krūšu audiem - palielināts krūts vēža attīstības risks (13,6%) dzīves laikā. Šāds risks ir augsts, īpaši sievietēm, kurām nav grūtniecības;
- Var neidentificēt mazu, perifēru PATE;
- DTPA drošumu apšaubīt liek joda kontrastvielas pielietošana - joda kontrastviela var radīt traucējumus augļa vai jaundzimušā vairogdziedzera funkcijā. Jodēta kontrastviela var tikt pielietota grūtniecēm, kad ir svarīga radioloģiskā izmeklēšana, bet tādā gadījumā ir jāizvērtē jaundzimušā vairogdziedzera funkciju.

5. Apstiprināta PATE grūtniecības laikā - terapeitiska antikoagulācija

5a. Izmeklējumi pirms antikoagulantu terapijas uzsākšanas:

Primārie testi

- **Pilna asins aina, koagulogramma (aktīvetais parciālais tromboplastīna laiks (APTL), protrombīna laiks (PL), fibrinogēns, antitrombīns III), urea, kreatinīns, glomerulārās filtrācijas ātrums, elektrolīti, aknu funkcionālie testi.** Antikoagulantu metabolismu var ietekmēt nieru un aknu funkciju, tādēļ nepieciešama noteikt aknu un nieru funkcijas pirms terapijas uzsākšanas.

5b. Trombofīlijas skrīnings

- Rutīnveidā pirms terapijas uzsākšanas nav nepieciešams veikt trombofīlijas skrīningu. Trombofīlijas skrīninga rezultāti neietekmēs neatliekamo VTE terapijas taktiku, taču tas var ietekmēt antikoagulantu lietošanas ilgumu un intensitāti;
- Grūtniecības laikā iedzimtu trombofīliju var diagnosticēt tikai veicot ģenētiskos DNS noteikšanas testus;
- Ja tiek veikts trombofīlijas skrīnings, jāņem vērā grūtniecības ietekme uz koagulācijas sistēmu:
 - o Proteīna S līmenis grūtniecības laikā samazinās;
 - o Aktivētā proteīna C rezistenci novēro aptuveni 40% grūtniecību;
 - o Antitrombīna līmenis var būt samazināts, ja ir liels trombs;
 - o Ja ir nefrotiskais sindroms vai preeklampsija, antitrombīna līmenis ir samazināts;
 - o Aknu slimību gadījumā proteīna S un proteīna C līmenis ir samazināts.
- Trombofīlijas skrīninga rezultātus var izvērtēt hematologs.

5c. Antikoagulantu terapija – mazmolekulārie heparīni (MMH)

Drošība un efektivitāte

- Salīdzinot ar nefrakcionēto heparīnu (NFH), MMH ir efektīvāki, asociēti ar zemāku hematoloģisku komplikāciju risku un zemāku mirstību, gan sākotnējās DzVT, gan PATE ārstēšanas gadījumā;
- MMH nešķērso placentu;
- Risks atkārtotai VTE, ja MMH tiek lietoti terapeitiskā devā, ir 1,15%;
- Pacientēm, kurām attīstās heparīna inducēta trombocitopēnija vai kurām ir alerģija pret heparīnu, taču ir nepieciešama ilgstoša antikoagulantu terapija, terapijā pielieto heparinoīdu, danaparoīdu vai fondaparīnuksu.

Terapeitiskā MMH deva

- Ņemot vērā izmainīto dalteparīna un enoksaparīna farmakokinētiku grūtniecības laikā, jānozīmē divas devas antikoagulanta, devu pielāgojot ķermeņa masai, kas noteikta pirmajā vizītē, vai izmantojot pēdējo veikto mērījumu. Enoksaparīnu lieto 1 mg/kg 2x/d., dalteparīnu - 100 SV/kg 2x/d.;
- Terapijā var pielietot tinzaparīnu 175 SV/kg 1x/d., bet tā drošums un efektivitāte vēl nav pamatota, salīdzinot ar dalteparīnu un enoksaparīnu.

