

Κεφ. 27

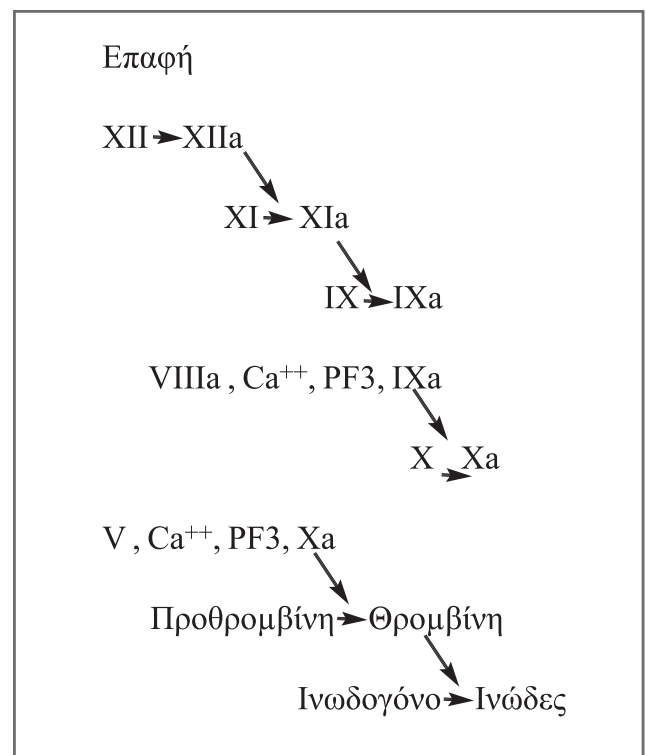
ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

ΓΕΝΙΚΑ

Υπάρχουν δύο τρόποι με τους οποίους μπορεί να ενεργοποιηθεί ο μηχανισμός της πήξης: ο εσωτερικός και ο εξωτερικός.

Ο εσωτερικός μηχανισμός της πήξης μπορεί να ξεκινήσει μετά από βλάβη αιμοφόρου αγγείου και την αποκάλυψη του υποκείμενου κολλαγόνου. Στη συνέχεια, τα αιμοπετάλια προσφύονται στο κολλαγόνο και συναθροίζονται κάτω από την επίδραση της διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP) και του αιμοπεταλιακού παράγοντα 3 (PF3). Ακολουθεί, με τη σειρά που αναφέρονται, η ενεργοποίηση των παραγόντων XII (παράγοντας Hageman), XI (πρόδρομος της θρομβοπλαστίνης του πλάσματος) και IX (παράγοντας Christmas). Με την παρουσία του παράγοντα VIII (αντιαιμοφιλικός παράγοντας, αντιαιμοφιλική σφαιρίνη), Ca^{++} (παράγοντας IV), του PF3 και του IXa ενεργοποιείται ο παράγοντας X (παράγοντας Stuart-Prower). Με την παρουσία του παράγοντα V (προαξελερίνη), Ca^{++} , του PF3 και του Xa, η προθρομβίνη (παράγοντας II) μετατρέπεται σε θρομβίνη, που με τη σειρά της μετατρέπει το ινωδογόνο (παράγοντας I) σε ινώδες. Σχηματικά, η προηγούμενη σειρά ενεργοποίησης φαίνεται στο **Σχήμα 27.1** (όπου στον παράγοντα υπάρχει «a» σημαίνει ενεργοποιημένος παράγοντας). Τα διαλυτά μονομερή του ινώδους μετατρέπονται, στη συνέχεια, σε πολυμερή του ινώδους,

Σχήμα 27.1 | Εσωτερικός μηχανισμός πήξης



που είναι αδιάλυτα και κατακρημνίζονται. Σταθεροποίη-
της του ινώδους είναι ο παράγοντας XIII.

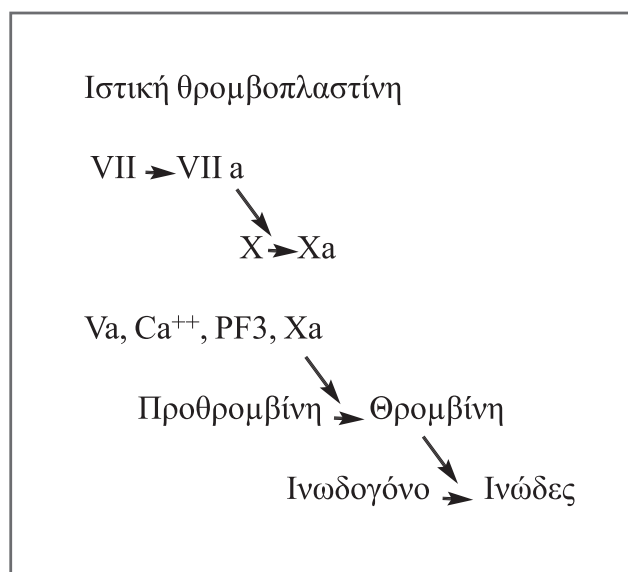
Ο εξωτερικός μηχανισμός πήξης είναι απλούστερος από τον εσωτερικό (με λιγότερα ενδιάμεσα βήματα) και ενεργοποιείται από την έκθεση του αίματος σε «ιστική θρομβοπλασίνη» (παράγοντας III). Αυτό συνεπάγεται την ενεργοποίηση του παράγοντα VII (προκονβερτίνη), που ενεργοποιεί τον παράγοντα X. Η σειρά των επόμενων αντιδράσεων είναι όπως στον εσωτερικό μηχανισμό. Σχηματικά, η προηγούμενη σειρά ενεργοποίησης φαίνεται στο **Σχήμα 27.2**.

Η προθρομβίνη, ο παράγοντας VII, ο παράγοντας IX και ο παράγοντας X εξαρτώνται από τη βιταμίνη K. Σημαντικό ρόλο στον αντιπηκτικό μηχανισμό του αίματος παίζει η αντιθρομβίνη III, που εξουδετερώνει τη θρομβίνη και τους παράγοντες X, IX, XI και XII. Σημαντικό ρόλο στον αντιπηκτικό μηχανισμό του αίματος παίζουν επίσης η πρωτεΐνη C και η πρωτεΐνη S, που εξουδετερώνουν τους παράγοντες Va και VIIIa.

Έως 3 περιπτώσεις σε κάθε 1000 κησεις, επιπλέκονται με θρομβοεμβολική νόσο (Iatrakis 2011), που ευνοείται από τις φυσιολογικές μεταβολές του συστήματος πήξης και του φλεβικού συστήματος.

Το σύστημα πήξης στη διάρκεια της κύησης χαρακτηρίζεται από αύξηση του ινωδογόνου του πλάσματος κατά 50%, αύξηση των παραγόντων VII, VIII, IX και X, επίκτητη αντίσταση στη δράση της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C, ελάττωση των επιπέδων των πρωτεϊνών C και S και επηρεασμό της ινωδόλυσης (Ross 2001). Δεν φάνηκε να υπάρχει σημαντική μεταβολή στα επίπεδα της πρωτεΐνης C στο πλάσμα (Bauer 2018, Tsikouras, Iatrakis, et al 2019). Ωστόσο, η αντιθρομβίνη (AΘ) ελαττώνεται κατά 20% περίπου στη διάρκεια της κύησης. Αμέσως μετά από τον τοκετό, τα επίπεδα της AΘ πέφτουν 30% κάτω από το βασικό επίπεδο, η μέγιστη πτώση παρατηρείται 12 ώρες περίπου μετά τον τοκετό (MT) και αποκατάσταση των φυσιολογικών τιμών γίνεται συνήθως μετά από 3 ημέρες περίπου. Ενδεχομένως, αυτές οι μεταβολές δεν έχουν τεκμηριωθεί ευρέως διότι γίνονται σε σχετικά σύντομο χρονικό διάστημα (Bauer 2018). Ενδεικτικά, επίσης, η αύξηση του παράγοντα VIII (>75η εκατοστιαία θέση) αποτελεί ένα ισχυρό παράγοντα κινδύνου για θρομβοεμβολική νόσο (Tsikouras, Iatrakis, et al 2019). Άρα, γενικότερα, η κύηση χαρακτηρίζεται από υπερπηκτικότητα. Σε συνδυασμό με τη διογκωμένη μήτρα, που πιέζει το φλεβικό σύστημα της πύελου και προκαλεί στάση (στην κάτω κοίλη φλέβα και τις πνευλικές φλέβες), και το αγγειακό τραύμα κατά τον τοκετό, παρατηρείται προδιάθεση της εγκύου για θρομβοεμβολή (Jurus et al 2010). Παράλληλα, παρατηρείται διάταση των φλεβών από την επίδραση της προγεστερόνης στο τοίχωμά τους (ωστόσο, ο προγεστερονικός υποδοχέας δεν έχει βρεθεί να εκφράζεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων του ενδομητρίου [Cunningham et al 2010]). Οι προηγούμενες μεταβολές κάνουν την εγκυμοσύνη από μόνη της κατάσταση αυξημένου κινδύνου για θρομβοεμβολική νόσο. Εδώ υπάγονται η φλεβοθρόμβωση (φλεβική θρόμβωση [θρομβοεμβολή] χωρίς φλεγμονώδη αντίδραση του αγγειακού τοιχώματος), η θρομβοφλεβίτιδα (φλεβική θρόμ-

Σχήμα 27.2 | Εξωτερικός μηχανισμός πήξης



βωση [ΦΘ] με φλεγμονώδη αντίδραση του αγγειακού τοιχώματος), η σηπτική πνευλική θρομβοφλεβίτιδα και η πνευμονική εμβολή (Grewal et al 2003).

