

علاج تخثر الدم في أمراض النساء وفترة الحمل

مارك إيه رودجر وجينيفي لوتيميلير

المقدمة

سنستعرض بهذا الفصل شرحاً عملياً لكيفية معالجة والتحكم في تخثر الدم بأمراض النساء والولادة. بداية سنقدم فكرة عامة عن الانصمام التخثر الوريدي من حيث معدل الانتشار، والأسباب، وعلاجه وكيفية منعه. أولاً سنلقي نظرة عامة على الانصمام التخثر الوريدي أثناء الحمل ثم نتبعها بالانصمام التخثر الوريدي في أمراض النساء. وأخيراً سوف نقدم كيفية العلاج بموانع تخثر الدم في المرضى ذوي صمامات القلب الميكانيكية (الاصطناعية)، وذلك أثناء فترة الحمل.

نظرة عامة على الإنصمام التخثر الوريدي

Overview of Venous Thromboembolism

يشتمل الانصمام الخثاري الوريدي على حالتين، الخثار الوريدي العميق والانصمام الرئوي. ويرجع الخثار الوريدي العميق إلى تجمع دموي تكون في وريد عميق وغالباً ما يكون في الساق و/أو في منطقة الحوض، أما بالنسبة للانصمام الرئوي فيرجع إلى مرور تجمع دموي من خلال الشرايين الرئوية (وهذه الحالة قد تؤدي إلى الوفاة). يعد الانصمام الخثاري الوريدي من الحالات الشائعة التي من المحتمل أن تؤدي إلى الوفاة ولكن يمكن علاجها. لا يؤدي الانصمام التخثر الوريدي فقط إلى المرض الحاد والنتائج من الخثار الوريدي العميق والانصمام الرئوي بل قد يؤدي أيضاً إلى حالات مرضية طويلة المدى. يمكن أن تتفاقم حالة الانصمام التخثر الوريدي وتتطور إلى متلازمة ما بعد الخثرات والتي تتميز بتورم القدمين، تغير لون الجلد، تقرحات جلدية لا تلتئم بالقرب من الكاحلين والدوالي، مع احتمالية حدوث نزيف، ألم، عدوى أو التهابات. وقد يحدث في حوالي 1٪ من مرضى الانصمام الرئوي ارتفاع ضغط الدم الرئوي الانصمامي الخثاري المزمن، وفي هذه الحالة تكون التنبؤات المستقبلية للمرض سيئة إذا لم يتم علاجها مع تدهور واضح في نمط الحياة بسبب ضيق النفس [1].

معدل انتشار المرض

يشيع انتشار الانصمام الخثاري الوريدي سنوياً بنسبة ١٥٠/١٠٠.٠٠٠ من نسبة السكان ويمكن حدوثه في عمر الفرد بنسبة ٥٪ [٢-٥]. ويعتبر الانصمام الرئوي هو السبب الرئيس الثالث للوفاة بأمراض القلب والأوعية الدموية في شمال أمريكا متسببة في معدل وفيات بنسبة ٥-١٠٪ في المستشفيات.

الأسباب /عوامل الخطورة

إن حوالي نصف عدد الانصمام الخثاري الوريدي يكون غير محفز وذلك يحدث بدون وجود عامل إثارة، إما النصف الآخر فيكون محفز ببعض العوامل مثل الجبيرة الحصية، العمليات الجراحية، والأورام الخبيثة، وعدم الحركة. تعرف ثلاثية فيرشو (Virchow's triad) ثلاث عوامل مسببة للانصمام الوريدي (فرط تخثر الدم، والركود الدموي والوريدي وتدمير الأوعية). هذه العوامل الثلاثة توجد بصورة طبيعية أثناء الحمل، فترة النفاس وبعد العمليات الجراحية لأمراض النساء.

التشخيص

الانصمام الرئوي

أدوات التشخيص: التقييم السريري

يعدُّ تشخيص الانصمام في غاية الأهمية، وذلك بالإثبات المعطى بأن الانصمام الرئوي غير المشخص له نسبة وفيات بمعدل ٣٠٪ والذي يصل إلى أقل من ٨٪ إذا ما تم تشخيص الحالة وتم علاجها تماماً [٦-٨]، وعلى الرغم من أن تشخيص الانصمام الرئوي من أصعب المشكلات التي تواجه الأطباء. يجب أخذ الانصمام الرئوي في الاعتبار عند التشخيص التفريقي لكثير من الأعراض السريرية الشهيرة مثل ألم الصدر، ضيق التنفس والنفث الدموي وفي مجال واسع من الظروف السريرية. على الرغم من ذلك، فإن ٨-٣٠٪ فقط من المرضى المشكوك في مرضهم بالانصمام الرئوي هم بالفعل مصابون بالانصمام الرئوي [٩-١٢]، كما أن المرضى المقيمين بالمستشفى المشكوك بإصابتهم بالانصمام الرئوي (٢٠-٣٠٪) هم أكثر عرضه له أكثر من المرضى خارج المستشفيات (٨-٢٠٪) [٩].

بالإضافة إلى الاختبارات اللازمة لاستبعاد تشخيص الانصمام الرئوي مثل الأعراض الفردية، والعلامات، وأشعة الصدر، وقياس الغازات بالدم في الشرايين ورسم القلب، كل هذه الاختبارات تفتقد الحساسية والخصوصية اللازمة وحدها لإثبات أو استبعاد الإصابة بالانصمام الرئوي [١٣-١٦]، تستخدم بعض النظريات الدمج بين التنبؤ الإكلينيكي والاختبارات البسيطة (دي-دимер، الحيز السنخي الهامد، غازات الدم الشرياني)، وذلك لاستبعاد

الانصمام الرئوي للمريض بدون التصوير الإشعاعي الذي قد تطور وقد ساعد في تحسين علاج المرضى [١١٧، ١٧، ١٩]. إن قوانين القرارات السريرية هي الأدوات التي تدعم احتمالية المرض أو نتائجه (مثل انخفاض احتمالية ما قبل الاختبار للانصمام الرئوي) أو إقترح مرحلة تشخيصية أو علاجية لكي تكون مفيدة سريرياً (مثل وقف استخدام مضادات التخثر أو تقليل الحاجة إلى استخدام اختبارات التصوير). إن قوانين القرارات السريرية لا بد إن تستبعد عدد كبير من مرضى الانصمام الرئوي بدقة وأمان (مثل تحقيق أعلى نسبة حساسية، نسب توقع سلبية، واستبعاد النسب). أستل عدد من قوانين القرارات السريرية لكي تحدد احتمالية قبل الاختبارات في المرضى المعرضين للإصابة بالانصمام الرئوي [٢٠-٢٩، ١١، ١٧]. القليل فقط قد قاموا بحساب احتمالية الدقة والموثوقية التشخيصية والتصادم الفعلي على الممارسة العملية و يعدُّ جاهزة للاستخدام. وقد أثبت قانون ويلز في العديد من الظروف السريرية [٢٠، ٢٧، ٢٩] ونقترح استخدامه (الجدول رقم ٦، ١). كما أثبت روى إى ال أن استخدام مخطط الجوريسيبي التشخيصي يقلل معدل المرض والوفاة [٣٠]

الجدول رقم (٦، ١). قواعد التنبؤ السريرية للانصمام الرئوي .

نقاط وبلز	نقاط جنيف المعدلة
سرطان نشط	١+ السن < ٦٥
نفث الدم	١+ سرطان نشط
تاريخ مسبق بالخرثرة الدموية العميقة أو الانصمام الرئوي	١،٥+ نفث الدم
معدل ضربات القلب < ١٠٠	١،٥+ تاريخ مسبق بالخرثرة الدموية العميقة أو الانصمام الرئوية
جراحة أو راحة في السرير ≤ ٣ أيام خلال شهر	١،٥+ جراحة أو كسر في الساق السفلى خلال شهر
علامات سريره أو أعراض الخثار الوريدي العميق	٣+ استسقاء على أحد الجانبين ورفرفة مصحوبة بألم
عدم وجود تشخيص بديل مثل أو مشابه للانصمام الرئوي	٣+ تقرير مكرر بألم بالربلة
	٣+ معدل ضربات القلب ٧٥-٩٤ مم/دقيقة
	٥+ معدل ضربات القلب ≤ ٩٥

الاحتمالية السريرية	النقاط	نسبة الانصمام الرئوي %	الاحتمالية السريرية	النقاط	نسبة الانصمام الرئوي %
طفيفة	> ٢	٢-٦ %	طفيف	٣-٠	٧-١٢ %
متوسطة	٦ - ٢	١٧ - ٢٤ %	متوسط	١٠ - ٤	٢٢-٣١ %
مرتفعة	٦ <	٥٤ - ٧٨ %	مرتفع	١١ ≤	٥٨-٨٢ %
مستبعدة	٤ ≥	٨ - ١٣ %			
محملة	٤ <	٣٧ - ٥٦ %			

الأدوات التشخيصية: دي ديمر [D-Dimer] (مركب ينتج عن ارتباط جزئيتين متشابهتين)

الدي ديمر هو ناتج انحلال فيبرين الدم المتخثر المترابط ، ويتميز بحساسيته ولكنه دلالة ضعيفة الخصوصية للانصمام الوريدي التخثري. وترتفع معدلات دي ديمر إرتفاع نموذجي مع المرضى المصابين بانصمام وريدي تخثري حاد. ويمكن قياس معدل دي ديمر بعدد من التقنيات (مقاييسه الممتز المناعي المرتبط بالإنزيم (اليزا, ELISA)، تراص جميع خلايا الدم، تراص اللاتكس) ويمكن استخدام عديد من النقط التشخيصية الفاصلة. وقد أوضحت التحليلات المسبقة أن جميع دي ديمر تكمن على نفس منحني الروك (ROC) [٣١]، ومع ذلك فإن التقنيات الأكثر حساسية (مثل مقاييسه الممتز المناعي المرتبط بالإنزيم، اليزا) أو النقط التشخيصية الفاصلة الأكثر حساسية (مثل ٢٠٠ ميكروجرام/لتر) تكون أقل خصوصية. ويكون انخفاض الخصوصية أقل أهمية في حالات مجموعات منخفضة المخاطر (مثل العيادات الخارجية) وبالفعل فإن بعض البيانات تشير إلى أنه قد يكون آمن استخدام الفيداس (VIDAS) دي ديمر السلبية وحدها لاستبعاد إصابة مرضى العيادات الخارجية والمشتبه في اصابتهم بالانصمام الرئوي في نسبة كبيرة من السكان (٣٠-٣٥٪) [٣٢-٣٣]. ومع ذلك فإن محدودية خصوصية الحساسية لـ دي ديمر تحد من فائدتها للمرضى بالأقسام الداخلية [٣٤] وقد قامت بعض المعاهد الآن بتحديد استخدام اختبار دي ديمر لهذا السبب. إن هذه المقاييس لها عديد من المزايا منها أنها سهلة التنفيذ، الفترة الزمنية للإنتهاء من الاختبار قصيرة وغير مكلفة ، وتكون هذه المقاييس أقل حساسية وأكثر خصوصية من مقاييسه إيزا. إن إختبارات دي ديمر لا توفر ما يكفي من إرتفاع القيمة التنبؤية السلبية لاستخدامها وحدها لاستبعاد الإصابة بالانصمام الرئوي [٣٥، ٣٣].

الأدوات التشخيصية: فحص الأوعية الرئوية

إن القاعدة الذهبية لتشخيص الانصمام الرئوي هي وجود امتلاء معيب داخل الأوعية الدموية يظهر في تصوير الأوعية الرئوية. غياب هذا الكشف يستبعد وجود الانصمام الرئوي. وعلى الرغم من وجود القاعدة الذهبية للانصمام الرئوي إلا أن كثيراً من الأطباء اختاروا عدم استخدام تصوير الأوعية الرئوية في المرضى المشتبه في تعرضهم للانصمام الرئوي [٣٦]. وعدم استخدام الأطباء لهذه القاعدة الذهبية يشمل الأسباب الآتية : (١) الخوف من معدل الوفاة والأمراض الخطيرة المصاحبة لاستخدام تصوير الأوعية الرئوية (الوفاة تحدث في ٠-٠,٥٪ والأمراض الخطيرة غير المميتة ٠,٣ - ١٪) [٣٧، ٣٨] (٢) محدودية توافرها بعد ساعات العمل الرسمية وفي المراكز الصحية الصغيرة (٣) نفقاتها والخبرة اللازمة للقيام بالتصوير الأوعية الرئوية.

وعلى الرغم من القدرة الجيدة لأداء هذه التقنية، إلا أنه من الممكن ملاحظة حدوث قلة انتظام ضربات القلب، هبوط في ضغط الدم وعديد من الأعراض الجانبية؛ نتيجة التعرض للصبغة المتباينة، بالإضافة إن تصوير الأوعية الرئوية يعد أيضاً اختبار غير مثالي. ومن المتوقع أن يحدث انضمام خثاري وريدي بنسبة ٢,٢٪ (٩٥٪ فاصل الثقة من ٠,٣-٨٪) في مريض معروف بوجود تصوير أوعية وريدي طبيعي بعد سنة من المتابعة [١٢].