Balsta terapija

- Turpināt MMH terapeitiskā devā visu atlikušo grūtniecības laiku (2x/d.):
 - o MMH nav asociēti ar ievērojami paaugstinātu asiņošanas risku. Pastāv nozīmīgi VTE atkārtotāšanās riska faktori, ieskaitot ar grūtniecību saistītas pārmaiņas koagulācijas sistēmā, samazināts venozās asinsrites ātrums, kas tiks novēroti aptuveni 50% trombofīlijas pacienšu;
 - o Lielākā daļa DzVT gadījumu ir ileofemorāli, kam ir augstāks embolizācijas un atkārtotāšanās risks.
- Nav noteikts, vai MMH vai NFH deva var tikt samazināta līdz vidējai devai pēc sākotnējās pāris nedēļu garas terapeitiskas antikoagulācijas. Šāds modificēts dozēšanas režīms varētu būt noderīgs grūtniecēm ar paaugstinātu asiņošanas vai osteoporozes risku;
- Ambulatori jākontrolē un jāmonitorē piķa anti-Xa līmeni un trombocītu (Tr) skaitu, ja ir iespējams;
- Tām sievietēm, kurām ir augsts asiņošanas risks, bet ir svarīga ilgstoša terapija ar heparīnu, izmantojams intravenozi ievadāmais NFH tik ilgi, kamēr tiek novēroti asiņošanas riska faktori.
 - o Asiņošanas riska faktori: smaga asiņošana pirmsdzemdību periodā, koagulopātija, progresējoša brūces hematoma, aizdomas par intraabdominālu asiņošanu, pēcdzemdību asiņošana.
- Ja sievietei, kura lieto MMH, attīstās hemorāģiska rakstura traucējumi, ir jāpārtrauc terapija un jākonsultējas ar hematologu.

5d. Laboratoriskie izmeklējumi MMH terapijas laikā

Anti-Xa līmenis

Vēlamais antiviēlu līmenis ir svara atkarīgs. Pastāv šaubas par anti-Xa monitorēšanas precizitāti. Nav nepieciešams rutīnā noteikt piķa anti-Xa aktivitāti pacientēm, kuras lieto MMH terapeitiskā devā. To līmenis jānosaka tikai pacientēm, kurām ir vai nu ar samazinātu ķermeņa svaru (<50kg) vai paaugstinātu ķermeņa svaru (≥90kg), vai gadījumos, ja ir citi faktori, kas sarežģī klīnisko situāciju (nieru slimības, atkārtota VTE), radot papildu risku pacientei. Ja ir nepieciešams monitorēt antiviēlu līmeni, tad mērķa anti-Xa piķim jābūt sasniegtam 3h pēc injekcijas - aptuveni 0,5 - 1,2 SV/ml.

Trombocītu skaits

Rutīnā Tr skaitu nosaka, taču nav novērotas heparīna inducētas trombocitopēnijas radītas trombozes grūtniecības laikā, pielietojot MMH.

Tr skaits ir jāmonitorē, ja:

- Terapijā tiek izmantots NFH - Tr skaita kontrole ik pārdienas līdz 14. dienai vai līdz NFH ievade tiek pārtraukta;
- Paciente saņem MMH, taču ir zināms, ka iepriekš saņemts NFH;
- Pacientei anamnēzē bijusi NFH injekcija.