Ωστόσο, η αναφορά σε φλεβική θρομβοεμβολή, και στη διάρκεια της κύησης, σημαίνει την **εν τω βάθει ΦΘ** και την **πνευμονική εμβολή**. Οι παραπάνω καταστάσεις (**bold**) περιλαμβάνονται σε σύγχρονα βιβλία μαιευτικού επείγοντος (Borhart 2017). Γενικότερα, η φλεβική θρομβοεμβολή είναι έως 10 φορές συχνότερη στην κύηση και πάνω από το 50% αυτών των περιπτώσεων συμβαίνουν στο τρίτο τρίμηνο της κύησης (Borhart 2017). (Ιδιαίτερα) αυξημένος κίνδυνος θρόμβωσης υπάρχει τις πρώτες 3-6 εβδομάδες μετά τον τοκετό (EMT) και ο κίνδυνος αυτός (με μικρότερη σοβαρότητα) επιμένει μέχρι και 12 EMT.

(Άλλοι) **παράγοντες κινδύνου**: Στους πιο πάνω φυσιολογικούς παράγοντες μπορούν να αθροιστούν και άλλοι παράγοντες κινδύνου (που μπορεί να υπάρχουν άσχετα με την κύηση) και κάνουν επιτακτική την τακτική παρακολούθηση της εγκύου της γυναίκας κατά την κύηση και τη λοχεία. Οι παράγοντες αυτοί θα μπορούσαν να ταξινομηθούν σε εκείνους που δρουν κυρίως στη διάρκεια της κύησης (ΔΚ), εκείνους που δρουν κυρίως το διάστημα μετά τον τοκετό (MT) και εκείνους που δρουν και στις δύο αυτές περιόδους/ΔΚ-MT (Malhotra & Weinberger 2018): 1) **(Ατομικό) ιστορικό θρομβοεμβολικών επεισοδίων**. Αυτός (όπως και το ιστορικό θρομβοφιλίας [βλέπε παρακάτω]) θεωρείται ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου (Borhart 2017, Galioto et al 2011). Περιέργως, δεν αναφέρεται αυτοτελώς σε σύγχρονες πηγές (Malhotra & Weinberger 2018). Σε αυτό το ιστορικό, σημειώνεται η ανάγκη θρομβοπροφυλακτικής αγωγής κατά την κύηση όσο πρακτικά ενωρίτερα κρίνεται (Royal College of Obstetricians & Gynaecologists/RCOG 2015). 2) Οικογενειακό ιστορικό θρομβοεμβολικών επεισοδίων (Konac 2011). 3) Ηλικία >35 ετών (ΔΚ). 4) α) Δείκτης μάζας σώματος >30 kg/m² (ΔΚ), β) Δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) >25 kg/m² (MT). Στον γενικό πληθυσμό, ο κίνδυνος αυ-

ξάνεται σε ΔΜΣ >35 kg/m² (McLendon & Attia 2019). 5) Πολυτοκία ≥3 παιδιά (ΔΚ). 6) Κλινοστατισμός (πάνω από 3 ημέρες) και ακινησία (Tsikouras,... Iatrakis,... et al 2019). Ειδικότερα, η ενδονοσοκομειακή νοσηλεία (ΔΚ) για (οξεία) παθολογική κατάσταση που δεν σχετίζεται με τον τοκετό αυξάνει τον κίνδυνο (Malhotra & Weinberger 2018). Παρόμοια επίδραση έχει το παρατεταμένο ταξίδι (>4 ώρες) με έλλειψη κινητικότητας (π.χ. “σύνδρομο οικονομικής θέσης” σε αεροπορικές πτήσεις). Η παραπληγία είναι, επίσης, παράγοντας κινδύνου. 7) Καρδιαγγειακές παθήσεις (Jha et al 2005, Malhotra & Weinberger 2018). 8) Δρεπανοκυτταρική αναιμία. 9) **Μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden** (η συχνότερη θρομβοφιλική ανωμαλία/ΘΑ), **μετάλλαξη του γονιδίου G20210A της προθρομβίνης** (συχνή ΘΑ) και συγγενείς **ανεπάρκειες, α) αντιθρομβίνης III** (έχει αναφερθεί πνευμονική εμβολή σε ασθενείς με κληρονομική ανεπάρκεια αντιθρομβίνης III), β) **πρωτεΐνης C**, γ) **πρωτεΐνης S** (Tsikouras, ... Iatrakis,... et al 2019). 10) (Μεγάλες) χειρουργικές επεμβάσεις (Tsikouras,... Iatrakis,... et al 2019). Έτσι, η καισαρική τομή αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο θρομβοεμβολικής νόσου. 11) Μεγάλη απώλεια αίματος (>1 L). 12) Αφυδάτωση (εδώ περιλαμβάνεται και η υπερέμεση της κύησης [RCOG]). 13) Ουρολοίμωξη στη ΔΚ και σοβαρή λοίμωξη κατά τη λοχεία (Liu et al 2009, Malhotra & Weinberger 2018), περιλαμβάνοντας και την πυελονεφρίτιδα. 14) Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα. 15) (Μεγάλοι) κρυσσοί/MT (Malhotra & Weinberger 2018). 16) Χρήση ενδοφλεβίων ουσιών. 17) Το κάπνισμα αναφέρεται ως παράγοντας κινδύνου για MT (Malhotra & Weinberger 2018), αλλά η σχέση του με φλεβική θρόμβωση, στον γενικό πληθυσμό, δεν υποστηρίζεται από άλλες βιβλιογραφίες (Bauer 2015, McLendon & Attia 2019). 18) Στους ΠΚ για MT εντάσσονται η υπέρταση, η προεκλαμψία και η εκλαμψία (Malhotra & Weinberger 2018, Won et al 2011). 19) Στο παρελθόν, ο σακχαρώδης διαβήτης της κύησης δεν περιλαμβανόταν στους ΠΚ (Won et al 2011), ενώ σήμερα περιλαμβάνεται στους ΠΚ στη ΔΚ (Malhotra & Weinberger 2018). 20) Γέννηση νεκρού εμβρύου (Malhotra & Weinberger 2018).

Η υπερομοκυστεϊναιμία, που μπορεί να προκύψει από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, έχει συσχετιστεί επίσης με (εν τω βάθει) φλεβική θρόμβωση (Ramsey 2011, Tsikouras,... Iatrakis,... et al 2019). Για υποτροπιάζουσα φλεβική θρομβοεμβολή, ενοχοποιήθηκε και η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (Novacek et al 2010). Η ύπαρξη των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (και στα πλαίσια του αντίστοιχου συνδρόμου που είναι κυρίως επίκτητο), δηλαδή το αντιπηκτικό του λύκου και τα αντικαρδιολιπινικά αντισώματα, συνδέονται με αυξημένη πιθανότητα θρόμβωσης (Galli & Barbui 2003). Στο σύνδρομο αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, στο κλινικό ιστορικό είναι χαρακτηριστικές οι επανειλημμένες απώλειες κύησης και η ανεξήγητη φλεβική ή αρτηριακή θρόμβωση (περιλαμβάνοντας και το αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και την πνευμονική εμβολή). Με δεδομένο ότι >2% των γυναικών των εγκύων υγιών γυναικών έχουν κυκλοφορούντα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα χωρίς κανένα κλινικό σύ-

μπτωμα, κατηγορηματικά, δεν συστήνεται συστηματικός έλεγχος αυτών των αντισωμάτων στις έγκυες γυναίκες! Ωστόσο, ένα σημαντικό οικογενειακό ιστορικό φλεβικής θρομβοεμβολής πρέπει να παρακινεί για κατάλληλο έλεγχο ώστε να αποκλειστεί η κληρονομική θρομβοφιλία, περιλαμβάνοντας τη μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden, τη μετάλλαξη του γονιδίου της προθρομβίνης, την ανεπάρκεια της πρωτεΐνης S και της πρωτεΐνης C και την ανεπάρκεια της αντιθρομβίνης (Iatrakis 2011α). Η παρουσία IgA αντικαρδιολιπίνης (aCL) είναι συχνή σε θρομβώσεις στη διάρκεια της κύησης και, συχνά, συνυπάρχει με IgG και/ή IgM aCL (Carmona-Pereira et al 2003). Σε αρχόμενη κύηση, μετά από υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, στους παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνεται και το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών. Αν και η κύηση και η λοχεία είναι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘ), η μεγάλη πλειονότητα των εγκύων γυναικών δεν χρειάζονται αντιπηκτική αγωγή (θρομβοπροφύλαξη [ΘΠ]). ΘΠ θα χορηγηθεί σε εκείνες που βρίσκονται σε πολύ μεγάλο κίνδυνο για την ανάπτυξη ΦΘ στη διάρκεια της κύησης ή/και της λοχείας (Iatrakis 2015).