الأدوات التشخيصية: المسح الضوئي للتهوية والإرواء

منذ عشرات السنين كان الفحص الدقيق بالتهوية والإرواء للرئتين هو تقنية الفحص المختارة لتقييم المرضى المشكوك تعرضهم للانصمام الرئوي [١٢, ١٠]. لقد ساهم الباحثون (مجموعة PIOPED) في تطوير المعايير من خلال استقصاء محتمل لتشخيص حالات الانصمام الرئوي لتوضيح الفرق بين الاحتمالية المعتدلة (التي تسمى "متوسطة"، حدوث الانصمام الرئوي بنسبة ٣٠٪) والاحتمالية الأقل (تسمى "قليلة"، حدوث الانصمام الرئوي بنسبة ١٥٪). غير أن مصطلح "حدوث الانصمام الرئوي بنسبة قليلة" قد تعرض للكثير من الانتقادات بسبب تفسير بعض الأطباء بأن هذا المصطلح يعني عدم وجود احتمالية لإصابة بالمرض وعلى هذا الأساس فقد منعت استخدام جرعات ضد التخثر بشكل غير مرغوب في حالات ذات عواقب خطيرة [٣٩]. ولذلك لا يفضل اللجوء إلى التسمية التي لا تبنى على تشخيص صحيح للحالة المرضية لجميع نتائج الوميض سواء التي تظهر أن الحالة ليست طبيعية ولا التي تظهر احتمالاً كبيراً للإصابة بالمرض. يستبعد فحص الرئة بالإرواء الطبيعي الانصمام الرئوي ووجود احتمال كبير للإصابة بالمرض بحيث تصل نسبته إلى ٨٥-٩٠٪. ومع ذلك فإن معظم أممضة الرئة قد تكون غير تشخيصية (حالة غير طبيعية أو احتمال ضعيف للإصابة) وفي هذه الحالة ينحصر معدل انتشار الانصمام الرئوي بين ١٠-٣٠٪. وبذلك تتطلب الحالة القيام ببعض الاختبارات الأخرى لإثبات أو استبعاد الإصابة بالانصمام الرئوي لهؤلاء المرضى. ويكون إجراء تصوير الموجات فوق الصوتية الوريدية لأوردة الساق للكشف عن الخثار الوريدي العميق هو الاختبار التالي في حال عدم الوصول إلى تشخيص بوميض التهوية والإرواء. إن أعظم فائدة للتصوير الوريدي الوميض تتمثل في الحالات (١) التي يكون لديها احتمال كبير لتعرضها للانصمام الرئوي و (٢) علامات وأعراض الخثرة الوريدية العميقة. في هاتين المجموعتين ستكون نتيجة الموجات فوق الصوتية إيجابية في ٤٦ و ١٥٪ على التوالي [١١، ٤٠]. ويلغى هذا الشيء لإجراء تصوير الأوعية الرئوية في عديد من المرضى الذين لديهم هذه الخصائص. ولقد أثبت ويلز وزملاءه أن المرضى الذين ليس لديهم احتمالية عالية في إجراء وميض التهوية والإرواء وتخطيط بالأموح فوق الصوتية طبيعي أولى سيقومون بإجراء ٣ إختبارات تصوير إضافية بالموجات فوق الصوتية للأوردة على مدار أسبوعين (إختبار الموجات فوق الصوتية المتسلسل) حيث إنه يمكنه استبعاد تشخيص الإصابة بالانصمام الرئوي بأمان [١١]. إن القيود المفروضة على هذا الإجراء غير مناسبة وغير فعالة من حيث التكلفة حيث إن عدد قليل من المرضى الذين سيتم إجراء هذا الاختبار المتسلسل لهم مصابون بالفعل بالانصمام الرئوي.

الأدوات التشخيصية: تصوير الأوعية الرئوية بالأشعة المقطعية

برز خلال العقد الماضي تصوير الأوعية الدموية بالأشعة المقطعية باعتباره أول اختبار من اختبارات التصوير للقيام بفحص معظم المرضى المشكوك في تعرضهم للإصابة بالانصمام الرئوي [٤٢، ٤٣]. ولقد أظهرت بعض

دراسات التحكم في المرض أنه من الأفضل من الناحية الصحية التوقف عن علاج هؤلاء المرضى المشكوك في تعرضهم للانصمام الرئوي في حالة كانت نتائج تصوير الأوعية الدموية بالأشعة المقطعية سلبية [٤٤-٤٧]. وهناك عديد من الخصائص التي جعلت تصوير الأوعية الرئوية بالأشعة المقطعية أكثر قبولاً من مسح ضوئي التهوية / التروية: (١) حيث إن تصوير الأوعية الرئوية بالأشعة المقطعية يتمتع بخصوصية أعلي من المسح الضوئي التهوية / التروية (< ٩٠٪ على عكس الآخر ١٠٪)، (٢) قد يستطيع تصوير الأوعية الرئوية بالأشعة المقطعية إيجاد أسباب أخرى لشكوى المريض (بينما وميض التهوية والإرقاء لا يستطيع؛ (٣) يمكن الوصول إلى تصوير الأوعية الرئوية بالأشعة المقطعية على نطاق واسع وغالبا ما يكون متاح بعد ساعات [٣٠] وقد أجريت مؤخراً محاولة عشوائية كاملة لتصوير الأوعية الرئوية بالأشعة المقطعية بالمقابل لوميض التهوية والإرقاء في حوالي ١٤٠٦ مريض من المشكوك في تعرضهم للإصابة بالانصمام الرئوي. ولقد وجد فريقنا أن معدل الانصمام يزيد اكتشافه في جانب تصوير الأوعية الرئوية بالأشعة المقطعية [٤٨]. وعلى الرغم من ذلك فإنه لا يوجد زيادة في عدد مرضى الانصمام الحثاري الوريدي أثناء المتابعة من جانب الوميض التهوية والإرقاء والذي من المفترض أنه تم استبعاد إصابتهم بالانصمام الرئوي وعليه لم يتم علاجهم باستخدام مضادات التخثر. وعليه فإن هناك عديد من الأسئلة التي لم يتم الإجابة عليها بالنسبة للتحكم في معالجة المرضى والذين تم تشخيص حالاتهم على أنها حالات انصمام رئوي بواسطة من خلال تصوير الأوعية الرئوية بالأشعة المقطعية وتشمل على: (١) هل الامتلاءات المعيبة الصغيرة المنعزلة التي تظهر بكثرة في حالة ارتفاع ثبات تصوير الأوعية الرئوية بالأشعة المقطعية تعدُّ انصمام رئوي أم لا؟، (٢) وإذا كانت انصمام رئوي، هل تحتاج إلى علاج؟

استخدام الأدوات في الممارسة العملية

إنه من الممكن استخدام قاعدة ويلز مع فحص دي ديمر لاستبعاد الانصمام الرئوي بدون تصوير تشخيصي في عينة سكانية من السيدات غير الحوامل. ويمكن إستبعاد المرضى السلبيين لفحص دي ديمر وانخفاض أو عدم احتمالية ما قبل الاختبار كما أشارت قاعدة ويلز (انظر الجدول رقم ٦.١). و يجب أن يُجرى تصوير تشخيصي لجميع المرضى الذين تكون نتائجهم إيجابية بحسب فحص دي ديمر واحتمال أو عدم احتمال الإصابة ما قبل الاختبار. ولا بد من إجراء وميض تهوية وإرقاء أو تصوير الأوعية الرئوية بالأشعة المقطعية. نقوم باستبعاد الانصمام الرئوي في حالة إجراء وميض التهوية والإرقاء وظهور نتيجة طبيعية. أما المرضى من ذوي حالات احتمالية وميض عالية فلا بد من علاجهم من الانصمام الرئوي و المرضى الذين لم يظهر لهم وميض تشخيصي (١) احتمالية قليلة لما قبل الاختبار (في حالة كون وميض التهوية والإرقاء بمعدل طفيف) أو (٢) فحص دي ديمر سالب (في حالة كون وميض التهوية والإرقاء بمعدل طفيف أو معتدل) أو (٣) يمكن استبعاد الانصمام الرئوي بأمان في حال وجود

تسلسل سلبي لتصوير أوردة القدم بالموجات فوق الصوتية (اليوم الأول واليوم السابع). إذا كان تصوير أوردة القدم إيجابية فلا بد من معالجة هذا المريض. أما بالنسبة لكل المرضى الذين ليس لهم وميض تشخيصي، فلا بد من إجراء تصوير أوعية رئوية أو تصوير مقطعي حلزوني. يعتبر الانصمام الرئوي إيجابياً عند إجراء تصوير مقطعي حلزوني وظهور امتلاء معيب في الأوعية الكبيرة والقطعية. يمكن استبعاد الانصمام الرئوي لمريض أجرى تصوير مقطعي حلزوني سلبي إذا كان: (١) المسح الضوئي متعدد الشرائح أو (٢) أشعة مقطعية أحادية الشريحة إما أ) تصوير سلبي على جانبي القدم وإما ب) فحص دي ديمر سلبي وإما ج) احتمالية ما قبل الاختبار طفيفة أو مستبعدة.

الخثار الوريدي العميق (DVT)

الأدوات التشخيصية: التقييم السريري

إن حالات الخثار الوريدي العميق قد تؤدي إلى الإحساس بعدم راحة في القدم (ربلة الساق، الفخذ، الأربية، آلية)، تورم القدم، وتورم منطبع، تغير لون الجلد (إحمرار أو إزرقاق) وإحساس بدفء الجسم. إن المعايير السريرية غير موثوق بها. كما إنه لا يوجد شواهد خاصة في التاريخ أو الفحص الجسدي للأعراض يمكن استخدامها لإثبات أو نفي الخثرة الوريدية العميقة. مع ذلك فإن المعايير السريرية أثبتت أنها مفيدة في تصنيف المرضى إلى حالات منخفضة ومعتدلة ومرتفعة من حيث احتمالات ما قبل الإختبار [٤٩، ٥٠]. إن احتمالية ما قبل الإختبار أفضل طريقة لتحديد مدى جدوى استخدام قاعدة القرار السريري لويلز. ولقد إستمدت قاعدة ويلز للخثرة الوريدية العميقة وتم تشريعها خارجياً على نطاق واسع [٥١]. وتشمل القاعدة تسع بنود، منها أربع عوامل خطيرة للانصمام الخثاري الوريدي (السرطان النشط، والشلل، والشلل الجزئي، وعدم الحركة بسبب جيرة جبسيه حديثه، وراحة في السرير لمدة تتعدى ٣ أيام أو عملية جراحية كبيرة، وتاريخ مرضي عن إصابة سابقة بخثرة وريدية عميقة موثقة)، أربعة علامات سريرية للخثرة الوريدية العميقة (ألم محدود على طول مرور مجموعة الأوردة العميقة، وتورم بالرجل بأكملها، وتورم بأربلة الساق أكثر من ٣ سم عند مقارنتها بالساق التي لا يوجد بها أعراض، وتورم منطبع)، وأيضاً وجود تشخيص بديل مشابه أو أخطر من الخثار الوريدي العميق (الجدول رقم ٦.٢). ويقسم المرضى إلى مستبعد إصابتهم بالخثرة الوريدية العميقة إذا كان لهم تقييم بنقطة أو أقل أو احتمال إصابتهم إذا حصلوا على أكثر من نقطة. ويكون معدل الانتشار المؤكد في هاتين المجموعتين حوالي ٥ و ٣٠٪ [٥١].

الأدوات التشخيصية: التصوير الوريدي

في حين أن التصوير الوريدي هو القاعدة الذهبية لتشخيص الخثرة الوريدية العميقة، إلا أنه غير مريح (إدخال إبرة في ظهر القدم الحساسة للألم) وتشمل التعرض لصبغة التباين (والتي من الممكن أن تسبب تفاعلات جلدية، الحساسية الشديدة للبروتين والفشل الكلوي) بالإضافة إلى عدم انتشار التصوير الوريدي على نطاق واسع.

الأدوات التشخيصية: تصوير أوردة الساق بضغط الموجات فوق الصوتية

أصبح تصوير أوردة الساق بضغط الموجات فوق الصوتية هو أفضل اختبار في المرضى المشكوك في إصابتهم بالخشرة الوريدية العميقة. ولقد بدأ التصوير المتسلسل للأوردة بالموجات فوق الصوتية في الدراسات الإدارية السريرية لاستبعاد الإصابة بالخشار الوريدي العميق في مرضى غير مختارين وللحصول على أعلى حساسية وخصوصية للخشرة الوريدية العميقة الدنيا (الوريد المأبضى أو أعلى) من خلال دراسات دقيقة [٥٢]. ويكون تصوير الأوردة أقل حساسية وخصوصية للتخثر الوريدي العميق في المناطق القصوى (حيث إن التخثر الوريدي العميق محصور في أوردة الربلة الزوجية للشظوية، والأوردة الظنبوية الأمامية، والأوردة الظنبوية الخلفية).

الجدول رقم (٦،٢). النموذج السريري لتوقع احتمالية ما قبل الاختبار للتخثر الوريدي العميق.

عدد النقاط	الخصائص السريرية
١	سرطان نشط (استمرار العلاج، خلال الست أشهر السابقة للتخثر الوريدي العميق)
١	شلل، شلل جزئي، عدم الحركة؛ نتيجة جيبية جسيمة حديثة في الطرف السفلي
١	راحة سريرية لمدة ٣ أيام أو عملية جراحية كبيرة خلال الاثني عشر أسبوعاً سابقة متطلبة تخدير كلي أو موضعي
١	ألم موضعي على إمتداد مسار نظام الأوردة العميقة
١	تورم الساق بأكملها
١	تورم في أربلة الساق ٣٣ سم أكثر من الجانب الذي ليس له أعراض (قيست ١٠ سم أسفل أهدوبة الظنبوية)
١	ذمة انطباعية تفتصر على الساق التي تظهر عليها الأعراض
١	الأوردة السطحية الجانبية (ليست داوولي)
١	تخثر وريدي عميق سابق و موثوق
٢-	تشخيص بديل مشابه للتخثر الوريدي العميق على الأقل

ملحوظة: تشير النقطة ٢ أو أكثر إلى أن احتمالية التعرض للتخثر الوريدي العميق يكون وارداً، ويشير >٢ إلى أن احتمالية التعرض للتخثر الوريدي العميق غير وارد. أما في المرضى الذين لديهم أعراض في كلا الساقين، فإن الساق ذات الأعراض الأكثر هي الأكثر استخداماً. بالتبادل النقطة >١ طفيف، ١ أو ٢ متوسط و <٢ احتمالية أعلى.

استخدام الأدوات التشخيصية في الممارسة

يمكن إستبعاد الانصمام الرئوي والخشار الوريدي العميق بدون تصوير تشخيصي في المرضى الذين تكون نتائج فحص دي ديمر لديهم سالبة واحتمالية ما قبل الاختبار مستبعدة حيث يتم تحديدها باستخدام نموذج ويلز للخشرة الوريدية العميقة. يجب إجراء الموجات فوق الصوتية على أوردة القدم لباقي جميع المرضى. يمكن إستبعاد الخشار الوريدي العميق للمرضى الذين أجري لهم موجات فوق صوتية أظهرت نتائج سلبية. وأي من (١) احتمالية ما قبل الاختبار المستبعدة أو (٢) فحص دي ديمر سالب. ويجب إجراء متسلسلة موجات فوق صوتية بعد أسبوع في حالة أن باقي المرضى كانت حالتهم طبيعية بحسب الموجات فوق الصوتية وإيجابية وفقاً لفحص دي ديمر. و يمكن التوقف بأمان عن مضادات التخثر خلال فترات ما بين القيام بالموجات فوق الصوتية.