6. Mobilizācija un kompresijas terapija

- Sāpes un tūska DzVT skartajā kājā ir nenozīmīgi DzVT simptomi. Proksimālas DzVT gadījumā sāpes un tūska mazinās ātrāk, ja paciente tiek mobilizēta un lieto kompresijas zeķes, salīdzinot ar pacientēm, kuras atrodas miera stāvoklī un nelieto kompresijas zeķes. Agrīna mobilizācija un kompresijas zeķu lietošana var arī mazināt risku posttrombotiska sindroma attīstībai.
- **Sākotnējā rīcība DzVT gadījumā iekļauj:**
 - o **Kājas pacelšanu;**
 - o **Kompresijas zeķu lietošanu;**
 - o **Agrīnu mobilizāciju.**
- Agrīna mobilizācija un kompresijas terapija nepalielina PATE attīstības risku.
- Pusgarās kompresijas zeķes var ieteikt pacientēm, kurām nav tūska augšstilbu, ceļu locītavu rajonā.
- Pacientēm ar persistējošu kāju tūska pēc DzVT, iesakāmas II vai III klases nevis I klases kompresijas zeķes. Ir liela nozīme pareizai kompresijas zeķu izmēra piemeklēšanai, lai mazinātu diskomfortu un veicinātu venozo atteci. Gan pusgarās, gan garās II klases kompresijas zeķes ir jānovelk naktī. Zeķi rekomendē lietot tikai DzVT skartaiai kājai.

7. Embolektomija un v. cava inferior filtrs

- DzVT apdraud kājas audu dzīvotspēju, jo var radīt venozu gangrēnu - jātur piepacelta kāja, jālieto antikoagulanti, jāapsver ķirurģiska embolektomija vai trombolītiska terapija.
- Aizvien retāk pielieto pagaidu *V. cava inferior* filtra ievietošanu perinatālajā periodā. Šādu metodi apsver pacientēm:
 - o Kurām ir *V. iliaca* VTE, lai samazinātu PATE risku;
 - o Pacientēm ar pierādītu DzVT, kurām turpina attīstīties PATE, nesakatoties uz adekvātu antikoagulantu terapiju.
 - o Ir pierādīts, ka *V. cava inferior* filtrs, lietots grūtniecības laikā, dzemdību laikā samazina PATE attīstības risku. Ja VTE attīstās pirms dzemdībām, nepieciešams aizkavēt dzemdību darbības attīstību, lai būtu pēc iespējas ilgāks laiks terapeitiskai antikoagulācijai un nebūtu jāievieto *V. cava inferior* filtrs.
 - o *V.cava* filtra ievietošana ir saistīta ar paaugstinātu radiācijas devu auglim.

8. Terapeitiska antikoagulantu terapija dzemdību laikā

Rekomendē pacientei pārtraukt MMH injekcijas, kad ir sākušās vai pacientei šķiet, ka ir sākušās, dzemdības;

- Pirms plānotām dzemdībām MMH injekcijas pārtrauc 24h pirms dzemdībām (dzemdību indukcija vai ķeizargrieziņa operācija);
- Ja pacientei sākas spontānas dzemdības, bet paciente saņem terapeitisku MMH devu - monitorē APTL. Ja tas ir ievērojami pagarināts un drīz gaidāms dzemdību atrisinājums, tad var ievadīt protamīna sulfātu, lai samazinātu asiņošanas risku;
- Pārtrauc NFH injekcijas 12h pirms subkutānas un 6h pirms intravenozas medikamenta ievades, ja paredzēta dzemdību indukcija vai ir plānota reģionālā analgēzija.

Specifiskas ķirurģiskas manipulācijas

- Paaugstināts brūces hematomas risks pēc ķeizargrieziņa operācijas novērojams gan lietojot MMH, gan NFH. Brūces hematomas attīstības risks ir 2%. Apsvērt iespēju atstāt drenu brūcē (vēdera dobumā, *M. rectus abdominis* maksts) ķeizargrieziņa laikā. Brūci slēdz ar skavām vai ar pārtrauktu šuvi, lai veicinātu potenciālās hematomas drenāžu.

8a. Reģionālā analgēzija

- 24h pēc pēdējās terapeitiskās MMH devas var veikt reģionālo analgēziju;
- 3h pēc ķeizargrieziņa (vai vairāk nekā 4h pēc epidurālā katetra izņemšanas) pieļaujama tromboprolaktiska MMH devas ievade.
- Neizņemt epidurālo katetru 12h pēc pēdējās MMH injekcijas.