1. ΕΠΙΠΟΛΗΣ ΦΛΕΒΙΚΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗ

Στην εγκυμοσύνη, η επιπολής θρομβοφλεβίτιδα των κάτω άκρων είναι η πιο συχνή μορφή φλεβικής θρόμβωσης. Ωστόσο, η συχνότητά της δεν φαίνεται να διαφέρει από εκείνη εκτός κύησης. Η σοβαρή αιμορραγία μετά τον τοκετό αυξάνει τον κίνδυνο επιπολής φλεβικής θρόμβωσης, αλλά η μετάγγιση αιμοπεταλίων, φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος ή ινωδογόνου δεν μεταβάλλουν σημαντικά τον κίνδυνο ΦΘ (Chauleur et al 2008). Η αυξημένη περιμέτρος της κνήμης λόγω οίδηματος, ο πόνος και η ευαισθησία μετά από πίεση, και η ψηλάφηση της επιπολής φλέβας με την αίσθηση της «χορδής» βοηθούν στη διάγνωση της επιπολής φλεβικής θρόμβωσης (Grewal et al 2003). Η φλεβική υπερηχογραφία (Doppler) θα βοηθήσει στη διάγνωση της φλεβικής θρόμβωσης της γαστροκνημίας (αν και λιγότερο από άλλες θέσεις θρόμβωσης). Η θεραπευτική αγωγή περιλαμβάνει την ανύψωση της κνήμης, που θα ανακουφίσει από το οίδημα και την τοπική επίθεση υγρής θερμότητας, που θα ελαττώσει την ευαισθησία (Grewal et al 2003). Η χορήγηση αναλγητικών θα ανακουφίσει από τον πόνο, που συχνά συνυπάρχει, και η κατάκλιση θα ξεκουράσει την ασθενή και θα επιτρέψει την καλύτερη κυκλοφορία. Αν με τα πιο πάνω απλά μέτρα, η κλινική εικόνα επιμένει, η διάγνωσή μας θα αρχίσει να προσανατολίζεται στην εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση. Η φαρμακευτική αγωγή είναι αυτή που αναφέρεται πιο κάτω στην εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και ισχύει η προσεκτική και εξατομικευμένη χορήγηση αντιπηκτικών.

2. ΕΝ ΤΩ ΒΑΘΕΙ ΦΛΕΒΙΚΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗ

Η επέκταση της επιτολής φλεβικής θρόμβωσης στις εν τω βάθει φλέβες είναι σοβαρή επιπλοκή που, ευτυχώς, συμβαίνει σπάνια. Η κλασική τριάδα, που περιέγραψε ο Virchow, περισσότερο από 100 χρόνια πριν, αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και στην κύηση (Miller et al 2011). Η τριάδα αυτή είναι: 1) Στάση αιματικής ροής (πτώχη επαναφορά του αίματος από τα κάτω άκρα). 2) Υπερπηκτικότητα. 3) Τραύμα του αγγειακού ενδοθηλίου.

Στην κύηση και τη λοχεία, η φλεβική θρομβοεμβολή (ΦΘ) εμφανίζεται σε συχνότητα $>1:2.000$ (Malhotra & Weinberger 2019) και μπορεί να εκδηλωθεί ως εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (ΒΦΘ) του(ων) κάτω άκρου(ων) ή ως πνευμονική εμβολή από έμβολο που αποσπάστηκε από το(α) κάτω άκρο(α). Γενικότερα, η ΦΘ είναι (5)-10 φορές συχνότερη στην κύηση (Borhat 2017) και στη λοχεία και μέχρι ~15 φορές συχνότερη μετά από καισαρική τομή (σε σχέση με την κατάσταση εκτός κύησης). Συγκριτικά με τη διάρκεια της κύησης, ο κίνδυνος ΦΘ θεωρείται μεγαλύτερος (μέχρι και πενταπλάσιος) στη διάρκεια της λοχείας (Schwartz et al 2014). Επίσης, ο κίνδυνος πνευμονικής εμβολής μπορεί να είναι και 15 φορές μεγαλύτερος κατά τη λοχεία συγκριτικά με τη διάρκεια της κύησης (Atya 2011, Heit et al 2005). Παλαιότερα, στις γυναίκες που, μετά από τον τοκετό, έπαιρναν οιστρογόνα, για καταστολή της γαλουχίας, η πιθανότητα θρομβοεμβολής δεκαπλασιαζόταν. Συγκριτικά, ο κίνδυνος θρομβοεμβολής σε γυναίκες που παίρνουν αντισυλληπτικά δισκία (ΑΔ) αυξάνεται 3-6 φορές (χωρίς να επηρεάζεται από τη δόσολογία ανά δισκίο στα ΑΔ με <50 μg οιστρογόνου) και μετά από μεγάλη κοιλιακή χειρουργική επέμβαση, η συχνότητα επιβεβαιωμένης θρόμβωσης μπορεί να είναι $>15\%$ (με κλινικά σημεία στο 2%). Τις τελευταίες δεκαετίες, υπήρξε αύξηση της συχνότητας της ΒΦΘ στις έγκυες γυναίκες και αυτή η αύξηση μπορεί να εξηγηθεί από παράγοντες κινδύνου που περιλαμβάνουν τη μεγαλύτερη ηλικία και την καισαρική τομή (Al-Gahtani 2009). Ωστόσο, τελευταία στοιχεία υποστηρίζουν ότι η συχνότητα της ΦΘ δεν έχει αλλάξει σημαντικά, (με εξαίρεση, ίσως, την πνευμονική εμβολή που φάνηκε συχνότερη συγκριτικά με παλαιότερες αναφορές) (O'Connor et al 2011). Η θρόμβωση των φλεβών της γαστροκνημίας είναι συχνότερη από τη θρόμβωση των μηριαίων φλεβών ενώ συνηθισμένη θέση εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΒΦΘ) είναι και η αριστερή λαγονομηριαία συμβολή. Το 90% των θρομβώσεων εντοπίζεται στο αριστερό κάτω άκρο. Αυτή η ανατομική “προτίμηση”, κατά πάσα πιθανότητα οφείλεται στην πίεση της αριστερής κοινής λαγονίου φλέβας από τη δεξιά κοινή λαγονία αρτηρία και την εγκύμωνα μήτρα (Borhat 2017).

Η εν τω ΒΦΘ χαρακτηρίζεται από άλγος, οίδημα (το αμφοτερόπλευρο δεν είναι ασυνήθιστο στη φυσιολογική κύηση) και ευαισθησία της κνήμης ή του μηρού. Μπορεί να συνυπάρχει ερυθρότητα του σκέλους που πάσχει. Στη διάγνωση της εν τω ΒΦΘ συνηγορεί η εν τω βάθει ευαι-