التدابير العلاجية للمرض

قد تصل نسبة معدل الوفيات في المستشفيات للذين لم تتم معالجتهم من الانصمام الخثاري الوريدي قد تصل إلى ٣٠٪ [١٧]. قد يقل معدل الوفيات إلى ٨٪ إذا تم التشخيص والمعالجة بشكل جيد. وعند الشك في الإصابة بالانصمام التخثري فلا بد وأن يكون التشخيص والعلاج فوري وفعال. تتم معالجة الانصمام الرئوي على أربعة مراحل: المرحلة الحادة (أول ٢٤ ساعة، شبه الحادة (اليوم ١-٧)، على المدى المتوسط (من يوم ٧-٦ أشهر) وعلى المدى الطويل (ما بعد ٦ أشهر). وقد تم تقدير أن ١٠٪ من مرضى الانصمام الرئوي يموتون من قبل تشخيصهم في الفترة الحادة [٥٣].

يقرر علاج انحلال الخثرة في المرضى الذين يعانون من عدم استقرار الدورة الدموية، والذين يعانون من نقص الأكسجة الحراري [٥٤] أو الغير مصابين بمرض خطير مع اختلال وظيفي في البطن الأيمن خلال إجراء تخطيط صدى القلب [٥٥]. وبذلك فإن ارتفاع نسبة خطر النزيف الهائل (٤-١٤٪) تجعلنا نحد من علاج انحلال الخثرة [٥٦]. إن غالبية المرضى المصابين بالانصمام الرئوي يمكن علاجهم عادة في العيادات الخارجية باستخدام الهيبارين أو الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي [٥٧-٥٩]. في الفترة الشبه حادة توصف جرعات الهيبارين أو الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي العلاجية لمدة ٥ أيام على الأقل وتقوم بتوقيفها عند تحقيق المعدل الطبيعي الدولي العلاجي بواسطة جرعات مضادات التخثر عن طريق الفم لمدة يومين متتاليين [٥٤]. وفي خلال هذه الفترة تصل نسبة خطر حدوث نزيف شديد إلى حوالي ١-٢٪ [٦٠، ٦١]. أما بالنسبة للحالة المتوسطة، فإن استخدام مضادات التخثر عن طريق الفم تستمر لفترة تتراوح بين ٣ شهور للانصمام الرئوي المحفز بسبب عامل خطر مؤقت [٦٢] إلى فترة أطول (تتراوح من ٦ شهور إلى أجل غير مسمى) بالنسبة للانصمام الرئوي غير المحفز. إن نسبة الخطر للتعرض للانصمام الوريدي التخثري المتكرر من يوم التشخيص وحتى ٩٠ يوماً؛ تصل إلى ٤-٦٪ [٦٠، ٦١، ٦٣] مع وجود نسبة خطورة قد تؤدي إلى التعرض للوفاة؛ نتيجة لإعادة الإصابة بالانصمام الوريدي التخثري والتي تقدر بحوالي ١٠٪ [٦٣]. وليس من المستغرب أن تكون نسبة خطر الوفاة في مرضى المستشفيات أعلى من مرضى العيادات الخارجية [٧، ٦٤]. إن استخدام مضادات تخثر الدم ترتبط بنسبة خطر التعرض للنزيف الشديد ٢-٦٪ سنوياً، ونسبة ٠,٢-٠,٦٪ سنوياً للنزيف المميت وإعتبارات التكلفة ونمط الحياة والاضطرابات [٥٤، ٦٥]. وعلى المدى الطويل في السنة الأولى والثانية من التوقف عن استخدام مضادات التخثر عن طريق الفم تكون نسبة الخطر للتعرض للانصمام الوريدي التخثري المتكرر ٥-٢٧٪ [٦٦-١٧٢].

الوقاية العلاجية

إن الاستعراض الشامل لجميع الطرق والدلالات التي يمكن استخدامها للوقاية من حدوث الانصمام التخثري الوريدي خارج نطاق هذا الفصل. وجد أن الحركة المبكرة بالإضافة إلى جوارب الضغط المدرجة لهم تأثير ضعيف، كما أنهم رخيصي الثمن، وآمان، فضلاً عن استخدام وسائل غير باضعة لمنع حدوث الانصمام الخثاري الوريدي [٧٣]. وتشتمل الأدوات متوسطة الفاعلية على جرعة من الهيبارين المنخفض، مضخات الضغط الهوائي المتقطع. أما الأدوات الأكثر فاعلية فتشمل الوقاية العلاجية ضد التخثر مع هيبارين منخفض الوزن الجزيئي، وأرفرين أو فوندابارينكس. وعلى الرغم من أن هذه العلاجات قد تؤدي إلى زيادة نسبة خطورة التعرض للتنظيف الحاد، والتكلفة الباهظة والتعقيد (إما بسبب الحقن تحت الجلد وإما بسبب المتابعة العملية) حيث يتم تخصيصها للمرضى المعرضين لخطر الإصابة للانصمام الوريدي التخثري حيث وجود قاعدة دليل تدعم استخدامها.

الانصمام الخثاري الوريدي أثناء الحمل

معدل إنتشار المرض

يبقى الانصمام الخثاري الوريدي السبب الأكثر شيوعاً لوفيات الأمهات في العالم المتقدم [٧٤-١٨٢]. إن التعريف المباشر لمعدل وفيات الأمهات هو الموت أثناء الحمل أو بعد ٤٢ يوم من انتهاء فترته الحمل، لأي سبب متعلق بالحمل أو أنه يتفاقم بسبب الحمل أو علاجه [٨٣]. يتراوح معدل وفيات الأمهات المباشر ما بين ٦.١ لكل ١٠٠,٠٠٠ و ٩.١ لكل ١٠٠,٠٠٠ مولود حي في العالم الغربي [٨٤]. يسبب الانصمام الخثاري الوريدي ما بين ٢٠٪ [٨٣] و ٥٢٪ [٨٤] من وفيات الأمهات المباشرة (أي من ١.٢ إلى ٤.٧ وفيات بسبب الانصمام الخثاري الوريدي لكل ١٠٠,٠٠٠ أم).

يحدث الانصمام الخثاري الوريدي أكثر بعشر مرات في السيدات الحوامل عن غير الحوامل في نفس المرحلة العمرية. إن مجموعة الدراسات الاستيعابية التي استخدمت قاعدة البيانات التنفيذية للسكان تشير إلى أن معدل حدوث الانصمام الخثاري الوريدي هو ٥-١٢ لكل ١٠,٠٠٠ حامل في فترة ما قبل الولادة و ٣-٧ لكل ١٠,٠٠٠ في فترة ما بعد الولادة [٨٥-٨٨] وفي المقارنة بعد ضبط السن والجنس فإن معدل الحدوث يتغير إلى ١.٦ لكل ١٠,٠٠٠ سيدة و ٠.٢ لكل ١٠,٠٠٠ سيدة على التوالي في إطارات زمنية مماثلة [٣].

إن معدل حالات الوفاة أثناء الحمل المصحوبة بوجود انصمام خثاري وريدي يمكن أن تقدر بحذر على أنها ٠.٦٪ (من أعلى، ١.٢ وفيات بسبب الانصمام الخثاري الوريدي لكل ١٠٠,٠٠٠ مقسومة على ١٩٠ حالة انصمام خثاري وريدي لكل ١٠٠,٠٠٠) ولكنه قد يصل إلى ٥.٨٪ (من أعلى، ٤.٧ وفيات بسبب الانصمام الخثاري

الوريدي لكل ١٠٠,٠٠٠ مقسومة على ٨٠ حالة انصمام خثاري وريدي لكل ١٠٠,٠٠٠). إن أكثر من ثلث حالات الحمل التي يصاحبها انصمام خثاري وريدي تحدث في فترة ما بعد الولادة مع تسليط الضوء على زيادة خطورة حدوث الخثار في الفترة الوجيزة ما بعد الولادة (٦ إلى ٨ أسابيع) مقارنة مع الـ ٤٠ أسبوعاً للحمل [٨٩]. وعليه فإن معدل الإصابة اليومي بالانصمام الخثاري الوريدي هو أربعة أضعاف أعلى في الفترة ما بعد الولادة مقارنة مع فترة ما قبل الولادة [٨٩].

وجد أن ٨٠٪ من السيدات الحوامل المصابات بالانصمام الخثاري الوريدي سوف يصبن في النهاية بمتلازمة ما بعد الخثار بينما ٦٥٪ سوف تصبن مؤكداً بقصور في الأوردة العميقة [٩٠]. وهذا قد يكون بسبب احتمالية حدوث خثار وريدي بالوريد الفخذي الحرقفي في السيدات الحوامل عنه في السيدات غير الحوامل المصابات بالخثار الوريدي العميق.

الأسباب وعوامل الخطورة

كما ذكر أعلاه، عرفت ثلاثيه فيرشو ثلاثة عوامل مسببة للخثار الوريدي وهي (فرط الخثورية، وركود دموي وريدي وتضرر الوعاء الدموي)، كل منها يوجد عادة أثناء الحمل والنفاس. يؤدي كل من الحمل والنفاس إلى فرط الخثورية، نظراً لزيادة مستويات محفزات التخثر (زيادة الفيبرينوجين ومستويات كل من العامل ٥، ٩، ١٠، ١٢ و ٨) وقلة في نشاط مضادات التخثر (قلة في مستويات البروتين إس وزيادة مقاومة بروتين سي المنشط) وقلة نشاط المواد المحللة للفيبرين (زيادة مثبط منشط البلازمينوجين ١ و ٢ وقلة نشاط البلازمينوجين النسيجي) [٩١، ٩٢]. يؤدي ذلك إلى تنشيط عملية التخثر كما هو واضح من زيادة تولد الثرومبين، ونشاط عملية تكوين الثرومبين ومضادات الثرومبين ونشاط الإف ١-٢ (F1-2) [٩١، ٩٢]. كما يمكن أن يحدث ضرر للأوعية الدموية بالحوض أثناء الولادة (إما مهبلية أو قيصرية) ويحتمل أن يساهم في زيادة خطورة التخثر الوريدي. يفني الحمل بدأ الركود الدموي الوريدي مع نهاية الثلث الأول من الحمل ويبلغ قمته في الأسبوع الـ ٣٦؛ نتيجة زيادة التمدد والضغط على أوردة الحوض بواسطة الرحم في فترة الحمل [٩٣] والضغط على الوريد الحرقفي الأيمن بالوريد الحرقفي الأيسر. والأخير قد يؤدي إلى ميل ملحوظ لإصابة الساق اليسرى بالخثار الوريدي العميق أثناء الحمل (أكثر من ٨٠٪) [٨٧، ٨٩].

تضمنت دراسة كبيرة حديثة للحالات والمجموعات الضابطة بعض عوامل خطر مستقلة للانصمام التخثري الوريدي وهي الحمل المحفز والتوأم وعدم الحركة في فترة ما قبل (الراحة السريرية لأكثر من أسبوع) و التدخين (مدخنة لأكثر من ١٠ سيجارات في اليوم) والزيادة الطفيفة في الوزن (أكثر من ٧ كجم). إن عدم الحركة في فترة ما قبل الولادة وزيادة مؤشر كتلة الجسم يضاعفان خطورة الانصمام التخثري الوريدي في فترة ما قبل الولادة. تتضمن العوامل المستقلة المسببة للانصمام التخثري الوريدي في فترة ما بعد الولادة عدم الحركة في فترة ما قبل الولادة (أقل من

أسبوع)، التدخين (مدخنة أكثر من ٥ سيجارات يومياً)، تقييد نمو الجنين داخل الرحم (أقل من الشريحة المثوية ٢,٥)، تسمم الحمل، الولادة القيصرية الطارئة، نزيف ما بعد الولادة، العدوى والعمليات ما بعد الولادة [١٩٤]. إن عدم الحركة في فترة ما قبل الولادة، زيادة مؤشر كتلة الجسم والعمليات التي تجرى لإيقاف نزيف ما بعد الولادة قد أظهرت تأثير مضاعف في زيادة خطورة التخثر الوريدي في فترة ما بعد الولادة. إن عدم الحركة في فترة ما قبل الولادة هو العامل الأكثر خطورة مسيياً للانصمام التخثري الوريدي بنسبة ١٠ إلى ٤٠ ضعفاً. عند عقد مقارنة ما بين الولادة المهبلية والولادة القيصرية بلا مشكلات فإننا نجد أن الأخيرة تسبب زيادة طفيفة في نسبة خطورة الانصمام التخثري الوريدي المصاحب للحمل. على أن السيدات اللاتي يخضعن لإجراء عمليات قيصرية طارئة هن أكثر عرضة للانصمام التخثري الوريدي بنسبة خطورة أكثر من ضعفين للإصابة بالانصمام الرئوي أو تخثر الأوردة العميقة. إن حدوث العدوى كمضاعفات للولادة المهبلية أو القيصرية أو نزيف ما بعد الولادة يصاحبها أخطر أكبر للإصابة بالانصمام التخثري الوريدي بنسبة احتمالية تتراوح ما بين ٥ إلى ٢٠.

هناك أيضاً عوامل خطر أخرى غير مذكورة في هذه الدراسة تتضمن أهبة التخثر، التاريخ المرضي للعائلة والإصابة المسبقة بالتهاب الأوعية الدموية السطحية أو الانصمام التخثري الوريدي. إن السيدات المصابات بأهبة التخثر هن أكثر عرضة للإصابة بالانصمام التخثري الوريدي بالمقارنة مع السيدات غير المصابات بالمرض (من ٣ إلى ١٥ ضعف الخطورة) [٩٥-٩٧]. تبين في دراسة موجهة صغيرة للحالات أن التاريخ المرضي للعائلة (و خاصة القرابة من الدرجة الأولى) يعد عامل خطورة للانصمام التخثري الوريدي المصاحب للحمل [١٩٨]. كما أنه قد أظهرت الدراسات الحديثة أن المعدلات المتوقعة للانصمام التخثري الوريدي، في فترة ما قبل الولادة في السيدات المصابات بأهبة التخثر اللاتي قد أصبن من قبل بالانصمام التخثري الوريدي لأسباب مجهولة، هي ١٠٪ (٩٥٪ فاصل الثقة - ٢٥، ٤٤٪) [١٩٩]. إن السيدات المصابات بأهبة التخثر اللاتي قد أصبن من قبل بالانصمام التخثري الثانوي في الأوردة الدانية قد تقدر بأنهن معرضات لتكرار الإصابة بالانصمام التخثري الوريدي في فترة ما قبل الحمل بنسبة ٦٪ في الحمل اللاحق (٩٥٪ فاصل ثقة ١٧، ٠ - ٣١، ٩٪) [١٩٩]. وقد ظهر أيضاً أن التخثر الوريدي السطحي يعد عامل خطورة آخر مستقل للإصابة بالانصمام التخثري الوريدي أثناء الحمل (نسبة الاحتمالية تتراوح بين ٩،٤) في دراسات الحالات الموجهة [١٠٠].