9. Antikoagulantu nozīmēšana pēcdzemdību periodā

- Turpināt MMH terapeitiskā devā vismaz 6 nedēļas pēc dzemdībām un vismaz 3 mēnešus pēc terapijas uzsākšanas kopumā;
- Gan heparīns, gan varfarīns ir izvēles medikamenti, ko var izvēlēties lietot pēcdzemdību periodā. Jāvienojas par regulāru laboratoro rādītāju kontroli, lietojot varfarīnu, īpaši pirmās 10 dienas pēc terapijas uzsākšanas;
- Turpinot terapiju ar MMH, var ievadīt tādu medikamenta devu, kādu paciente saņēmusi pirms dzemdībām vai tādu devu, kas piemērojama sievietei bez grūtniecības (enoksaparīns 1,5 mg/kg 1x/d., dalteparīns 10000-18000 SV 1x/d. atkarībā no ķermeņa svara, tinzaparīns 175 SV/kg 1x/d.);
- Rekomendē atturēties no varfarīna pēcdzemdību periodā vismaz 3 dienas vai vairāk, ja pacientei ir paaugstināts pēcdzemdību asiņošanas risks;
- Ikdienu *international normalised ratio* (INR) kontrole, pārejot no MMH terapijas uz varfarīnu, lai neizraisītu nekontrolētu koagulopātiju. INR kontrole 2. dienā pēc varfarīna terapijas uzsākšanas, devas titrēšana, līdz sasniegts mērķa INR robežās no 2 līdz 3. Turpina terapiju ar heparīniem, līdz INR > 2 divas sekojošas dienas.

Konsultācija pēc dzemdībām

- Konsultāciju organizē tad, kad tas ir iespējams. Vēlams dzemdību iestādē - tādā klīnikā, kur iespējama multidisciplināra pieeja, piesaistot ginekologu, dzemdību speciālistu un hematologu;
- Pirms ārstēšanas pārtraukšanas, atkārtoti izvērtēt trombozes risku, ņemot vērā gan personīgo, gan ģimenes VTE anamnēzi, kā arī trombofilijas testēšanas rezultātus;
- Izvērtē posttrombotisko vēnu bojājumu, trombofilijas testus (ja nepieciešams) pēc tam, kad antikoagulantu terapija ir pārtraukta. Izvērtē vai atkārtoti trombofilijas skrīninga testus;
- Rekomendē tromboprofilakses nepieciešamību nākotnē citu grūtniecību gadījumā un tādās situācijās, kas paaugstina trombožu risku;
- Konsultācijā iekļauj arī pārrunas par kontracepciju.

10. Posttrombotiskā kāju sindroma novēršana

- Bieža DzVT komplikācija, ko sastop līdz 60% gadījumu (līdz vidēji 4,5 gadiem pēc notikuma).
- Šim sindromam raksturīga hroniska persistējoša kājas tūska, sāpes, smaguma sajūta, cianoze, teliangiektāzijas, hroniska pigmentācija, ekzēma, vēnu varikoze, dažkārt arī ar lipodermatoskleroze un hroniska čūlu veidošanās. Sūdzības pastiprinās stāvēt un staigājot, bet mazinās miera stāvoklī, guļus pozīcijā.
- Biežāk to sastop gadījumos, kad ir atkārtota VTE, aptaukošanās, kā arī gadījumos, kad saņemta neadekvāta antikoagulantu terapija.
- Kompresijas zeķes uzlabo mikrocirkulāciju, jo palīdz apakšstilba muskulatūrai veikt "pumpja" funkciju, kā arī tās mazina tūsku un venozo asiņu atpakaļplūsmu, tā samazinot venozo hipertensiju. Viegls līdz vidēji smags posttrombotiskais sindroms samazinās no 47% līdz 20% un smags posttrombotiskais sindroms samazinās no 23% līdz 11%, ja kompresijas zeķes tiek lietotas 2 gadus. Kompresijas zeķes DzVT skartajā kājā jālieto 2 gadus pēc akūtā notikuma, ja tūska kājā saglabājas, lai samazinātu posttrombotiskā sindroma risku.