σθησία της γαστροκνημίας και ο πόνος της γαστροκνημίας σε ραχιαία κάμψη του ποδιού (σημείο Homans). Ωστόσο, ένα “θετικό” σημείο Homan έχει ευαισθησία μόνο 30-40% και ένα “αρνητικό” σημείο Homan δεν αποκλείει τη διάγνωση (Iatράκης 2011). Η ΒΦΘ μπορεί δυνητικά να προσβάλει οποιοδήποτε τμήμα του φλεβικού συστήματος, περιλαμβάνοντας τις φλέβες του εγκεφάλου, τις κοιλιακές και πυελικές φλέβες, και τις φλέβες των άνω άκρων (Romualdi & Ageno 2011). Με τα κλινικά ευρήματα που αναφέρθηκαν μπορεί να συνυπάρχει πυρετός, ταχυσφυγμία και λευκοκυττάρωση (Vucic et al 2003). Η φλεβική (duplex) υπερηχογραφία πίεσης (ΦΥΠ) είναι η πρώτη διαγνωστική εξέταση που πρέπει να εφαρμοστεί κατά τη διάρκεια της κύησης (Borhat 2017). Σε κεντρική ΒΦΘ του κάτω άκρου (μηρός), η ΦΥΠ έχει ευαισθησία 95%, ειδικότητα 96%, θετική προγνωστική αξία 97% και αρνητική προγνωστική αξία 98%. Η αξιοπιστία της ΦΥΠ είναι πολύ μικρότερη σε ΒΦΘ της γαστροκνημίας. Με δεδομένο ότι, μέσα σε μια εβδομάδα, ένας στους τέσσερις (συμπτωματικούς) θρόμβους της γαστροκνημίας, θα επεκταθούν προς τον μηρό, σε μια γυναίκα με συμπτωματολογία ΒΦΘ και αρνητική υπερηχογραφική εξέταση, η φλεβική υπερηχογραφία πρέπει να επαναληφθεί σε μια εβδομάδα (Ratiu et al 2010). Γενικότερα, σε αρνητική ΦΥΠ αλλά έντονη κλινική υποψία ΒΦΘ, θα μπορούσαν να γίνουν διαδοχικά υπερηχογραφήματα (Borhat 2017). Η αρνητική ΦΥΠ δεν σημαίνει πλήρη αποκλεισμό της διάγνωσης της ΒΦΘ καθώς η πυελική θρόμβωση είναι συχνότερη κατά την κύηση και μπορεί να διαφύγει κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο (Borhat 2017). Σε αρνητική ΦΥΠ αλλά σε επιμονή της συμπτωματολογίας της ΒΦΘ και αρνητική φλεβική υπερηχογραφία, συστήθηκε η εκτέλεση φλεβογραφίας. Η φλεβογραφία (με προστασία του κυήματος) προτάθηκε ως αξιόπιστη απεικονιστική τεχνική και υπάρχει ελάχιστος κίνδυνος από την ακτινοβολία του εμβρύου (η εκτιμώμενη ποσότητα της εμβρυϊκής έκθεσης στην ακτινοβολία είναι μόνο 0,0005 Gy). Η μέθοδος πρέπει να εφαρμόζεται μετά από επαρκή ενυδάτωση της μητέρας για τη διευκόλυνση της αποβολής του ακτινοσκοπικού υλικού από τα νεφρά. Σήμερα, σε αρνητικό υπερηχογραφικό έλεγχο και υποψία θρόμβωσης της λαγονίου φλέβας κατά την κύηση, το Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων συστήνει τη μαγνητική τομογραφία χωρίς ακτινοσκοπικό υλικό (Borhat 2017). Οι εργαστηριακές (βιοχημικές) εξετάσεις, περιλαμβάνοντας τα επίπεδα των κυκλοφορούντων D-dimers (προϊόντα αποδομής του ινώδους), δεν βοηθάνε γενικά στην εδραίωση της διάγνωσης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, αλλά θα πρέπει να σταλούν οι βασικές εξετάσεις πηκτικότητας αν η ασθενής χρειάζεται αντιπηκτική αγωγή (Iatράκης 2011). Επίσης, τα D-dimers είναι, ούτως ή άλλως αυξημένα κατά τη φυσιολογική κύηση.

Θεραπευτική αντιμετώπιση: Αυτή περιλαμβάνει ανάπαυση και περίδεση των άκρων, και αναλγητική, αντιβιοτική και αντιπηκτική αγωγή. Η τελευταία, άσχετα από το σκεύασμα που θα χρησιμοποιηθεί (βλέπε παρακάτω), πρέπει να χρησιμοποιηθεί σε όλη τη διάρκεια της κύησης. Η αντιμετώπιση σκοπεύει στην πρόληψη ενδεχόμενης πνευμονικής εμβολής. Χαρακτηριστικά, αν η ΒΦΘ πα-

ραμείνει αθεράπευτη, έως μια στις τέσσερις των ασθενών θα πάθουν πνευμονική εμβολή με θνησιμότητα έως και 15%. Αντίθετα, αν εφαρμοστεί η κατάλληλη θεραπευτική αγωγή, μόνο μια στις είκοσι των ασθενών θα πάθουν πνευμονική εμβολή με θνησιμότητα <1,5%. Τις τελευταίες δεκαετίες, με την κατάλληλη πρόληψη και θεραπευτική αγωγή, ελαττώθηκε θεαματικά η θνησιμότητα από την ΒΦΘ. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, η φλεβική θρομβοεμβολή απετέλεσε την τρίτη αιτία άμεσης μητρικής θνησιμότητας μετά τη σήψη και τις υπερτασικές διαταραχές. Αυτό είναι πιθανό να οφείλεται στη βελτιωμένη εκτίμηση του κινδύνου και στην επαρκή θρομβοπροφυλακτική αγωγή τόσο κατά την προγεννητική περίοδο όσο και κατά τη λοχεία (Touqmatchi et al 2012). Από τη στιγμή που θα κριθεί απαραίτητη η αντιπηκτική αγωγή, αυτή θα πρέπει να αρχίσει με ενδοφλέβια (ΕΦ) χορήγηση μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης (ΜΚΗ) ή υποδόρια χορήγηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (ΗΧΜΒ) ή υποδόρια χορήγηση ΜΚΗ. Οι συνθετικές ηπαρίνες (π.χ. fondaparinux) αποφεύγονται λόγω της ένδειας στοιχείων σχετικά με την ασφάλειά τους. Σήμερα, στις περισσότερες ασθενείς, προτιμάται η υποδόρια χορήγηση ΗΧΜΒ αντί της ΕΦ ΜΚΗ ή της υποδόριας χορήγησης ΜΚΗ διότι η υποδόρια χορήγηση ΗΧΜΒ είναι ευκολότερη στη χρήση και φαίνεται να είναι αποτελεσματικότερη με καλύτερο προφίλ ασφάλειας. Έτσι, συγκριτικά με τη ΜΚΗ, φαίνεται ότι η υποδόρια ΧΜΒΗ ελαττώνει αποτελεσματικότερα το μέγεθος του θρόμβου, ελαττώνει τη θνητότητα και την υποτροπή της θρόμβωσης. Ωστόσο, αυτά τα συμπεράσματα επεκτάθηκαν από κλινικές μελέτες σε μη έγκυες ασθενείς (Schwartz et al 2016). Επίσης, αν και διαπιστώθηκε ότι η υποδόρια ΗΧΜΒ είναι λιγότερο πιθανό να προκαλέσει μεγάλη αιμορραγία συγκριτικά με την ΜΚΗ, η ΕΦ ΜΚΗ προτιμάται σε ασθενείς με πολύ αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Πράγματι, λόγω της βραχείας ημιζωής της ΜΚΗ και της σχεδόν πλήρους αναστολής της δράσης της με πρωταμίνη, η ΜΚΗ προτιμάται αν η αντιπηκτική δράση πρέπει να σταματήσει λόγω αιμορραγίας. Η ΜΚΗ, μετά από ΕΦ χορήγηση, έχει άμεση αντιπηκτική δράση, ενώ μετά από υποδόρια χορήγηση, η αντιπηκτική δράση της μπορεί να χρειαστεί και την πάροδο 2 ωρών.

Η βαρφαρίνη διασχίζει τον πλακούντα και παλαιότερα αναφερόταν ότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρές βλάβες στο έμβρυο στο πρώτο τρίμηνο της κύησης. Ωστόσο, μεταγενέστερα, ο κίνδυνος αυτός θεωρήθηκε αβέβαιος. Σύμφωνα με το FDA, η βαρφαρίνη κατατάχθηκε, κατά τη διάρκεια της κύησης, στην κατηγορία X (<http://www.drugs.com/pregnancy/warfarin.html>) και, έτσι, αποφεύγεται κατά το πρώτο τρίμηνο. Σε προχωρημένη κύηση, θα μπορούσε να προκαλέσει ενδοκρανιακή αιμορραγία στο έμβρυο (Magowan 2005). Στη λοχεία, η βαρφαρίνη μπορεί να χορηγηθεί ελεύθερα διότι περνά σε πολύ μικρές ποσότητες στο μητρικό γάλα (επειδή δεσμεύεται από πρωτεΐνη). Η (μη κλασματοποιημένη-κλασική) ηπαρίνη είναι το φάρμακο εκλογής (Grewal et al 2003) και σε ορισμένες περιπτώσεις, αυτό ισχύει και σήμερα (Schwartz et al 2016). Επίσης, η ΜΚΗ προτιμάται από την ΗΧΜΒ σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Αυτό οφείλεται στο ότι, σε αντίθεση με τη ΜΚΗ, οι ΗΧΜΒ αποβάλλονται