التشخيص على أساس الأدلة

لا بد من تقدير قلة المواد المطبوعة عن تدبيرات الفحص لتشخيص الانصمام التخثري الوريدي المتوقع أثناء الحمل. كما أن فقدان فعالية الوسائل المختلفة للتصوير التشخيصي للانصمام التخثري الوريدي المتوقع أثناء الحمل

والمعلومات المحدودة عن مصداقية التقييم السريري للانصمام الخثري الوريدي أثناء الحمل قد أدى إلى صعوبة وجود توصيات مستندة إلى الأدلة.

علاوة على ذلك، فإنه قد تعقدت التدابير التشخيصية للانصمام الخثري الوريدي المتوقع؛ نظراً للاهتمام بتشخيص أسباب تمسخ وإصابة الأجنة بالأورام عند تشخيص الانصمام الخثري الوريدي المتوقع أثناء الحمل بوسائل التصوير المختلفة. وعليه فإن المبادئ التوجيهية للممارسة الطبية قد تطورت عن طريق توسيع مجال البحث للسيدات غير الحوامل، مع الأخذ في الاعتبار البيانات المحدودة المتاحة عن الحوامل وتفسير هذه الأدلة مع الظروف الاستثنائية المحيطة بالحمل (تعرض الأجنة للإشعاعات والفسولوجية والفسولوجية المرضية الإستثنائية للحمل والولادة).

وقد تسببت وسائل التصوير المختلفة المستخدمة لتشخيص الانصمام الخثري الوريدي المتوقع أثناء الحمل في زيادة القلق عند الأطباء والمرضى خوفاً من تعرض الأجنة والأمهات للإشعاع الناتج عنها. إن مقدار الإشعاعات التي يتعرض لها الجنين من وسائل تصوير الخثار الوريدي العميق والانصمام الرئوي سوف تكون أقل من ٥ راد وهو المقدار الذي أوصت اللجنة الوطنية بأنه الحد الأقصى المسموح بالتعرض له طوال فترة الحمل.

و قد قرر جينسبيرج وآخرون أن تعرض الجنين لمقدار ٥ راد أو أكثر ممكن أن يؤدي لزيادة خطورة إصابة الطفل بالأورام لضعفين ويمكنه أيضاً أن يسبب زيادة طفيفة في عيوب العين الخلقية [١٠١]. ومن ناحية أخرى فإنه لا يؤدي إلى زيادة نسبة تقييد نمو الجنين داخل الرحم، الإجهاض أو موت الأجنة قبل أو بعد الولادة. تقدر نسبة الإشعاعات التي يتعرض لها الجنين أثناء تصوير الأوردة الثنائي بدون تدريع منطقة البطن ب ٠,٦٢٨ راد وقد تصل إلى ٠,٣٧ راد أثناء تصوير الأوعية الدموية الرئوية عن طريق الفخذ وإلى ٠,٥٨ راد بمسح التهوية / التروية. إن الجهود المضنية لتحديد نسبة التعرض للإشعاعات، عن طريق استخدام تصوير الأوردة المحدودة (أقل من ٠,٥ راد)، تصوير الأوعية الرئوية عن طريق العضد (أقل من ٠,٠٥ راد) استخدام جرعات مخفضة أثناء المسح بالإرواء (بإهمال المسح بالتهوية في دراسات الإرواء السلبية) (أقل من ٠,٠١٢ راد)، وذلك أسفر عن تقليل نسبة تعرض الجنين للأشعة. وعلى الرغم من احتمالية تعرض الجنين للإشعاعات على نحو جازم بنسبة قليلة فلا بد من طمأننة الأطباء والمرضى أن المنفعة العائدة من استخدام التدابير المناسبة في طرق العلاج هي أكثر بكثير من الضرر الناتج عنها مع الأخذ في الاعتبار نسبة الوفيات المرتفعة؛ بسبب عدم علاج الانصمام الخثري الوريدي أيضاً النزيف الحاد الذي ينجم عن تعاطي الأدوية المضادة للتخثر في السيدات اللاتي لا يعانين من الانصمام الخثري.

الخثار الوريدي العميق

إن الإشتباه بحدوث الخثار الوريدي العميق أثناء الحمل أمر شائع كما أنه عادة ما تشكو الحوامل أو يتم اكتشاف تورم الساقين أثناء الحمل. إضافة إلى ذلك فإنه باعتبار حقيقة حدوث تخثر في الوريد الحرقفي فقط بصورة

متكررة أثناء الحمل فإن المريضات يمكن أن يتقدمن بشكوى من ألم معزول في منطقة الردف، منطقة الفخذ، الخصر أو البطن [١٠٢]. وكما نوقش أعلاه فإن نموذج ويلز للختار الوريدي العميق مفيد في تعيين احتمالات ما قبل الإختبار في السيدات غير الحوامل. غير أن الدراسات التي أثبتت هذا النموذج والدراسات المشتقة منه لم تتضمن السيدات الحوامل. لهذا فمن المرجح جداً أن توزيعه الحقائق المادية كأعراض للمرض (على سبيل المثال: تورم الساق اليسرى) وعوامل الخطورة (على سبيل المثال: الرضوض، انعدام الحركة، والعمليات والأورام الخبيثة) ستكون مختلفة في السيدات الحوامل ولهذا فإن الأداء المتبع للتقييم السريري ربما يختلف في هذا القطاع الثانوي من السكان وأنه لا ينبغي أن يستخدم نموذج ويلز مع السيدات الحوامل.

ترتفع مستويات ال دي ديمر طوال فترة الحمل الطبيعي [١٠٣]. ولكن تصبح تلك المستويات غير طبيعية عند قرب الأوان الطبيعي للمخاض وبعد الولادة في معظم السيدات اللاتي حملن حملاً طبيعياً. ولهذا فإن فحص ال دي ديمر، بشكل عام وبالأخص أثناء الحمل، هو حساس ولكن غير خصوصي للانصمام التخثري الوريدي. مع ذلك، فقد أظهرت دراسة صغيرة أن الأداء التشخيصي لتغرية ال دي ديمر في كل الدم هو مبشر في المرأة الحامل. هذا ال دي ديمر له حساسية بنسبة ١٠٠٪ (نطاق الثقة، ٧٧-١٠٠٪ [١٣ من ١٣ مريض])، وخصوصية بنسبة ٦٠٪ (نطاق الثقة، ٥٢-٦٨٪)، والقيمة التنبؤية السلبية كانت ١٠٠٪ (نطاق الثقة، ٩٥-١٠٠٪ [٨١ من ٨١]). لقد كان ال دي ديمر موجباً في ٠٪ (نطاق الثقة، ٠-٦٠٪)، ٢٤٪ (نطاق الثقة، ١٤-٣٧٪)، و ٥١٪ (نطاق الثقة، ٤٠-٦١٪) عند السيدات في أول وثاني وثالث ثلث من الحمل [١٠٤].

و كما نوقش من قبل، فإن صور الأوردة هي المعيار الذهبي لتشخيص الخثار الوريدي العميق ولكنها غير مريحة، باضعة، وقد يصاحبها حساسية أو فشل كلوي جراء التعرض للصبغة التباينية (و إن كانت نادرة مع الوسائل التباينية منخفضة الايونية) أما أثناء الحمل فقد يتعرض الجنين للإشعاع. ونتيجة لذلك فإنه نادراً ما تستخدم وسيلة تصوير الأوردة لتشخيص الخثار الوريدي العميق أثناء الحمل.

إن الإجراءات الأمثل أثناء الحمل هو الكشف على وريد الساق باستخدام فائق الصوت بعد الضغط عليه. فإن الكشف على الأوردة عن طريق استخدام فائق الصوت هي وسيلة غير باضعة ولا يصاحبها تعرض الجنين للإشعاعات. لذا فلا بد من عمل دراسات للتحقق من فعالية تصوير الأوردة أثناء الحمل خاصة وأنه يحدث ركود دموي بالوريد أثناء الحمل [٩٣]. فهذه التغيرات الطبيعية أثناء الحمل قد تؤثر في الدقة التشخيصية لتصوير الأوردة في السيدات الحوامل.

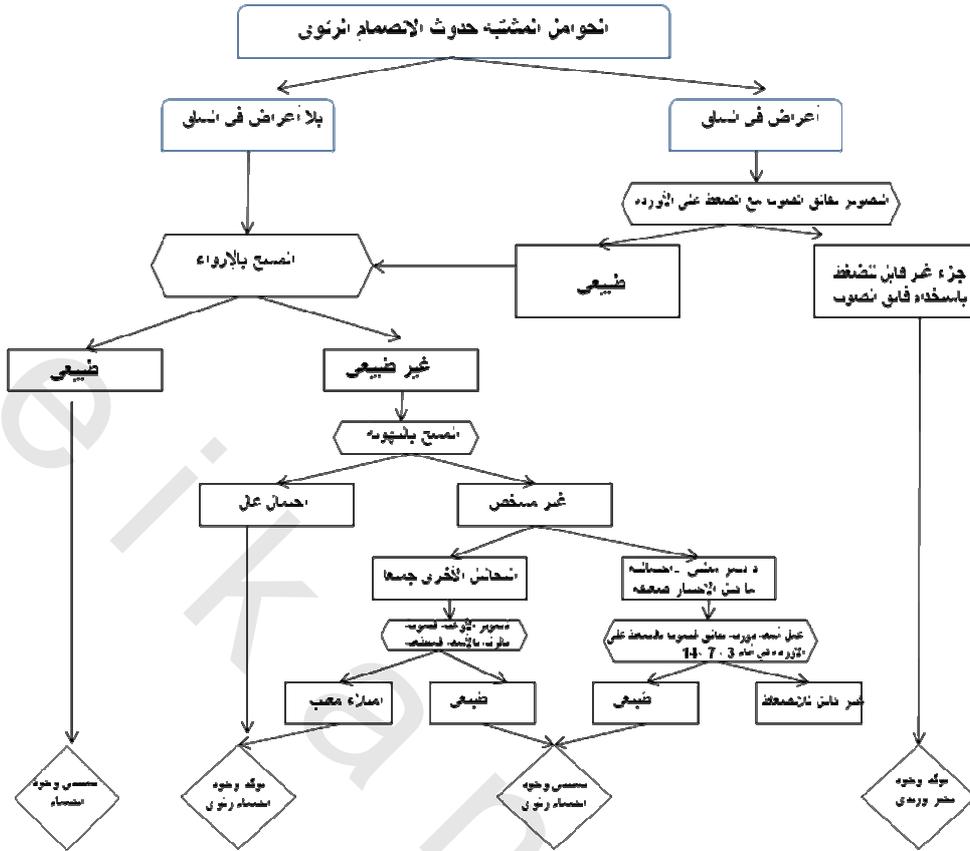
في حين أن الدراسات القائمة ستساعد في توضيح فعالية الأساليب التشخيصية المتبعة في التحقق من الخثار الوريدي العميق المتوقع أثناء الحمل لهذا فإننا نقترح الآتي (انظر رسم توضيحي ٦-١). ينبغي على النساء المتوقع لهن حدوث الخثار الوريدي العميق أن يتم لهن عمل تعيين احتمالات ما قبل الإختبار وقياس لنسبة ال دي ديمر. كما ينبغي أن يتم تصوير أوردة كل السيدات الحوامل المتوقع حدوث الخثار الوريدي العميق لهن. فأما إذا ما تم

الانصمام الرئوي

يبقى تشخيص هذا المرض واحداً من أهم التحديات التي تواجه الأطباء المسؤولين عن رعاية السيدات الحوامل. يدخل الانصمام الرئوي في التشخيص التفريقي للعديد من الشكاوى المرضية السريرية التي تتضمن ألم بالصدر؛ وضيق التنفس؛ ونفث الدم؛ وسرعة ضربات القلب غير المفسر. و يعدُّ ضيق التنفس؛ ألم بالصدر؛ و سرعة ضربات القلب الغير مفسر من الأعراض الشائعة للسيدات الحوامل وعليه يجب أخذ هذا التشخيص في الاعتبار. يعدُّ معدل انتشار هذا المرض في المرضى الحوامل المشكوك تعرضهم للانصمام الرئوي أقل من انتشاره في المرضى غير الحوامل. و تعدُّ المريضة الحامل المعرضة للانصمام الرئوي أصغر سناً من المريضة غير الحامل المعرضة للانصمام الرئوي. (الصورة ٦-٢). ومن هذا نستنتج أن السيدات الحوامل المصابات بالانصمام الرئوي أقل عرضة لوجود أمراض أخرى مصاحبة عن السيدات غير الحوامل المصابات بالانصمام الرئوي. في إحدى الدراسات الجماعية الصغيرة لفحص التهوية والإرواء للسيدات المتوقع لهن حدوث الانصمام الرئوي، وجد أن ١.٨٪ فقط لديهم احتمالية عالية لفحص التهوية/الإرواء، وأقل من ٦٪ يعالجون من الانصمام الخثاري الوريدي بعد اكتمال الفحص التصويري [١٠٧]. ووجود نماذج سريرية واضحة لاختبارات احتمالية حدوث الانصمام الرئوي لم تأخذ شرعيتها بعد للسيدات الحوامل [١٩، ٢٠، ٢٧]. لذلك عديد من الفحوصات سوف تكون مطلوبة إما لإثبات شرعية هذه النماذج السريرية في السيدات الحوامل أو لتطوير نماذج جديدة خاصة بهم. إن اختبارات احتمالية الإصابة بالانصمام الرئوي في السيدات الحوامل تتطلب وجود نماذج إكلينيكية خاصة للانخثار الوريدي العميق للساق اليسرى والأماكن المختلفة للانصمام الخثاري الوريدي وعوامل الإصابة به.