κυρίως από τα νεφρά. Η ηπαρίνη θεωρείται ασφαλής διότι δεν περνά τον πλακούντα (Che Yaakob et al 2010) και δεν εμφανίζεται στο γάλα κατά το θηλασμό. Πριν από τη χορήγηση ηπαρίνης θα πρέπει να γίνεται έλεγχος πηκτικότητας του αίματος (INR/ International Normalized Ratio και aPTT), με απώτερο σκοπό τον διπλασιασμό του χρόνου πήξης (ο χρόνος της μερικής θρομβοπλαστίνης/ aPTT πρέπει να κρατηθεί 1,5-2,5 φορές πάνω από την τιμή του μάρτυρα). Η μέτρηση της aPTT γίνεται αρχικά κάθε 4 ώρες και μετά κάθε 24 ώρες. Συνήθως, μια αρχική δόση 5.000-10.000 μονάδων (U) ενδοφλέβιας (ΕΦ) ηπαρίνης ακολουθείται από συνεχή έγχυση περίπου 1.000 U την ώρα (κατ' ελάχιστο). Για μεγαλύτερη ακρίβεια, ο υπολογισμός της δόσης μπορεί να γίνει ανά kg βάρους της ασθενούς. Η αρχική δόση είναι 100 U/kg και ακολουθείται από έγχυση έως 25 U/kg/ώρα (Ιατράκης 2011). Σήμερα, η συστηνόμενη αρχική δόση της ΕΦ ΜΚΗ είναι 80 U/kg, που ακολουθείται από συνεχή έγχυση ΜΚΗ 18 U/kg/ώρα (Schwartz et al 2016). Έτσι, σε μια γυναίκα 60 kg, χορηγούνται αρχικά 4.800 U ΜΚΗ και στη συνέχεια >1000 U/ώρα. Αδρά, αυτή η γυναίκα θα πάρει 4.800+ >24.000 U ΜΚΗ ημερησίως, δηλαδή, >30.000 U ημερησίως. Παλαιότερα, προτάθηκε η διακεκομμένη ΕΦ έγχυση με 5.000 U κάθε 4 ώρες (Grewal et al 2003). Με αυτόν τον τρόπο, η συνολική ημερήσια δόση ήταν ~30.000 U. Μετά από 5 -10 ημέρες ΕΦ χορήγησης, η ηπαρίνη μπορεί να χορηγηθεί υποδόρια για το υπόλοιπο της θεραπείας. Η αρχική ημερήσια δόση της υποδόριας ΜΚΗ μπορεί να είναι 35.000 U, κατανεμημένη σε δύο δόσεις με μέσο διάστημα 12 ωρών. Επομένως, η συνολική ημερήσια δόση της υποδόριας ΜΚΗ μπορεί να είναι περίπου ίδια με τη συνολική ημερήσια δόση της ΜΚΗ που χορηγείται ΕΦ (βλέπε στο παραπάνω παράδειγμα, για μια γυναίκα >60 kg). Η ενδομυϊκή ένεση αντενδείκνυται λόγω του κινδύνου αιματώματος. Τα πιο πάνω σχήματα, μπορούν να αντικατασταθούν με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (ΗΧΜΒ) επιδιώκοντας επίπεδο αντί-Χα 0,60-1,0 U/mL τέσσερις ώρες μετά την ένεση (Magowan 2005). Σήμερα, στις περισσότερες ασθενείς, προτιμάται η υποδόρια χορήγηση ΗΧΜΒ αντί της ΕΦ ΜΚΗ ή της υποδόριας χορήγησης ΜΚΗ διότι η υποδόρια χορήγηση ΗΧΜΒ είναι ευκολότερη στη χρήση και φαίνεται να είναι αποτελεσματικότερη με καλύτερο προφίλ ασφάλειας (αν και τα συμπεράσματα αυτά επεκτείνονται από μελέτες σε ασθενείς εκτός εγκυμοσύνης). Για παράδειγμα, αρχικά, μπορεί να χορηγηθεί δαλτεπαρίνη 200 IU(U)/kg μια φορά ημερησίως ή 100 U/kg κάθε 12 ώρες ή ενοξαπαρίνη 1 mg/kg κάθε 12 ώρες. Στη συνέχεια, η δόση προσαρμόζεται ώστε, με χορήγηση δύο φορές ημερησίως, να επιτευχθεί επίπεδο αντί-Χα 0,60-1,0 U/mL ή 1,0 έως 2,0 U/mL για χορήγηση μια φορά ημερησίως (Schwartz et al 2015 & 2016). Μνημοτεχνικά, το ζητούμενο είναι να επιτευχθεί επίπεδο αντί-Χα $\leq 1,0$ U/mL για χορήγηση 2 φορές ημερησίως και $\geq 1,0$ U/mL για χορήγηση μια φορά ημερησίως (Ιατράκης και συν. 2017). Η πρώτη μέτρηση του επιπέδου αντί-Χα γίνεται 4 ώρες μετά την 4η δόση αν αυτή χορηγείται 2 φορές ημερησίως ή 4 ώρες μετά τη 2η δόση αν αυτή χορηγείται 1 φορά ημερησίως. Οι ΗΧΜΒ δεν μεταβάλλουν σημαντικά την aPTT και παρουσιάζουν ελαττωμένο κίνδυνο

θρομβοπενίας και αιμορραγικών επιπλοκών σε σχέση με την κλασική ηπαρίνη. Λόγω αυτών των χαρακτηριστικών, οι ΗΧΜΒ μπορεί να χορηγηθούν μια ή δύο φορές την ημέρα χωρίς εργαστηριακή παρακολούθηση (Grewal et al 2003). Επίσης, δεν διασχίζουν τον πλακούντα και (επομένως) δεν είναι τερατογόνες. Όπως και η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, έτσι και οι ΗΧΜΒ μπορούν να μετατραπούν από την ΕΦ χορήγηση σε υποδόρια μετά από >5 ημέρες (π.χ. δαλτεπαρίνη [Fragmin] 200 U/kg κάθε 12 ώρες). Οι ΗΧΜΒ, λόγω των πλεονεκτημάτων τους, έχουν ευρεία εφαρμογή σήμερα. Σε μακροχρόνια χορήγηση, μπορεί να υπάρξουν εκδηλώσεις υπερευαισθησίας, αλωπεκίας και πόνου στο σημείο των ενέσεων. Στις παρενέργειες περιλαμβάνονται επίσης η οστεοπενία/οστεοπόρωση και τα (σπονδυλικά) κατάγματα. Γενικά, η χορήγηση ηπαρίνης πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή αφού μπορεί να ευθύνεται για αιματώματα στην περινεοτομία ή στην ουλή της καισαρικής τομής όπως και για μεγάλη απώλεια αίματος, σε ατονία της μήτρας (αφού συνδέεται και με θρομβοκυττοπενία). Στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αντίδοτο της ηπαρίνης, η θειική πρωταμίνη, που χορηγείται, γενικά, σε επείγουσες καταστάσεις εξουδετέρωσης της δράσης της ηπαρίνης. Με την ηπαρίνη, την ανάπαυση και την αναλγησία, τα συμπτώματα της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης υποχωρούν σε μια εβδομάδα περίπου, αλλά η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί σε όλη τη διάρκεια της κύησης και για αρκετό διάστημα (έως 6 μήνες) μετά τον τοκετό (Beckmann et al 2002, Ιατράκης 2011). Σε κέντρα με εμπειρία, η αφαίρεση του θρόμβου κατά τη διάρκεια της κύησης ή της λοχείας μπορεί να συντελέσει στην πρόληψη της πνευμονικής εμβολής (Pillny et al 2003). Περίπου σε 1 στις 20 ασθενείς με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, με επαναλαμβανόμενες πνευμονικές εμβολές (όπου η φαρμακευτική αγωγή αποδείχθηκε ανεπαρκής), προτάθηκε η απολίνωση της κάτω κοίλης φλέβας. Πρόσφατα, αναφέρθηκε η επιτυχής τοποθέτηση (και αφαίρεση) ενός φίλτρου στην κάτω κοίλη φλέβα ως προφύλαξη από την πνευμονική εμβολή σε περιπτώσεις μεγάλης κεντρικής ΒΦΘ στο τέρμα της κύησης (Milford et al 2009).

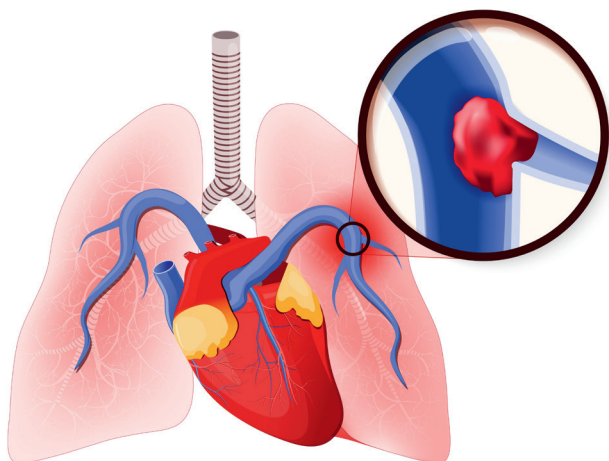
Για την πρόληψη μετεγχειρητικής θρόμβωσης, 5.000 μονάδες ηπαρίνης χορηγούνται υποδορίως 2 ώρες πριν το χειρουργείο. Αυτή η δόση πρέπει να επαναληφθεί 12 ώρες μετά την επέμβαση και μετά δύο (ή μια) φορές την ημέρα μέχρι να κινητοποιηθεί η ασθενής (Grewal et al 2003). Σήμερα, και στην πρόληψη, χορηγείται συνήθως ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους. Η φραξιπαρίνη φάνηκε ιδιαίτερα αποτελεσματική στην πρόληψη (και στη θεραπεία) θρομβοφιλικών καταστάσεων κατά την κύηση (Shakhbazov & Rustamov 2008). Οι γυναίκες με ανεξήγητο θρομβωτικό επεισόδιο και επιβεβαιωμένη θρομβοφιλία μπορεί να χρειαστούν παρατεταμένη αντιπηκτική αγωγή. Ωστόσο, δεν είναι ξεκάθαρο αν οι γυναίκες με ΒΦΘ σε μια προηγούμενη κύηση, χρειάζονται αντιπηκτική θεραπεία σε μια επόμενη κύηση. Επίσης, πρόσφατα στοιχεία έδειξαν ότι προφυλακτική χορήγηση δαλταπαρίνης στη διάρκεια της κύησης σχετίστηκε με λιγότερες γυναίκες με παρατεταμένο πρώτο στάδιο τοκετού αλλά επίσης με αυξημένο κίνδυνο προωρότητας και επιπλοκών

από απώλεια αίματος (Isma et al 2010). Πρόσφατη ανασκόπηση των διαθέσιμων στοιχείων κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχουν αποδείξεις από τυχαιοποιημένες μελέτες για την αποτελεσματικότητα της αντιπηκτικής αγωγής στην εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση της κύησης (Che Yaakob et al 2010)!. Υπάρχουν ερωτηματικά για την αποτελεσματικότητα της χαμηλής δοσολογίας ΗΧΜΒ στην προφύλαξη της ΒΦΘ στη διάρκεια της κύησης (Patel et al 2011, Roeters van Lenner et al 2011). Τελευταία στοιχεία, έδειξαν ότι υπάρχει σημαντικός κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής (που σχετίζεται με την κύηση) σε γυναίκες υψηλού κινδύνου παρά την προφυλακτική χορήγηση ΗΧΜΒ στη διάρκεια της κύησης και μετά τον τοκετό. Επομένως, γι' αυτές τις γυναίκες η θρομβοπροφύλαξη με χαμηλή, προφυλακτική δόση ΗΧΜΒ φάνηκε ανεπαρκής (Roeters van Lenner et al 2011a). Γενικότερα, η πρόληψη απαιτεί την κατάλληλη ισορροπία μεταξύ του κινδύνου αιμορραγίας από τη φαρμακολογική θρομβοπροφύλαξη και της ελαττωμένης πιθανότητας ΒΦΘ και ΠΕ, που, ενώ είναι σοβαρές καταστάσεις, είναι σχετικά ασυνήθεις (Rodger 2010). Η θρομβόλυση με τη βοήθεια κατευθυνόμενου καθετήρα είναι μια συνηθισμένη πρακτική αν και χρησιμοποιείται σπανιότερα σε γυναίκες μετά τον τοκετό (Chen & Liu 2019).

3. ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΕΜΒΟΛΗ

Η πνευμονική εμβολή (ΠΕ) (Εικόνα 27.1) είναι πιθανή σε όλη τη διάρκεια της κύησης, ακόμα και στο πρώτο τρίμηνο (Agulkumaran & Tamizian 2004) και μπορεί να προκληθεί από θρόμβους που αποσπώνται από τα κάτω άκρα και σπανιότερα από λίπος, από φυσαλίδες αέρα ή από αμνιακό υγρό.

Η ΠΕ ενοχοποιήθηκε σχεδόν για το 10% των μητρικών θανάτων που σχετίζονται με την κύηση (Bohart 2017). Ωστόσο, σημειώνεται ότι αν και η ΠΕ ανήκει στις κύριες αιτίες μητρικής θνησιμότητας (ΜΘ), υπάρχουν διαφορετικοί χρονικοί προσδιορισμοί της ΜΘ (που μετά τον τοκετό περιλαμβάνουν διάστημα 42 ημερών σύμφωνα με τον ΠΟΥ έως 1 έτος σύμφωνα με το CDC [https://en.wikipedia.org/wiki/Maternal_death#Definition]). Επίσης, υπάρχουν διαφορετικές διατυπώσεις ηλεκτρονικών πηγών και των βιβλιογραφικών παραπομπών τους που προκαλούν δυσκολία στην εξαγωγή συμπερασμάτων ως προς την ακριβή θέση της στην ταξινόμηση των αιτίων ΜΘ (Malhotra & Weinberger 2019). Δυστυχώς, τα λεγόμενα “κλασικά” σημεία μπορεί να μη βοηθήσουν στη διάγνωση και αυτό ισχύει ιδιαίτερα κατά την κύηση. Η ΠΕ έχει ένα ευρύ φάσμα ευρημάτων (και εκτός κύησης) που κυμαίνονται από την έλλειψη συμπτωματολογίας μέχρι και τον (ξαφνικό) θάνατο. Εμφανίζεται, συνήθως, με ανεξήγητο **θωρακικό άλγος, δύσπνοια** (Weiss & Smith 2003), **βήχα, εφίδρωση** και ενδεχόμενη ταχυκαρδία. Η δύσπνοια όμως, μαζί με την ταχυκαρδία, μπορεί να περιλαμβάνεται στα ευρήματα μιας φυσιολογικής κύησης. Ειδικότερα, η δύσπνοια εμφανίζεται μέχρι και στο 70% των



Εικόνας 27.1 | Πνευμονική εμβολή μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκεια της κήσης και της λοχειας

φυσιολογικών κυήσεων (Malhotra & Weinberger 2019) και με, παρόμοιο σκεπτικό, οι έγκυες γυναίκες αποκλείστηκαν από τη σχετική μελέτη «Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis» (PIOPED) που περιέγραψε τα συμπτώματα και σημεία της ΠΕ. Η **αιμόπτυση** (κατά πάσα πιθανότητα λόγω πνευμονικής αιμορραγίας) μπορεί να περιλαμβάνεται στην κλινική εικόνα και, σε σοβαρές περιπτώσεις, μπορεί να εμφανιστεί καταπληξία (shock). Η αιτιολογία της τελευταίας δεν είναι επαρκώς κατανοητή αλλά μπορεί να εξηγηθεί μερικώς από συνυπάρχουσες παροδικές αρρυθμίες. Επίσης, η «μάζικη» μπορεί να συνοδεύεται από οξεία ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας που, μεταξύ άλλων, μπορεί να εκδηλωθεί με κυάνωση και αποφρακτικό shock. Μερικές ασθενείς (όπως και εκτός κήσης) μπορεί να έχουν καθυστερημένη συμπτωματολογία και σημειολογία που εξελίσσονται σε διάστημα ημερών ή εβδομάδων. Από προοπτικά στοιχεία, συμπεραίνεται ότι οι ασθενείς με καθυστερημένη κλινική παρουσία, πέρα από μια εβδομάδα, έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν μεγαλύτερης έκτασης ΠΕ συγκριτικά με εκείνες που παρουσιάστηκαν μέσα στις πρώτες 7 ημέρες. Τα συμπτώματα και τα σημεία της ΠΕ μπορεί να εξελίσσονται με την πάροδο του χρόνου. Έτσι, ασθενείς με ήπια αρχική συμπτωματολογία μπορεί να εμφανιστούν με προοδευτικά σοβαρότερη κλινική εικόνα και να γίνουν αιμοδυναμικά ασταθείς ακόμα και μέσα σε λίγες ώρες ή ακόμα και λεπτά (Malhotra & Weinberger 2019, Thompson et al 2019). Σημειώνεται ότι σε υποψία ΠΕ κατά την κήση, η διάγνωση ΠΕ εδραιώνεται μόνο στο 5% των περιπτώσεων ενώ σε υποψία ΠΕ εκτός κήσης, η διάγνωση ΠΕ εδραιώνεται μέχρι και στο 25% των περιπτώσεων. Αυτή η διαφορά οφείλεται και στην «επικάλυψη» των ενδεχόμενων ευρημάτων σε ΠΕ και σε φυσιολογική κήση. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει το μυϊκό «τράβηγμα», την οξεία αγγώδη κατάσταση, το οξύ πνευμονικό οίδημα και την ατελεκτασία (Beckmann et al 2002). Στη διάγνωση μπορεί να βοηθήσει το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης (διάχυσης), η εκλεκτική αγγειογραφία (εξέταση που γινόταν μέχρι πρόσφατα) και ενδεχομένως η ακτινογραφία θώρακα (ΑΘ) και το ΗΚΓ. Η ΑΘ θα μπορούσε να είναι αρνητική παρά την ύπαρξη θρομβώσεων

το και έχει ανεπαρκή ειδικότητα. Ωστόσο, αν και η ΑΘ έχει και χαμηλή ειδικότητα, ενδεχομένως, θα μπορούσε να βοηθήσει στη διάγνωση άλλης παθολογικής κατάστασης που θα δικαιολογούσε μέρος της συμπτωματολογίας (π.χ. πνευμονία). Η σπαιοειδής αξονική τομογραφία είναι η μέθοδος που προτιμάται συνήθως και σε ορισμένα κέντρα είναι η εξέταση πρώτης γραμμής. Στις ακτινολογικές μεθόδους, θα εφαρμοστεί προστασία του εμβρύου. Υποστηρίχθηκε ότι η μαγνητική τομογραφία μπορεί να βοηθήσει επίσης. Ωστόσο, η πνευμονική αγγειογραφία με μαγνητική τομογραφία (Magnetic Resonance Pulmonary Angiography/MRPA) δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς και δεν χρησιμοποιείται συχνά κατά την κήση (Malhotra & Weinberger 2019).