يعدُّ استخدام فحص التهوية/الإرواء محدود في غير الحوامل وذلك لان الفحوصات الرئوية غير تشخيصية سواء أكانت النتيجة طبيعية أم ذات احتمالية عالية ولذلك فإن نسبة تشخيص الانصمام الرئوي تتراوح ما بين ١٠٪ إلى ٣٠٪. كما نجد أن الفحص الرئوي طبيعى في نسبة كبيرة من السيدات الحوامل (أكثر من ٧٠٪) وذلك لقلة أمراض الجهاز التنفسي المصاحبة على العكس من باقي المرضى غير الحوامل المتوقع حدوث الانصمام الرئوي لهن [١٠٧]. في السيدات الحوامل المتوقع لهن حدوث الانصمام الرئوي يظهر في عدد قليل لهن نتائج غير تشخيصية (٢٥٪) عن مرضى آخرين غير محددين [١٠٧]. ولذلك لابد من إجراء فحوصات أكثر لاستبعاد تشخيص الانصمام الرئوي في هؤلاء المرضى

في الدراسة الاستيعابية التي أجريت للسيدات اللاتي تم عمل بعض الفحوصات لهن لتشخيص الانصمام الرئوي مثل التصوير بالموجات فوق صوتية للأوردة على الجانبين ومقاومة تخطيط التحجم والذي تم عملة على ٦٧/١٣ من المرضى الحوامل وكانت النتيجة سلبية للجميع.



الشكل رقم (٦,٢). مخطط لاحتمال الانصمام الرئوي في السيدات الحوامل.

أيضاً عند عمل التصوير التسلسلي لعدد سبعة من المرضى كانت جميع النتائج طبيعية. قبل الوصول إلى قول أن التصوير لتشخيص الانصمام الخثاري العميق غير مثير في المرضى الحوامل المشتبه بإصابتهم بالانصمام الرئوي لابد من إجراء دراسات أكبر للتحقق من تدنى نسبة الانصمام الرئوي المصاحب لوجود انصمام خثاري عميق بإيجابية الموجات الفوق صوتية للأوردة في هؤلاء الحوامل.

في الوقت الحاضر، يعد تصوير الأوعية الدموية الرئوية بالأشعة المقطعية في السيدات الحوامل المحتمل حدوث انصمام رئوي لهن هو ثاني خيار. على الرغم أن المواد المطبوعة تنص على أن كمية الإشعاع المقدرة التي يتعرض لها الجنين والناجمة عن التعرض لتصوير الأوعية الدموية الرئوية بالأشعة المقطعية للسيدات المشتبه حدوث الانصمام الرئوي لهن هي نسبة مطمئنة فإنه لم يتم التصديق على إمكانية استخدام الأشعة المقطعية لتصوير الأوعية الدموية الرئوية للسيدات المشتبه حدوث الانصمام الرئوي لهن. وعلاوة على ذلك وعلى النحو المبين أعلاه فإنه في إحدى دراسات محاكمات الرقابة العشوائية الحديثة أوضحت أن تصوير الأوعية الدموية الرئوية بالأشعة المقطعية ينتج عنها معدلات أعلى لتشخيص الانصمام الرئوي عنه عند استخدام التصوير بالإرواء والتهوية في المرضى المشتبه حدوث

الانصمام الرئوي لهن [١٠٨] من دون وجود زيادة في التعرض للانصمام التخثري الوريدي المتكرر من خلال وميض التهوية والإرواء والتي تستدعى التساؤل عن الأهمية السريرية للانصمامات الرئوية. إن التشخيص الإيجابي الخاطئ للانصمام الرئوي له عواقب خطيرة في الحمل (التعقيدات الناجمة عن العلاج المضاد للتخثر أثناء الحمل والولادة وما بعد الولادة) و مدى الحياة (عقاقير مضادة للتخثر في الحمل القادم وتقنين السبل المتاحة لتحديد النسل، إلخ). وكذلك فقد تقدر نسبة تعرض الثدي للأشعاعات عند إجراء تصوير الأوعية الدموية الرئوية بالأشعة المقطعية بأنها ٢,٠ - ٣,٥ راد [٤٢] مما يزيد من خطورة الإصابة بسرطان الثدي بمرور الوقت. وأخيراً فإن أكثر ميزة مفضلة في تصوير الأوعية الرئوية بالأشعة المقطعية عند الاشتباه في الانصمام الرئوي عنه باستخدام الإرواء والتهوئة، بعيداً عن الحمل، هي انخفاض نسبة الاختبارات غير التشخيصية. وعلى الرغم من ذلك وعلى النحو المبين أعلاه فإن الإرواء والتهوئة تقدم نتائج تشخيصية في ٧٥٪ من المرضى الحوامل المشتبه إصابتهن بالانصمام الرئوي.

التدابير العلاجية للمرض

Management

الاعتماد على البراهين Evidence Based

إن غياب الرقابة على الدراسات العشوائية المحكمة أثناء الحمل يعقد التوصيات العلاجية للانصمام الخثاري الوريدي أثناء الحمل. فعندما نقوم بعمل توصية لعلاج الانصمام الخثاري الوريدي فإننا يمكن أن نستعير البرهان عليه من العقاقير الموصى بها في علاج الانصمام الوريدي الخثاري بعيداً عن الحمل ويتم ضبطها لتتوافق مع الحمل. ومما يعقد في التوصيات العلاجية للانصمام الخثاري الوريدي إن الحمل يزيد من خطورة الانصمام الخثاري الوريدي والحاجة إلى تغيير نوع العقار المضاد للخثار في وقت الولادة وتغيير الجرعات؛ نتيجة اختلاف حجم توزيع العقار والتصفية الكلوية للهيبارين أثناء الحمل. هذه العوامل تؤدي إلى الحاجة إلى التوصيات الفردية في العلاج بالتزامن مع التعامل مع طبيب مختص بمرض الانصمام التخثري الوريدي.

التدابير الفورية Immediate Management

إن الانصمام الخثاري الوريدي المؤكد أثناء الحمل يجب أن يعالج فوراً بعقاقير مضادة للتخثر في الوريد مثل الهيبارين غير المجزأ أو الجرعة العلاجية من عقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي. كل من هذين العقارين يعمل عن طريق تعزيز عمل مضاد الثرومبين، مما يمنع مزيداً من تكون الخثرات ويسمح بوقت لعمل المواد المحللة للفيبرين ليذيب الجلطة التي تم تكوينها.

الهيبارين غير المجزأ Unfractionated Heparin

ينبغي إعطاء عقار الهيبارين غير المجزأ في الوريد كتدبير أولي للتعامل مع الانصمام الخثاري الوريدي الحاد الجديد (٥-١٠ أيام؛ الحد الأدنى ٥ أيام) ويمكن استخدامه بعد ذلك في تدابير علاج الانصمام الخثاري الوريدي

دون الحاد (بعد ٥-١٠ أيام). يتم إعطاء الجرعة المحددة من عقار الهيبارين تحت الجلد كل ٨ - ١٢ ساعة حتى يزداد وقت الثرومبولاستن الجزئي إلى النطاق العلاجي أو إلى أن يصل منتصف الفاصل العلاجي في مستوى الهيبارين إلى (٠.٢ إلى ٠.٤) أو يصل مستوى الهيبارين المضاد للعامل ١٠ المنشط من ٠.٣٥ إلى ٠.٦٧. عديد من المعامل لا تقوم بعمل التحليل الخاصة بكل من مستوى الهيبارين أو هيبارين المضاد لعامل ١٠ المنشط ولكن تقوم في المقابل بعمل النطاقات العلاجية لوقت الثرومبولاستن الجزئي. تنبع خطورة عدم كفاية العقاقير المضادة للتخثر أثناء الحمل؛ نتيجة زيادة متطلبات العلاج من الهيبارين وصعوبة المحافظة على عدم تخثر الدم باستخدام الهيبارين تحت الجلد. بعض المريضات يحتجن إلى جرعة قد تصل إلى ٤٠,٠٠٠ وحدة في اليوم لزيادة وقت الثرومبولاستن الجزئي المنشط (قد تصل الجرعات المطلوبة من الهيبارين تحت الجلد للمحافظة على مستويات مقبولة إلى ٢٠,٠٠٠ وحدة كل ٨ ساعات) [١٠٩]. هذا الانخفاض في التوافر البيولوجي الذي نراه، خاصة مع الهيبارين تحت الجلد، ناتج عن تغيرات متعلقة بالحمل في الحركة الدوائية. يمكننا ان نرى الزيادات في (١) البروتينات الحاملة للهيبارين مثل العامل فون ويلبراند (٢) حجم البلازما (٣) التصفية الكلوية و (٤) تحلل الهيبارين بواسطة المشيمة، إضافة إلى ذلك زيادة مستويات العامل ٨ بسبب الحمل يمكن أن تمنع زيادة وقت الثرومبولاستن الجزئي. عندما تزداد متطلبات المريضة الحامل للهيبارين عن الطبيعي فإن مراقبة وقت الثرومبولاستن الجزئي المنشط مع مضاد العامل ١٠ المنشط تكون أفضل [١٠٩]. إن نسبة حدوث نزف شديد؛ نتيجة إعطاء جرعات معيارية من الهيبارين لفترة طويلة تعادل ٢٪ [١١٠]. كما إن العلاج القياسي طويل الأمد بالهيبارين يسبب ترقق العظام وقد يؤدي إلى حدوث كسور [١١٠]. تقدر نسبة نقص الصفائح في المريضات اللاتي يعالجن بجرعات قياسية من الهيبارين ب ٣-٥٪ مما يستلزم مراقبة الصفائح الدموية بحرص يومياً في أول ٥-٧ أيام وأقل تواتراً بعد ذلك [أسبوعياً لمدة شهر ثم شهرياً].

هيبارين منخفض الوزن الجزيئي: الدواء المختار Low Molecular Weight Heparin: Drug of Choice

لقد أصبح عقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي هو العقار المختار في علاج الانصمام الخثاري الوريدي في المرضى الحوامل وغير الحوامل. فهو له نصف عمر أطول في البلازما وتوافر بيولوجي كامل تقريباً مما يسمح لنا أن نعطي عقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي تحت الجلد مرة أو مرتين يومياً من دون مراقبة أو ضبط للجرعة [١١١]. فقد أوضحت عديد من الدراسات التحليلية للمراقبة المحاكمة العشوائية أن عقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي هو على الأقل آمن وفعال مثل الهيبارين غير المجزأ في علاج الانصمام الخثاري الوريدي الحاد [٦٠، ١١٢]. إن التجربة العشوائية المحكمة الوحيدة التي قارنت ما بين عقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي وعقار الهيبارين غير المجزأ في العلاج أثناء الحمل والتي كانت مدعومة بشكل كافٍ لتحديد الفرق بينهم من حيث كثافة المعادن في العظام قد أوضحت أن عقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي يسبب فقداناً أقل في العظام عن الهيبارين غير المجزأ

[١١٣]. ولم تنشر أي دراسات مدعومة بشكل كاف لإختبار الفرق في عوامل الفعالية والأمان للام. وعلى الرغم من ذلك فإن هذه الدراسة ودراسات أخرى صغيرة متعاقبة تشير إلى التكافؤ بينه وبين عقار الهيبارين غير المجزأ [١١٤].

عقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي: الاحتياطات والرصد LMWH: Precautions/Monitoring

ينبغي تجنب استخدام عقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي في حالات الفشل الكلوي أو في الحالات التي تحتاج التبديل للملح لوسيلة العلاج المضاد للتخثر (على سبيل المثال؛ ارتفاع مخاطر النزيف والجراحات الوشيكية). وفي هذه الحالات فإن إعطاء عقار الهيبارين غير المجزأ في الوريد هو الموصى به. إن استخدام عقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي لمدة طويلة أثناء الحمل هو أكثر تعقيداً من استخدامه لفترة قصيرة في المرضى غير الحوامل. فالحركة الدوائية لعقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي أثناء الحمل غير مفهومة ولكن أظهرت الدراسات بوضوح أن التخلص منه يعتمد على عمر الحمل [١١٥، ١١٦]. وقد إقترحت دراسات أخرى أن استخدامه لفترة طويلة يؤدي إلى تراكم تأثير الجرعة [١١٧]. وعليه فإنه يتم استخدام الجرعة الكاملة من عقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي أثناء الحمل إذا ما تمت مراقبة تأثير الجرعة على أن يكون الهدف الذي يمكن الوصول له من مضاد العامل ١٠ المنشط هو ٠.٥-١.١ من ٣ إلى ٦ ساعات بعد تعاطي الجرعة. ويتم مراقبة مضاد العامل ١٠ المنشط أسبوعياً في المرضى اللاتي يتناولن جرعة كاملة من الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي).

مضاعفات عقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي LMWH Complications

على الرغم من أن مضاعفات عقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي في الماخض غير شائعة إلا أنها قد تكون خطيرة ومهددة للحياة. لا يوجد هناك أي دراسات مدعومة بشكل كاف لتختبر الاستخدام المطول لعقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي أثناء الحمل لتقدم تقديرات دقيقة عن مدى حدوث انخفاض الصفائح الدموية المستحثة بالهيبارين، نزيف وترقق العظام. استنتجت الدراسات النقدية المنهجية الحديثة والتي تضمنت ٦٤ تقريراً موثقاً عن ٢٢٧٧ حالة حمل أن استخدام عقار الهيبارين غير المجزأ هو آمن أثناء الحمل [١١٨]. ولم يكن هناك في هذه الدراسة النقدية الحديثة أي حالات وفاة وكانت الأعراض الجانبية الخطيرة نادرة الحدوث. إن انخفاض الصفائح الدموية المستحثة بالهيبارين هي متلازمة سريرية تنتج من مضادات الأجسام مركب مضاد عامل الصفائح ٤/هيبارين المنشط للصفائح الدموية. يمكن تشخيصها عن طريق قياس الأجسام المضادة المصاحبة لانخفاض الصفائح الدموية بالإضافة إلى حدوث انخفاض غير مبرر في عدد الصفائح الدموية أو أذى في الجلد في المناطق التي يعطى فيها الهيبارين تحت الجلد أو ردود الفعل النظامية عند إعطاء جرعة من الهيبارين في الوريد [١١٩]. وعلى الرغم من أنه قد تقرر عدم وجود أي حالات انخفاض في الصفائح الدموية في الاستعراض التنظيمي لجرير إلا أن المراجعة

الحذرة للمطبوعات توضح حالتين من انخفاض الصفائح الدموية أثناء الحمل [١٢١، ١٢٠]. لهذا فلا بد من مراقبة عدد الصفائح الدموية لاستبعاد الإصابة بمرض انخفاض الصفائح الدموية المستحثة بالهيبارين (نقوم بعمل مراقبة للصفائح الدموية أسبوعياً لمدة شهر ثم شهرياً حتى تمام الحمل). وقد تقرر في الإستعراضات النظامية لجرير وجود حالات تفاعل جلدي ضد عقار الهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي في ٥٠ سيدة (١,٨٪)، بعضاً منها قد يكون مصحوباً بأجسام مضادة ناتجة عن انخفاض الصفائح الدموية المستحثة بالهيبارين [١٢٢].