Σε ΠΕ, μπορεί να παρατηρηθεί αρτηριακή τάση οξυγόνου σε επίπεδα κάτω από 90 mm Hg στην καθιστή θέση (Weiss & Smith 2003) αλλά, όπως και σε μη έγκυες γυναίκες, οι φυσιολογικές PO₂ και PCO₂ (στο αρτηριακό αίμα) είναι συνηθισμένες στην ΠΕ (Malhotra & Weinberger 2019). Υποστηρίχθηκε ότι ο έλεγχος της πηκτικότητας του αίματος βοηθά στην πληρέστερη εκτίμηση της ασθενούς. Ωστόσο, τα επίπεδα των κυκλοφορούντων D-dimers, που είναι χρήσιμα στη διάγνωση ΠΕ εκτός κήσης, δεν βοηθάνε σημαντικά στην εδραίωση της διάγνωσης της ΠΕ κατά την κήση (Borhart 2017) αφού αυξάνονται σταθερά από το πρώτο μέχρι και το τρίτο τρίμηνο και οι τιμές τους έχουν χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα. Έτσι, υψηλές τιμές D-dimer δεν είναι διαγνωστικές για ΠΕ ενώ χαμηλές τιμές D-dimer (ακόμα και <500 ng/mL) δεν αποκλείουν αποτελεσματικά την πιθανότητα ΠΕ (Malhotra & Weinberger 2019). Αν και έγιναν προσπάθειες καθιέρωσης τιμών αναφοράς για τα D-dimers κατά την κήση, δεν υπάρχουν καθολικά αποδεκτές τιμές ώστε να μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον αποκλεισμό της διάγνωσης. Φυσιολογικά, μετά τον τοκετό, αναμένεται αργή προοδευτική πτώση των D-dimers. Γενικότερα, τα επίπεδα τροπονίνης (TN) ενώ έχουν προγνωστική χρησιμότητα (αφού σχετίζονται με επιδείνωση και θάνατο), δεν βοηθούν στη διάγνωση διότι μπορεί να είναι αυξημένα μόνο στο 30% των ασθενών ακόμα και με μεγάλη ΠΕ. Είναι περίπου «αναμενόμενο» ότι τα αυξημένα επίπεδα TN μετά από ΠΕ πέφτουν γρηγορότερα (≤40 ώρες) από τα επίπεδα TN μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Θεραπευτική αντιμετώπιση: Η ΠΕ είναι μια σοβαρή κατάσταση που πρέπει να αντιμετωπίζεται με εισαγωγή της ασθενούς στο νοσοκομείο για κατάκλιση, χορήγηση οξυγόνου και αντιπηκτική θεραπεία με ηπαρίνη. Μια δόση εφόδου 5.000-10.000 μονάδων ηπαρίνης πρέπει να δοθεί ενδοφλεβίως με συνεχή έγχυση που ακολουθείται από δόση συντήρησης περίπου 1.000 μονάδων (το ελάχιστο) την ώρα (Weiss & Smith 2003). Βλέπε και θεραπευτική αντιμετώπιση ΒΦΘ. Η δόση προσαρμόζεται ώστε η aPTT να διατηρείται στο 1,5-2,5 (σε σχέση με τον μάρτυρα). Μετά τη σταθεροποίηση της κατάστασης της ασθενούς, η ηπαρίνη μπορεί να χορηγείται κάθε 12 ώρες υποδορίως. Ακόμα και αν δεν έχει οριστικοποιηθεί η διάγνωση, συστήνεται να ξεκινά η αντιπηκτική αγωγή. Φυσικά, η αγωγή μπορεί να αρχίσει και να συνεχιστεί με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους. Η χορήγηση βρογχο-

διασταλτικών και αναλγητικών συμπληρώνει τη φαρμακευτική αγωγή. Η λύση των θρόμβων με στρεπτοκινάση ή ουροκινάση θα μπορούσε να δοκιμαστεί μετά την πρώτη εβδομάδα της λοχείας ενώ αντενδείκνυται στην κύηση (Ιατράκης 2018).

3.1. «Πρώτες Βοήθειες»

Όπως με όλους τους ασθενείς, πρέπει να γίνει γρήγορη και προοδευτική εκτίμηση και αντιμετώπιση του αεραγωγού, της αναπνοής, της κυκλοφορίας και της λειτουργικής (αν)ικανότητας της ασθενούς. Δυστυχώς, η θεραπευτική αντιμετώπιση σε επίπεδο πρώτων βοηθειών είναι πολύ περιορισμένη, και η ασθενής πρέπει ταχέως να μεταφερθεί στο Νοσοκομείο (<https://www.firstaidfor-free.com/first-aid-guide-to-pulmonary-embolism-pe/>). Ωστόσο, διαπιστώθηκαν ανεπάρκειες και μεταξύ του ιατρικού προ-

σωπικού στα τμήματα επειγόντων περιστατικών ως προς τη γνώση της αντιμετώπισης της φλεβικής θρομβοεμβολής (Zhou et al 2019).

4. ΣΗΠΤΙΚΗ ΠΥΕΛΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΦΛΕΒΙΤΙΔΑ

Είναι η θρόμβωση των πυελικών αγγείων, με συνύπαρξη φλεγμονής. Προδιαθεσικοί παράγοντες είναι η πρόιμη ρήξη των υμένων και η καισαρική τομή. Είναι ασυνήθιστη κατάσταση και είναι συνέπεια πυελικής μόλυνσης (Beckmann et al 2002). Η μαγνητική τομογραφία έχει σημαντικό ρόλο ως συμπληρωματική τεχνική στη διάγνωση της στη διάρκεια της κύησης (Torkzad et al 2010).



ΣΗΜΕΙΑ ΚΛΕΙΔΙΑ

ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

- ▶ Στη διάρκεια της κύησης παρατηρείται αυξημένη συχνότητα θρομβοεμβολικής νόσου, που ευνοείται από τις φυσιολογικές μεταβολές του συστήματος πήξης και του φλεβικού συστήματος.
- ▶ Επομένως, στη διάρκεια της κύησης μπορεί να συμβεί με αυξημένη πιθανότητα φλεβοθρόμβωση, θρομβοφλεβίτιδα, πνευμονική εμβολή και σηπτική πυελική θρομβοφλεβίτιδα.
- ▶ Σήμερα, στις περισσότερες ασθενείς με εν τω βάθει

φλεβική θρόμβωση, προτιμάται η υποδόρια χορήγηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους διότι είναι εύκολη στη χρήση, αποτελεσματική και με καλό προφίλ ασφάλειας.

- ▶ Η πνευμονική εμβολή είναι μια σοβαρή κατάσταση, που πρέπει να αντιμετωπίζεται με έγκαιρη νοσηλεία και αγωγή που περιλαμβάνει την κατάκλιση, τη χορήγηση οξυγόνου και την αντιπηκτική θεραπεία με ηπαρίνη.

Βιβλιογραφία

- Al-Gahtani FH. Pregnancy-associated venous thromboembolism. Part I - Deep vein thrombus diagnosis and treatment. Saudi Med J 2009, 30:13-23.
- Arulkumaran S, Tamizian O. Maternal mortality. In: Oxford handbook of Obstetrics & Gynaecology. Arulkumaran S, Symonds IM, Fowle A (eds). Oxford, Oxford University Press 2004.
- Arya R. How I manage venous thromboembolism in pregnancy. Br J Haematol 2011, 153:698-708.
- Bauer KA. Risk and prevention of venous thromboembolism in adults with cancer. UpToDate 2015.
- Bauer KA. Maternal adaptations to pregnancy: Hematologic changes. UpToDate 2018.
- Beckman CR, Ling FW, Laube DW, Smith RP, Barzansky BM, Herbert WNP. Medical and Surgical Conditions in Pregnancy. In: Obstetrics and Gynecology. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2002.
- Borhart J. Emergency Department Management of Obstetric Complications. Switzerland, Springer 2017.
- Carmo-Pereira S, Bertolaccini ML, Escudero-Contreras A, Khamashta MA, Hughes GR. Value of IgA anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I antibody testing in patients with pregnancy morbidity. Ann Rheum Dis 2003, 62:540-3.
- Chauleur C, Cochery-Nouvellon E, Mercier E, Aya G, Mares P, Mismetti P, Lisalde-Lavigne G, Gris JC. Analysis of the venous thromboembolic risk associated with severe postpartum haemorrhage in the NOHA First cohort. Thromb Haemost 2008, 100:773-9.
- Che Yaakob CA, Dzarr AA, Ismail AA, Zuky Nik Lah NA, Ho JJ. Anticoagulant therapy for deep vein thrombosis (DVT) in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2010, 6:CD007801.
- Chen PW, Liu PY. Postpartum deep vein thrombosis resolved by catheter-directed thrombolysis: A case report. Medicine (Baltimore) 2019, 98:e16052.
- Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Implantation, Embryogenesis, and Placental Development. In: Williams Obstetrics, New York,