إن استخدام عقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي لمدة طويلة يمكن أن يسبب ترقق العظام والكسور الناجمة عنه. وقد قررت إستعراضات جرير النظامية حدوث الكسور الناتجة عن هشاشة العظام في مريضة واحدة (٠,٤٪). وكانت حالات النزيف الحاد أكثر شيوعاً (١,٨٪ بصورة شاملة؛ ٥٥ حالة). ١٢ حالة نزيف ما قبل الولادة (٢٢٪)، ٢٦ حالة نزيف ما بعد الولادة (٤٧٪) و ١٧ جرحاً دمويماً (٣١٪). إن العلاج بعقار الهيبارين قرب موعد الولادة قد تبين أنه يقلل من احتمالية استخدام التخدير في الطبقة السحائية ما فوق الجافية [١٢٣]. وقد حدث هذا التوجه بعد أن تزايدت التقارير عن التورمات الدموية في الطبقة ما فوق الجافية والشلل النصفي في المرضى غير الحوامل المتعاطين للعقاقير المضادة للتخثر عندما خضعوا لعمل التخدير عبر الطبقة فوق الجافية مما أدى إلى أن أوصت الجمعية الأمريكية للتخدير الموضعي بعدم اقتراح إجراء التخدير الموضعي للحوامل اللاتي تعاطين عقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي من ١٢ إلى ٢٤ ساعة قبل إجراء العملية ولهذا فإن استخدام عقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي قد حد بشدة من احتمالية استخدام الخيارات المختلفة للتخدير وقت الأوان الطبيعي للمخاض.

عقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي: سلامة الجنين LMWH Safety for Fetus/Infant

لا يعبر عقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي الحاجز المشيمي مما يجعله آمناً على الجنين في تعاطيه أثناء الحمل. تشتمل استعراضات جرير النظامية على بيانات محدودة عن النتائج الأخيرة للأجنة؛ فقد تقدرت النتائج الناجحة بنسبة ٩٧٪ من ٢٢١٥ حالات حمل كن يتعاطين عقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي [١١٨]. ويتم إفراز عقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي في حليب الأم بنسبة قليلة [١٢٤]. علاوة على ذلك فإنه لا يوجد توافر بيولوجي معتبر لتعاطي عقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي بالفم وعليه فإنه لن يتم امتصاص أي نسبة من عقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي الموجود بحليب الأم عن طريق القناة الهضمية للرضيع مما يجعله آمناً في تعاطيه من قبل المرأة المرضعة.

تجنب استخدام الوارفارين أثناء الحمل Avoid Warfarin use in Pregnancy

ينبغي تجنب استخدام الوارفارين أثناء الحمل؛ نظراً لأنه يعبر الحاجز المشيمي ويصاحبه تشوهات خلقية (خاصة عند التعرض له من الأسبوع السادس إلى الثاني عشر في الحمل) ونزيف في الأجنة والمواليد [١٢٥]. وقد

أبلغ عن حالات تشوهات مضغية مشابهة لتلين الغضاريف المنقطة (ترقط الكردوس ونقص في الأنسجة الأنفية والظرافية) في ٥ - ١٠٪ من الأجنة الذين تعرضوا للوارفارين في الأسبوع السادس والثاني عشر من الحمل [١٢٥]. وعلى الرغم من أن منع استخدام الوارفارين في الثلث الأول من الحمل قد يجنبنا التشوهات المضغية بالهيكل العظمي إلا أن خطر حدوث النزيف يبقى طوال فترة الحمل، مما يؤدي إلى معدلات عالية من فقد الجنين. كما أنه يمكن أن تحدث تشوهات في الجهاز العصبي المركزي للأجنة والتي ربما أن تكون ثانوية للنزف (انعدام التنسج الظهري والبطني وضمور في منتصف المخيخ)؛ نتيجة التعرض للوارفارين في أي مرحلة من مراحل الحمل. وهذه الحالات قد تتقدم بأعراض مثل صغر الرأس، ضمور العصب البصري أو التخلف العقلي. ويتم منع استخدام الوارفارين قرب المخاض عندما تجتمع إمكانية حدوث إصابة مستحثة بعملية الولادة مع وجود مواد مضادة للتخثر مما يمكن أن يسبب نزفاً خطيراً في المولود. لقد تقيّد استخدام الوارفارين في الحمل فقط للمرضى المصابين بمرض صمام القلب الميكانيكي في الأسبوع الـ ١٢ إلى ٣٤ من الحمل بسبب زيادة معدل تعرض المريضات اللاتي يتعاطين الجرعات العلاجية القياسية من الهيبارين لقصور بعضلة القلب. وعلى الرغم من أن الوارفارين يعبر إلى حليب الأم إلا أن تعرض الرضيع له يكون بصورة ضئيلة ولا يؤدي إلى تغيرات في الشاكلة التخثرية للرضيع.

النهج الموصى به في التدابير الفورية Recommended Approach to Immediate Management

نحن نقوم بعلاج الانصمام التخثري الوريدي أثناء الحمل بإعطاء الجرعة الكاملة من الهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي لمدة شهر ثم نستكمل إما بالجرعة الدوائية كاملة أو نقللها إلى ٤/٣ الجرعة الكاملة حتى نهاية الحمل والنفاس على الأقل. وعلى ما يبدو فإن ٤/٣ الجرعة بعد ٣-٤ أسابيع من الجرعة الكاملة هو آمن بالإستناد إلى أن الجرعة الإقتائية من عقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي (دالتيارين ٥٠٠٠ وحدة في اليوم) قد أظهرت أن لها نفس الفعالية والأمان مثل الدواء المضاد للتخثر الذي يعطى بالفم (نسبة التطبيع الدولية ٢-٣) كعلاج طويل الأمد (كوقاية ثانوية) للثثار الوريدي العميق الحاد في المرضى غير الحوامل [١٢٦] ومرضى السرطان غير الحوامل المصابين بالانصمام الخثاري الوريدي الحاد وقد أظهرت المحاكمات العشوائية معهم أن عقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي [١٢٧]، بتقليل جرعته بعد ٣-٤ أسابيع، أنه أكثر فعالية من الوارفارين عندما يكون الهدف من وصول نسبة التطبيعة الدولية إلى (٢-٣). إن مرضى السرطان في خطورة أكبر من فشل العلاج أكثر من السيدات الحوامل كما هو المنطق في هذا النهج [١٢٨]. يتم ضبط الجرعة لتكون أكبر في السيدات الحوامل نظراً لفرط الخثورية الذي يحدث أثناء الحمل. إن تخفيض الجرعة لتكون ٤/٣ أتاحت الفرصة لإعطاء الدواء من دون الحاجة إلى مراقبة تأثير الدواء معملياً. إن فعالية وأمان هذه الممارسة على هذا السياق أثناء الحمل، نظراً لإختلاف الحركة الدوائية للعقار، تنتظر إلى التصديق عليها. ينبغي أن نأخذ في الإعتبار إستعمال الجوارب الضاغطة، التي تقدم ضغط مقداره

٣٠-٤٠ مم زئبق ، للمرضى المصابات بالخشار الوريدي العميق المصاحب للحمل ليساعد على تقليل خطر الإصابة بمتلازمة الإلتهاب الوريدي على الأمد البعيد.

التدابير العلاجية في الفترة المحيطة بالولادة Peripartum Management

ينبغي أن نضع في الاعتبار وضع مصفاه على الوريد الأجوف السفلى (يفضل التي يمكن إسترجاعها) إذا ما تم تشخيص الانصمام الخثاري الوريدي قرب المخاض (بعد ٣٧ اسبوعاً) ومن ثم العزم على تحريض المخاض بعد عكس مضادات التخثر. إن عكس مضادات التخثر من دون وضع مصفاه على الوريد الاجوف السفلى هو أمر مثني عنه بشدة بعد تشخيص الانصمام الخثاري الوريدي بأسبوعين ؛ لأنه قد يزيد نسبة الوفاة بسبب الانصمام الخثاري الذي لم يتم علاجه في هذه الفترة [١٢٩]. يمكن أن يسمح بفترات من عدم وجود مضادات التخثر إذا ما كان الانصمام التخثري الوريدي بعيد. هناك طريقة واحدة فقط لتجنب مفعول عقار الهيبارين المستخدم تحت الجلد أو الهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي أثناء الحمل وهي بأن يستبدل علاج الهيبارين المستخدم تحت الجلد بعلاج الهيبارين في الوريد قرب المخاض ونحرض المخاض خلال ١٢-٢٤ ساعة بعد ذلك. يمكن إيقاف استخدام عقار الهيبارين في دور الولادة النشط أو أن يبطل مفعولة عن طريق استخدام البروتامين بالتسريب في الوريد لو كانت الولادة عاجلة. ومتى تم تحقيق الإرقاء الدموي بعد الولادة ينبغي بدء العلاج بالهيبارين (جرعة كاملة في الوريد أو جرعة مضبوطة تحت الجلد) والوارفارين. ويمكن أن يوقف علاج الهيبارين متى وصلت نسبة التطبيع الدولية العلاجية إلى ٢-٣.

علاج طويل الأمد لما بعد الولادة Postpartum and Long-Term Management

ينبغي أن يستمر تناول الوارفارين على الأقل لمدة ثمانية أسابيع بعد الولادة. إن المدة الكاملة للعلاج ، بعد انتهاء فترة ما بعد الولادة ، يجب أن تكتمل سواء ما إذا كان الخثار الوريدي العميق محفز (ثانوى) أو بدون سبب محفز (غير معروف سببه). وينبغي الأخذ في الاعتبار عند وصف مضادات التخثر على المدى الطويل في ظروف محدودة (الخثار الوريدي العميق المتكرر وغير المعروف السبب ، الأجسام المضادة للفوسفوليبيد المصاحب بالانصمام التخثري الوريدي ، أهبة التخثر المركبة). قد تكون ثلاثة أشهر على الأرجح كافية للانصمام التخثري الوريدي الثانوى (أي الانصمام التخثري الوريدي الناتج من القوالب الجبسية ، عدم الحركة لمدة تزيد عن ٧٢ ساعة ، العمليات الجراحية الكبرى) في فترة ما قبل الولادة وأى انصمام تخثري وريدي في فترة ما بعد الولادة. ويجب الأخذ في الاعتبار استخدام مضادات التخثر لمدة أطول (مثل ستة أشهر أو أكثر) للانصمام التخثري الوريدي غير المحفز. كما ينبغي الا يتوقف علاج الانصمام التخثري الوريدي أبدا حتى تنتهي فترة ما بعد الولادة (< ٨ أسابيع بعد الولادة).

العلاج المذيب للجلطات Thrombolytic Therapy

وقد تم الإبلاغ عن أنه قد تمت معالجة أقل من ٢٠٠ من المرضى الحوامل بجرعة مذيبة للجلطات، حيث بلغ معدل وفيات الأمهات من العلاج المذيب للجلطة ١,٢ ٪، في حين وصل معدل النزيف إلى ٨,١ ٪، ومعدل فقدان الجنين ٥,٨ ٪ [١٣٠]. إن مضاعفات النزيف تظهر في معظم الأحيان خلال الفترة المحيطة بالولادة. لا يسبب منشط البلازمينوجين النسيجي عيوب خلقية، ويبدو أنه أفضل دواء محلل للفيبرين في الحمل. يجب النظر في العلاج المذيب للجلطات لاستخدامه فقط في وجود خطر على حياة المريض على الفور بسبب الانصمام الرئوي، طرف مهدد بسبب تخثر وريدي عميق أو تخثر لصمام قلب اصطناعي.

استخدام مضادات التخثر البديلة أثناء الحمل Use of Alternative Anticoagulants in Pregnancy

كما نوفش فيما سبق فإن المرضى الحوامل اللاتي يتعاطين علاج الهيبارين أو الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي نادراً ما يصابون بنقص الصفائح الدموية الناتج عن الهيبارين. ومن الشائع الإصابة بالتفاعلات الجلدية التي يمكن أن تصبح شديدة بما يكفي لتتطلب التوقف عن هذا الدواء. في حالة حدوث تفاعلات جلدية (و لكن ليس نقص الصفائح الدموية الناتج عن الهيبارين) يمكن استخدام نوع آخر من الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي مع وجود نسبة ٣٠ ٪ فقط تعاني من التفاعل المتبادل. ومع ذلك، في نقص الصفائح الدموية الناتج عن الهيبارين ولدى المرضى الذين يحتاجون إلى الاستمرار في تناول مضادات التخثر أثناء الحمل والذين لديهم تفاعلات جلدية لجميع أنواع الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي فإن استخدام مضادات تخثر بديلة قد يكون ضروري. مناقشة تفصيلية للبدائل خارج نطاق هذا الفصل لكن البدائل التي تم اختبارها أثناء فترة الحمل هي دانا بارويد، لبيرودين، أراجتروبان وفوندابارينوكس. في التجارب على الحيوانات لم يظهر دانا بارويد أي إنتقال خلال المشيمة كما أنه لم يسبب أية عيوب خلقية. تعدُّ مادة دانا بارويد من مضادات التخثر البديلة الأكثر شيوعاً التي تستخدم أثناء فترة الحمل ولكن ذلك محصوراً في تقارير عديد من الحالات. وقد أوضحت تقارير الحالات أنه لا يوجد تأثير لمضادات عامل ١٠ النشط في حليب الثدي [١٣١ - ١٣٣]. وقد أوضحت أيضاً أن الليبيرودين يعبر حاجز المشيمة دون أي تأثيرات جانبية على الجنين. الفئران، ومع ذلك فإن أقل من ٢ ٪ من مضادات التخثر تعبر خلال حاجز المشيمة دون أي تأثيرات جانبية على الجنين. ومن خلال ١٢٠ ٪ من الجرعات البشرية في الفئران أدى هذا إلى زيادة نسبة الوفيات في الأمهات.