- The McGraw-Hill Companies 2010.
- Galioto NJ, Danley DL, Van Maanen RJ. Recurrent venous thromboembolism. *Am Fam Physician* 2011, 83:293-300.
- Galli M, Barbui T. Antiphospholipid antibodies and thrombosis: strength of association. *Hematol J* 2003, 4:180-6.
- Grewal M, Biswas MK, Perloff D. Cardiac, Hematologic, Pulmonary, Renal & Urinary Tract Disorders in Pregnancy. In: *Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment*. DeCherny AH, Nathan L. New York, Lange Medical Books 2003.
- Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Pettersen TM, Bailey KR, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005, 143:697-706.
- Homans J. Diseases of the veins. *New Engl J Med* 1944, 231:51-60.
- Ιατράκης Γ. Θρομβοεμβολική Νόσος στη Διάρκεια της Κύησης. Στο: Βιβλίο Μαιευτικής. Αθήνα, Εκδόσεις “Δεσμός” 2015.
- Ιατράκης Γ. Θρομβοεμβολική Νόσος στη Διάρκεια της Κύησης. Στο: Κύηση Υψηλού Κινδύνου. Αθήνα, Εκδόσεις “Δεσμός” 2018.
- Ιατράκης Γ (Μετάφραση-Επιμέλεια-Σχόλια). Εν τω βάθει Φλεβική Θρόμβωση. Στο: “Αλγόριθμοι στη Μαιευτική: Αντιμετώπιση και Τεκμηρίωση” των Norwitz ER, Belfort MA, Saade GR, Miller H. Αθήνα, Εκδόσεις Παρισιάνος 2011.
- Ιατράκης Γ, Βενετικού Μ, Καρίκας ΓΑ. AIDS. Φαρμακολογία στη Μαιευτική & Γυναικολογία. Αθήνα, Εκδόσεις Ζεβελικάκη 2017.
- Ιατράκης Γ (Μετάφραση-Επιμέλεια-Σχόλια). Σύνδρομο Αντιφωσφολιπιδικών Αντισωμάτων. Στο: “Αλγόριθμοι στη Μαιευτική: Αντιμετώπιση και Τεκμηρίωση” των Norwitz ER, Belfort MA, Saade GR, Miller H. Αθήνα, Εκδόσεις Παρισιάνος 2011α.
- Isma N, Svensson PJ, Lindblad B, Lindqvist PG. The effect of low molecular weight heparin (dalteparin) on duration and initiation of labour. *J Thromb Thrombolysis* 2010, 30:149-53.
- Jha P, Jha S, Millane TA. Peripartum cardiomyopathy complicated by pulmonary embolism and pulmonary hypertension. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005, 123:121-3.
- Jurus D, Duhl A, Ural SH. A review of thromboembolic complications in pregnancy. *Minerva Ginecol* 2010, 62:121-8.
- Kovac M, Miković Z, Rakičević L, Srzentić S, Mandić V, Djordjević V, Radojković D. A successful outcome of pregnancy in a patient with congenital antithrombin deficiency. *Vojnosanit Pregl* 2011, 68:175-7.
- Liu S, Rouleau J, Joseph KS, Sauve R, Liston RM, Young D, Kramer MS; Maternal Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. Epidemiology of pregnancy-associated venous thromboembolism: a population-based study in Canada. *J Obstet Gynaecol Can* 2009, 31:611-20.
- Magowan B. Medical Disorders in Pregnancy. In: *Obstetrics and Gynaecology*. Edinburgh, Churchill Livingstone 2005.
- Malhotra A, Weinberger SE. Deep vein thrombosis in pregnancy: Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis. *UpToDate* 2018.
- Malhotra A, Weinberger SE. Pulmonary embolism in pregnancy: Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis. *UpToDate* 2019.
- McLendon K, Attia M. Deep Venous Thrombosis (DVT) Risk Factors. Source Stat Pearls (Internet). Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing 2019.
- Milford W, Chadha Y, Lust K. Use of a retrievable inferior vena cava filter in term pregnancy: case report and review of literature. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009, 49:331-3.
- Miller MA, Chalhoub M, Bourjeily G. Peripartum pulmonary embolism. *Clin Chest Med* 2011, 32:147-64.
- Novacek G, Weltermann A, Sobala A, Tilg H, Petritsch W, Reinisch W, Mayer A, Haas T, Kaser A, Feichtenschlager T, Fuchssteiner H, Knoflach P, Vogelsang H, Miehsler W, Platzer R, Tillinger W, Jaritz B, Schmid A, Blaha B, Dejaco C, Eichinger S. Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology* 2010, 139:77987.
- O'Connor DJ, Scher LA, Gargiulo NJ 3rd, Jang J, Suggs WD, Lipsitz EC. Incidence and characteristics of venous thromboembolic disease during pregnancy and the postnatal period: a contemporary series. *Ann Vase Surg* 2011, 25:9-14.
- Patel JP, Patel RK, Graham Davies J, Arya R. Prophylaxis with low-dose low molecular weight heparin during pregnancy and the puerperium - is it effective? *J Thromb Haemost* 2011, Apr 12. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04297.x.
- Pillny M, Sandmann W, Luther B, Muller BT, Tutschek B, Gerhardt A, Zotz RB, Scharf RE. Deep venous thrombosis during pregnancy and after delivery: indications for and results of thrombectomy. *J Vase Surg* 2003, 37:528-32.
- Ramsey M. Normal Values. In: James D, Steer JP, Weiner CP, Krantz KE, Gonik B. *High Risk Pregnancy*. Elsevier 2011.
- Rațiu A, Navolan D, Spătariu I, Biriș M, Miculiță M, Motoc A. Diagnostic value of a negative single color duplex ultrasound in deep vein thrombosis suspicion during pregnancy. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2010, 114:454-6.
- Rodger M. Evidence base for the management of venous thromboembolism in pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010, 2010:173-80.
- Roeters van Lennep JE, Meijer E, Klumper FJ, Middeldorp JM, Bloemenkamp KW, Middeldorp S. Prophylaxis with low-dose low molecular weight heparin during pregnancy and the puerperium - is it effective? *J Thromb Haemost* 2011, 9:473-80.
- Roeters van Lennep JE, Meijer E, Klumper FJ, Middeldorp JM, Bloemenkamp KW, Middeldorp S. Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin insufficient in high-risk pregnancy. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011a, 155:A3433.
- Ross BJ. Genetic thrombophilias and pregnancy. *Postgrad Obstet Gynecol* 2001(21): 1-4.
- Romualdi E, Ageno W. Venous thrombosis at unusual site in women. *Thromb Res* 2011 Feb; 127 Suppl 3:S86-8.
- Royal College of Obstetricians & Gynecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top Guideline No. 37a, 2015.
- Schwartz DR, Malhotra A, Weinberger SE. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: Prevention. *UpToDate* 2014.
- Schwartz DR, Malhotra A, Weinberger SE. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: Treatment. *UpToDate* 2015.
- Schwartz DR, Malhotra A, Weinberger SE. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: Treatment. *UpToDate* 2016.
- Shakhbazov ShK, Rustamov RSh. Modern approaches to treatment of thrombosis in pregnant women, carriers of hereditary anomalies-F-V-Leiden and G20210A mutation. *Georgian Med News* 2008, 162:46-50.
- Thompson BT, Kabrhel C, Pena C. Clinical presentation, evaluation, and diagnosis of

the nonpregnant adult with suspected acute pulmonary embolism. UpToDate 2019.

Torkzad MR, Bremme K, Hellgren M, Eriksson MJ, Hagman A, Jørgensen T, Lund K, Sandgren G, Blomqvist L, Kälebo P. Magnetic resonance imaging and ultrasonography in diagnosis of pelvic vein thrombosis during pregnancy. *Thromb Res* 2010, 126:107-12.

Tsikouras P, Deftereou T, Anthoulaki X, Bothou A, Chalkidou A, Christoforidou A, Chatzimichael E, Gaitatzi F, Tsirkas I, Bourazan AC, Bampageorgaka E, Iatrakis

G, Zervoudis S, Rath W, Galazios G. Thrombophilia and Pregnancy: Diagnosis and Management. *Intech Open* 2019, 1-20, DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.85005>.

Vucic N, Cala K, Rancic I, Pticar R. Therapy and prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in gynecology and obstetrics. *Acta Med Croatica* 2003, 57:123-30.

Weiss J, Smith RS. Critical Care Obstetrics. In: *Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment*. DeCherny

AH, Nathan L. New York, Lange Medical Books 2003. Won HS, Kim do Y, Yang MS, Lee SJ, Shin HH, Park JB. Pregnancy-induced hypertension, but not gestational diabetes mellitus, is a risk factor for venous thromboembolism in pregnancy. *Korean Circ J* 2011, 41:23 -7.

Zhou WH1, He JQ, Guo SG, Walline J, Liu XY, Tian LY, Zhu HD, Yu XZ, Li Y. Venous thromboembolism in the emergency department: A survey of current best practice awareness in physicians and nurses in China. *World J Emerg Med* 2019,10:5-13.