في نماذج الأرانب لم يكن هناك أي تأثيرات جنينية. وقد تم توثيق استخدامها في الحمل البشري فقط في قليل من تقارير الحالة [١٣١، ١٣٤]. ولا يوجد أي تقارير لحالة حمل بشري معرضة للأرجاتروبان، مع أن دراسات المسخ في الفئران والأرانب قد تبعت إلى الاطمئنان. ويفرز هذا الدواء في حليب الثدي. وفي النماذج الحيوانية لم يترافق نقل الفوندابارينوكس عبر المشيمة بمعدل ثلاث إلى أربع مرات الجرعة البشرية. أما في نماذج الكوتيليدون

البشرية فلا يوجد نقل مشيمي للفوندا بارينكس بمعدل تركيز علاجي ١٢٥٪ [١٣٥]. ولا يوجد معلومات عن حليب الثدي البشري. هناك بعض الدراسات السريرية التي تشير إلى انتقال عامل ١٠ النشط إلى المشيمة. وفي النهاية فإن نقص الصفائح الدموية المستحثة بالهيبارين سوف يحدث أثناء فترة الحمل مصحوبة بتفاعلات الحساسية في المرضى الذين يتطلب علاجهم استخدام مضادات التجلط. يوجد بعض الأدوية العلاجية ولكن لسوء الحظ لا توجد الخبرة الكافية التي تطمئن عن أمان وفعالية هذه الأدوية أثناء فترة الحمل. يتعين على الأطباء اختيار الدواء بناء على (١) انعكاس عمل الدواء (والذي يعني أن يكون المدى العمري لهذا الدواء قصير) خصوصاً خلال الفترة المحيطة بالولادة، (٢) الحاجة إلى رصد المعدل، (٣) إذا كان مثبت استخدام الدواء كعلاج لنقص الصفائح الدموية التي يسببها الهيبارين (٤) إنتقال الدواء من خلال المشيمة، (٥) انتقال الدواء خلال حليب الثدي. وللأسف فإنه لا يوجد دواء واحد يجمع بين كل الميزات المثالية.

الوقاية

Prevention

فترة ما قبل الولادة Antepartum Peroid

لا بد من الأخذ في الاعتبار الوقاية من الانصمام الخثاري الوريدي في مجموعة منتقاة من المرضى.

قبل الانصمام الخثاري الوريدي Prior VTE

يُنصح جميع النساء المعرضات لخطر الإصابة بالانصمام الوريدي التخثري أثناء فترة الحمل عن ضرورة الوقاية باستخدام مضادات التخثر، والمخاطر التي قد تُعرض الأم والجنين؛ نتيجة استخدام مضادات التخثر، علامات وأعراض التخثر الوريدي العميق المتكرر و/أو الانصمام الرئوي والخطة المتبعة عند ارتفاع هذه الأعراض. ويجب نصح جميع النساء المعرضات لخطر كبير للإصابة بالانصمام الوريدي التخثري (١٪ أو أكثر) بالمتابعة مع أطبائهم أثناء فترة الحمل عند حدوث تورم بالساق، ريلة الساق، الفخذ أو ألم الأرداف (خصوصاً من جانب واحد) والتي لم تتحسن خلال ساعة من الإستلقاء. وبالمثل فإنه يجب نصح النساء للتواصل مع الأطباء بمجرد ظهور أى أعراض ألم في الصدر (خصوصاً التهاب بالجنبة) و/أو قصر النفس والذي يستمر أكثر من ١٥ دقيقة وقت الراحة مسبباً خلل في القدرة الوظيفية أو حدث فجائي. وتنصح النساء أيضاً بالحفاظ على معدل كافٍ للماء، تجنب عدم الحركة، وأخذ في الاعتبار اتخاذ التدابير الوقائية للسفر بالطيران.

يتطلب معرفة تقسيم درجات الخطر لحساب الحاجة للوقاية من الانصمام الخثاري الوريدي قبل فترة الولادة في السيدات اللاتي تعرضن سابقاً للانصمام الوريدي التخثري (سواء التخثر الوريدي العميق أو الانصمام الرئوي) والذين لم يتم علاجهم من قبل بمضادات التخثر، ففي دراسة أجريت على ١٢٥ سيدة سبق إصابتهن بالانصمام

الوريدي التخثرى مرة واحدة، أظهرت بريل إدواردز أن أدنى خطورة هي انصمام وريدي تخثرى متكرر كان في مجموعة فرعية من المرضى الذين يعانون من انصمام وريدي تخثرى سابق بسبب عامل خطر مؤقت والذين لم تكن أهبة التخثر معروفة عندهن (٤٤/٠) سيدة يحدث لهن تكرار المرض [٠، ٩٥٪، فاصل الثقة ٠-٨٪] [٩٩].

و على الرغم من الوصول إلى أنه كان من الأمن التوقف عن الوقاية قبل الولادة لهذه المجموعة؛ نظرا لصغر حجم العينة وفاصل الثقة من ٠-٨٪، ولكن بعض المقدمين يفضلون استخدام الوقاية في هذه المجموعة، خصوصا في حالة وجود تاريخ عائلي إيجابي أو عامل خطر إضافي في الوقت الحالي. ويوجد اتفاق واضح أن الوقاية العلاجية في فترة ما قبل الولادة لا بد وأن يوصى بها للسيدات المصابات مسبقا بالانصمام الوريدي التخثرى الغير محفز وأهبة التخثر (١٠/١) سيدات يتعرضن للإصابة المتكررة قبل فترة الولادة (١٠٪، ٩٥٪، فاصل الثقة ٠،٣ - ٤٤٪) ويتم اعتبارها في جميع النساء اللاتي سبق تعرضهن للانصمام الوريدي التخثرى وأهبة التخثر المعرفة (٢١/٢) سيدة تعرضوا للتكرار ما قبل الولادة (١٠٪، ٩٥٪ فاصل الثقة ١٪ - ٣٠٪). ينبغي لجميع هؤلاء النساء تلقي العلاج الوقائي بعد الولادة لتجنب خطر تكرار المرض بعد الولادة بنسبة ٢،٤٪ (١٢٥/٣) (٩٥٪ فاصل الثقة - ٠،٥ - ٧٪) على الرغم من توصية جميع المشاركين للوقاية بعد الولادة. اثنان من ثلاثة أحداث وقعت بعد الخروج من المستشفى لصالح استخدام وقاية أطول بعد الولادة (٦-٨ أسابيع). أما بالنسبة للوقاية قبل الولادة ننصح بجرعة وقائية من الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي مع زيادة جرعة تجريبية عند أو باقتراب الأسبوع العشرين وجرعة وقاية أخرى ضد التخثر بعد الولادة .

أما بالنسبة إلى النساء اللاتي يتعاجن بمضادات التخثر عن طريق الفم لعلاج إصابته حالية أو حديثة بانصمام وريدي تخثرى، فيُنصح بالتوقف عن مضادات التخثر الفموية بمجرد حدوث الحمل (حدوث تأخر في دوره شهرية أو / و اختبار بول إيجابي للحمل). يجب تجنب عقار الوارفارين في الحمل لأنه مرتبط بتشوهات خلقية (خاصة عند التعرض له من ٦ إلى ١٢ أسبوعاً) والنزيف في كل من الجنين وحديثى الولادة [١٢٥]. في النساء اللاتي يصبحن حوامل وكن يعانين من انصمام وريدي تخثرى حديث مما يتطلب السرعة والحسم باتخاذ الاجراءات الوقائية التي تتوقف عند العلم بعمر الانصمام التخثرى الوريدي. يجب على الفور أن يبدأ العلاج بجرعة كاملة من عقار هيبارين منخفض الوزن الجزيئي وذلك إذا حدث الانصمام الخثاري الوريدي في الشهر الأخير، لكي يكمل الجرعة كاملة (من ثلاث الى ستة أشهر) من مضادات التخثر العلاجية. الوقاية المركزة في هيئة ثلاثة أرباع الجرعة العلاجية من عقار هيبارين منخفض الوزن الجزيئي في خلال الأربع وعشرين ساعة التالية وذلك إذا حدث الانصمام الخثاري الوريدي في الاشهر الست الأخيرة والعلاج تم إكماله والجرعة الوقائية خلال ٧٢ ساعه إذا كان الانصمام الخثاري الوريدي قد حدث منذ أكثر من ٦ أشهر. يجب على كل المرضى الاستمرار على نظام وقائي بمجرد استكمال علاجهم.(انظر الجزء العلاجي للمناقشة الكاملة للخيارات العلاجية والمتابعة).

أهبة التخثر / قابلية التجلط Thrombophilia

على الرغم من أن النساء المصابات بأهبة التخثر الزائد يتعرضن لمخاطر كبيرة نسبياً بسبب حدوث انصمام وريدي تخثري وحدوث مضاعفات في الحمل أثناء فترة قبل الولادة، ومن المفترض ملاحظة السياسات الحالية للمراقبة وذلك بدون وقاية؛ لأن هناك قليل من المعلومات متوفرة عن المخاطر المطلقة. ماهو المعروف عن المخاطر المطلقة في فترة قبل الولادة من حدوث انصمام تخثري وريدي ومضاعفات للحمل فهو مطمئن [١٣٦]. علاوة على ذلك، يعرف أقل من ذلك حول ما إذا كانت الفوائد من العلاج الوقائي (مثل الهيبارين) تفوق المخاطر المعروفة المطلقة للوقاية. المرضى في هذه المجموعة وفقاً لأعلى خطر هي تلك التي لها تاريخ عائلي إيجابي، اجتماع تباين الازدواج [compound heterozygotes] ونقص مضاد الثرومبين.

الوقاية من الانصمام التخثري الوريدي في فترة النفاس Postpartum VTE Prophylaxis

في دراسة كبيرة، حديثة وشاملة لحالات وشواهد عوامل الخطر المستقلة للانصمام التخثري الوريدي إشملت على عدم الحركة ما قبل الولادة (أكثر من أسبوع)، تدخين السجائر (مدخن حالي أكثر من ٥ سجائر في اليوم)، تقييد نمو الجنين داخل الرحم (أكثر من 2.5 شريحة مئوية)، تسمم الحمل، إجراء ولادة قيصرية طارئة، نزيف ما بعد الولادة، العدوى وإجراء جراحة بعد الولادة [٩٤]. عدم الحركة قبل الولادة، ارتفاع معدل كتلة الجسم وقد أظهر إجراء عمليات في فترة ما بعد الولادة؛ بسبب النزيف خطر مضاعف للتخثر الوريدي بعد الولادة. وقد إتضح أن عدم الحركة في فترة ما قبل الولادة هو العامل الأكثر خطورة بنسبة ١٠ لـ ٤٠ ضعفاً لخطر الانصمام التخثري الوريدي. عند عقد مقارنة بين الولادة المهبلية والولادة القيصرية الغير مصحوبة بمضاعفات فقد وجد أن الاخيرة تسبب زيادة طفيفة لخطر الانصمام التخثري الوريدي المصاحب للحمل. ومع ذلك، فالسيدات اللاتي يخضعن لعمليات قيصرية طارئة معرضين بنسبة أكبر للانصمام التخثري الوريدي وبنسبة أكبر ضعفين لخطر الانصمام الرئوي أو الخثار الوريدي العميق. إن الولادة المهبلية أو القيصرية المصحوبة بعدوى أو نزيف ما بعد الولادة يصاحبهما زيادة خطر الانصمام التخثري الوريدي بنسبة احتمالية تتراوح ما بين ٥ و ٢٠. إن السيدات ذوات الحمل المصاحب بالانصمام التخثري الوريدي على الأرجح لديهن طفرة جينية في العامل الخامس لايدن أو جين البروثرومبين أكثر من الحوامل بدون انصمام خثاري وريدي [٩٥، ٩٦]. ومن المعروف أنه من الوثائق الطبية أن الوقاية من التجلط بالهيبارين منخفض الوزن الجزيئي يقلل من خطر الخثرات الدموية في مريض المستشفى وبعد العمليات الجراحية سنويا بنحو ٥٠-٦٠٪. ومع ذلك، هناك عدد قليل جداً من التجارب العشوائية المراقبة للوقاية من التجلط بعد الولادة [١٣٧، ١٣٨]. وقد ركز استعراض كوكرين ٢٠٠٢ على الوقاية من مرض الانصمام التخثري الوريدي خلال فترة الحمل وبداية فترة ما بعد الولادة [١٣٩]. المراجعين خلصوا إلى أن "هناك أدلة كافية استندت إليها توصيات للوقاية من مرض الانصمام التخثري الوريدي أثناء الحمل والفترة المبكرة بعد الولادة".

بسبب عدم وجود محاولات رقابة عشوائية، تستند المبادئ التوجيهية أساساً على رأي الخبراء بدلاً من الأدلة عالية الجودة. ينصح بالوقاية من التجلط بالهيبارين منخفض الوزن الجزيئي في فترة ما بعد الولادة للمرأة التي لها تاريخ سابق من الانصمام التخثري الوريدي أو مع أهبة التخثر الموروثة أو المكتسبة [١٤٠، ١٤١]. يوصى بالهيبارين منخفض الوزن الجزيئي بعد الولادة بمدة من ثلاثة إلى خمسة أيام في السيدات ذوات عوامل خطر إضافية للانصمام التخثري الوريدي. إن الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي ربما يكون مثالياً للوقاية من التخثر بعد الولادة؛ نظراً لسهولة حقنه يومياً مرة واحدة (٢-٣ حقنة يومياً بالهيبارين القياسي)، وبنسبة أقل لخطر حدوث نقص الصفائح الدموية المصاحب لاستخدام الهيبارين.

إن استخدام عقار الهيبارين كوقاية له أيضاً مخاطر (مثل؛ النزيف، نقص الصفائح الدموية المصاحبة لاستخدام الهيبارين)، على الرغم من أن معدل حدوث هذه المضاعفات منخفض في فترة النفاس. وفي إحدى الإستعراضات الشاملة التي تم تنفيذها عن طريق جرير ونيلسون - بيرسي في ٢٠٠٥، إن الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي الذي استخدم كوقاية من التخثر كان مصحوباً بمخطر النزيف بعد الولادة بنسبة ١-٣٪ وبخطر الحساسية بنسبة ٠,١ - ٣٪ [١١٨]. كانت هناك حالات أقل من ٠,١٪ لنقص الصفائح الدموية المصاحب لاستخدام الهيبارين ولم توجد حالات لهشاشة العظام الناتجة عن استخدام الهيبارين. وقد أكدت دراسة أخرى قريبة أن استخدام عقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي بجرعات وقائية لأمد قصير يكون غير مصحوب بحدوث ترقق في العظام [١٤٢].

تعميم استخدام الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي للوقاية من التخثر في المرضى في فترة ما بعد الولادة سيكون مكلفاً وعلى الأرجح سيتسبب في زيادة معدلات النزيف ما بعد الولادة. على هذا النحو فإن اختيار المريض من المرجح هو الأسلوب الأمثل لتحقيق التوازن في مخاطر حدوث مضاعفات الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي المنافسة وفعالية تقليل الانصمام التخثري الوريدي. وإذا فإن المنفعة المحتملة للوقاية من التخثر في النساء المرتفع الخطر فيهن للإصابة بالانصمام التخثري الوريدي الثانوي لعوامل خطر إضافية (مثل العدوى، وعدم الحركة أو السمنة) تقلل من معدل وفيات الأمهات؛ بسبب الانصمام التخثري الوريدي وتجاوز على الأرجح خطر حدوث مضاعفات.

نقترح أن تكون الوقاية باستخدام الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي في مجموعة مختارة من المرضى ذوي عوامل خطر عالية (الجدول رقم ٦,٣). تم سرد عوامل الخطر بالترتيب على حسب قوة الخطورة ليسمح بتقييم خطر الانصمام التخثري الوريدي في كل مريض على حده. عندما يكون لدى المريض عوامل خطر متعددة (أكثر من ٣)، قد يكون من الضروري تقييم ضرورة تمديد الوقاية من التجلط بعد خروج المريضة من المستشفى لمدة ٤ - ٦ أسابيع. كما هو مبين أعلاه، فإن المخاطر اليومية النسبية للانصمام التخثري الوريدي عالية في فترة ما بعد الولادة و من المتوقع أنها مطلقة في النساء ذوات القابلية للتخثر.

الجدول رقم (٦,٣). النهج المقترح للوقاية في فترة ما بعد الولادة.

واحد من عوامل الخطر التالية:

- حدث سابق لتخثر وريدي
- زيادة القابلية للتخثر
- عدم الحركة (< اسبوع طريح الفراش في فترة ما قبل الولادة)
- الوقاية من التخثر بجرعة يومية وقائية من الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي تبدأ ٢٤ ساعة بعد الولادة
- ٢ أو أكثر من عوامل الخطر هذه (المدرجة في الترتيب من حيث قوة الارتباط مع الانسداد التجلطي الوريدي)
- العدوى
- نزيف ما بعد الولادة (أكثر من ١٠٠٠ سم مكعب)
- البدانة (مؤشر كتلة الجسم قبل الحمل أكثر من ٢٥ كجم/م^٢)
- القيصرية العاجلة أو الطارئة
- التدخين أكثر من ٥ سجائر يومياً
- تسمم الحمل / تقييد نمو الجنين داخل الرحم (> ٢,٥ المثوية)
- عملية قيصرية مدبرة
- ٢ أو أكثر من عوامل الخطر الوقاية من التخثر بجرعة يومية وقائية من الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي تبدأ ٢٤ ساعة بعد الولادة
- ١ أو أقل من عوامل الخطر لا داعي للوقاية الدوائية من التخثر، جوارب ردع الانسداد التجلطي والحركة المبكرة

ولذلك قد لوحظ أن هذه المخاطر تشكل أهمية كبرى. يجب وصف إما الوارفارين بنسبة التعادل العالمية من ٢-٣ أو الجرعة العلاجية من الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي لمدة ستة أسابيع. وكلاهما يمر خلال حليب الثدي ولكن بكميات ضئيلة لا تؤثر في التجلط في حديثي الولادة. وتفضل عديد من الأمهات حقن نفسها بالهيبارين منخفض الوزن الجزيئي عن الارتباط بالمراقبة المعملية لمعدل الوارفارين.

التخثر الوريدي في أمراض النساء

معدل الانتشار

إن التخثرات الوريدية الناتجة عن جراحات أمراض النساء ليست شائعة حيث أوضحت بعض الدراسات أنه بدون التدخلات الوقائية للمريضات الخاضعات لجراحات أمراض النساء فإن معدل حدوث التخثرات الوريدية تتراوح ما بين ١٥-٤٠٪ في صورة تخثرات تظهر فقط في الأشعة الوريدية ولكن دون أن تسبب أعراض وتكون بمعدل ٢-٥٪ فقط وتسبب أعراض إكلينيكية وهذا المعدل غالباً ما يزيد مع مريضات الأورام النسائية السرطانية.

الأسباب/عوامل الخطورة

عديد من عوامل مثلث فيرشو تتأثر بجراحات أمراض النساء للمريضات كثيراً ما يكن راقدي الفراش بعد الجراحة. التدخلات الجراحية من الممكن أن تؤدي إلى إتلاف جدران الأوعية الدموية. تدمير الأنسجة والتهابات ما بعد الجراحة تؤدي إلى تنشيط عوامل التخثر.

التشخيص

الاشتباه في حالات التخثرات الوريدية لمريضات أمراض النساء يجب أن تتابع على النحو المذكور أعلاه.

العلاج

حالات التخثرات الوريدية المؤكدة لمريضات أمراض النساء يجب أن تتابع على النحو المذكور أعلاه.

الوقاية

العلاج الهرموني

أقراص منع الحمل والعلاج البديل للهرمونات يزيد من احتمال التخثرات الوريدية ٢,٥-٥ أضعاف [١٤٣]-١٤٤]. إن السيدات اللاتي يتمتعن بصحة جيدة و ليس لهن تاريخ عائلي لأمراض التخثرات الوريدية أو زيادة قابلية التخثر ليس من الضروري ان يخضعن لفحوصات التخثر قبل البدء في تناول مثل هذا العلاج. فمن أجل منع وفاة واحدة في العام هناك ٢٠٠٠٠٠ امرأة قمن بعمل ربط الوريد الفخذي وامتنعن عن استخدام أقراص منع الحمل على الرغم من حدوث حالات حمل غير مرغوب بها بالإضافة إلى مضاعفات أخرى لهذه الأقراص. وقد وجد أن تكلفه هذه الاختبارات غير مشجعة مقارنة بفعاليتها في تحديد المريضات اللاتي يعانين من زيادة القابلية للتخثر. بالنسبة للسيدات اللاتي يعانين من زيادة القابلية للتخثر ويتناولن أقراص منع الحمل فمن الأفضل استخدام بدائل أخرى لأقراص منع الحمل أو علاجات بدائل الهرمونات لكن هذه الأدوية ممنوعة نسبياً في مثل هذه الحالات ومن الضروري مناقشة المخاطر المطلقة لاستخدام أقراص منع الحمل أو بدائل الهرمونات من أجل اختيار سليم ومعلوم مسبقاً تجاه المريضة. وتزيد خطورة حدوث تخثرات وريدية ١١ ضعفاً في حالة النساء المعالجات بدائل الهرمونات اللاتي خضعن لربط الوريد الفخذي فالمعدل الأساسي لحدوث تخثرات الأوردة هو ٥٠-١٥٠ لكل ١٠٠٠٠٠٠ امرأة/السنة [٣]. ومعدل الوفيات فيها ما يقارب ١٠٪ في هذه المجموعة العمرية [٦٣] ومن ثم يمكن استنتاج أن نسبة خطر حدوث التخثرات الوريدية لمستخدمي بدائل الهرمونات ما يقارب ٠,٥-١,٧ ٪ لكل سنة منها تقريباً ٠,٥-٠,١٧ ٪ حالة وفاة في السنة وأن هذه النسبة تزيد ٤ أضعاف لمستخدمي أقراص منع الحمل وتزيد الى ٢٠-٣٠ ضعفاً للمريضات اللاتي قمن بربط الوريد الفخذي [١٤٣، ١٤٤]. استخدام أقراص منع الحمل للسيدات حاملات طفرة في جين البروثرومبين يزيد نسبة حدوث التخثرات الوريدية مقارنة بغير حاملتي هذه الطفرة إلى ١٦ ضعفاً ومع ذلك فإن النسبة المطلقة لحدوث تخثرات الأوردة في هذه الفئة القليلة نسبياً وهي حوالي ٢٠ حالة لكل ١٠٠٠٠٠٠ امرأة لكل عام ومن هنا فإن النسبة النهائية لتخثرات الأوردة هي أقل من ١٪ لمستخدمي أقراص منع الحمل اللاتي سبق لهن ربط الوريد الفخذي. وفي دراسة أجريت وجد أن أقارب الدرجة الأولى لمريضات نقص بروتين إس أو بروتين سى أو مضاد

الثرومبين ويستخدم من أقراص منع الحمل تزيد لديهم نسبة حدوث تخثرات الأوردة ٤,٣٪ سنوياً (٩٥٪ فاصل الثقة [١٤٥]).

توجد هناك نسبة عالية لتكرار تخثرات الأوردة لمستخدمي بدائل الهرمونات بعد خثرة سابقة تقدر بحوالي ٨,٥٪ سنوياً، لذلك فمن الأفضل عدم تشجيع استخدام أقراص منع الحمل وبدائل الهرمونات في مثل هذه الحالات [١٤٦]. وفي دراسة جماعية تمت على أثر رجعي وجد أن ٨٠٪ من الحالات متماثل الطفرة في جين عامل الخامس لايدن يعانون من حدوث تخثرات وريدية كانوا من مستخدمي أقراص منع الحمل وعليه يجب عدم تشجيع استخدام أقراص منع الحمل وبدائل الهرمونات لهن.

جراحات أمراض النساء

الهدف من الوقاية ضد التخثرات الوريدية بعد العمليات الجراحية هو تفادي حدوث تخثرات في الأوردة العميقة والانصمام الرئوي. إن الوقاية بالهيبارين غير المجزأ والهيبارين صغير الوزن الجزيئي من الوسائل الطبية الشائعة والتي يفضل استخدامها للوقاية من التخثرات الوريدية [١٧٣]. فهناك مستويات مختلفة للدلالة على فعالية هذه العلاجات اعتماداً على نوع المرضى تحت الدراسة. وهناك مجموعة كبيرة من المعلومات لها علاقة بجراحات العظام توضح أن فاعلية استخدام الهيبارين صغير الوزن الجزيئي أكثر من فاعلية استخدام الهيبارين غير المجزأ لتقليل حدوث التخثرات الوريدية بعد العمليات الجراحية. ولكن بسبب قلة الدراسات التي أجريت في مجال العمليات الجراحية الخاصة بأمراض النساء فليست لدينا أدلة واضحة تؤكد كفاءة أي طريقة منهما أكثر من الأخرى ومع الأخذ في الاعتبار فعالية الهيبارين صغير الوزن الجزيئي لمنع التخثرات الوريدية بعد عمليات الجراحة العامة فإنه على الأقل له نفس الكفاءة لمنع التخثرات مثل الهيبارين غير المجزأ. أحدث الدراسات التحليلية ترى أن ظهور أعراض إكلينيكية للتخثرات الوريدية أقل حدوثاً مع الهيبارين صغير الوزن الجزيئي مقارنة بالهيبارين غير المجزأ [١٤٧]. بالنسبة للمرضى الخاضعين لعمليات الجراحة العامة ولديهم عامل خطورة لتكوين خثرات وريدية مثل المرضى الخاضعين لجراحات الأورام السرطانية فالهيبارين صغير الوزن الجزيئي بجراحات وقائيه كبيره لديه فعالية عالية لكن له تأثير جانبي وهو زيادة خطر النزيف [١٤٨].

بالنظر إلى إجراءات الأمان، فإن الدراسات التحليلية ترى أن خطر النزيف باستخدام الهيبارين صغير الوزن الجزيئي أقل حدوثاً [١٤٧]. وفي نفس هذه النقطة الملحة فإن الهيبارين صغير الوزن الجزيئي نادراً ما يسبب نقصاً في الصفائح الدموية مقارنة بالهيبارين الغير مجزأ [١٤٩]. نقص الصفائح الدموية نتيجة الهيبارين هو أحد مضاعفات استخدام الهيبارين سواء أكان صغير الوزن الجزيئي أم غير المجزأ وهي قد تؤدي إلى ارتفاع نسبة الإصابات والوفيات؛ نتيجة الخثرات الوريدية أو الشريانية (٧٥٪ تكوين خثرات منها ٥٪ خثرات قاتلة). تفادي

نقص البصفيحات الدموية مع استخدام الهيبارين هو الحل الأمثل لكن مع استخدام الهيبارين صغير الوزن الجزيئي فهذا الخطر يقل بمعدل ١٠ أضعاف. وجدت الدراسات التحليلية نسبة احتمالية ٠,١ لتفضيل الهيبارين صغير الوزن الجزيئي، مع وجود خطورة مطلقة لاستخدام الهيبارين غير المجزأ مع الهيبارين المحفز لنقص الصفيحات الدموية بنسبة ٢,٦٪ وخطورة بنسبة ٠,٢ لاستخدام الهيبارين المحفز لنقص الصفيحات الدموية مع الهيبارين صغير الوزن الجزيئي [١٤٩].

الإرشادات الحديثة للجراحة العامة: الاقتراحات [٧٣]

المرضى ذوي عوامل الخطورة المنخفضة: بالنسبة للمرضى الذين ليس لديهم عوامل خطورة إضافية لحدوث تخثرات وريدية إلى جانب خضوعهم لعمليات جراحية صغيرة (بما في ذلك جراحة المناظير) ليس من الضروري في مثل هذه الحالات اتخاذ اجراءات وقائية معينة (فقط المشي المبكر بعد العملية)

المرضى ذوي عوامل الخطورة المتوسطة: بالنسبة للمرضى الذين ليس لديهم عوامل خطورة لحدوث تخثرات وريدية ويخضعون لعمليات جراحية كبيرة أو مرضى لديهم عوامل خطورة إضافية لحدوث تخثرات وريدية (خثرة وريدية سابقة أو ورم خبيث) ويخضعون لعمليات جراحية صغيرة (يشمل ذلك جراحة المناظير) تعطى جرعة هيبارين صغير الوزن الجزيئي (٢٥٠٠ وحدة يومياً) أو هيبارين غير مجزأ (٥٠٠٠ وحدة) حتى خروج المريض.

المرضى ذوي عوامل الخطورة المرتفعة: نجد هذا العامل لدى المرضى الذين لديهم عوامل خطورة لحدوث تخثرات وريدية (مثل خثرة وريدية سابقة أو ورم خبيث) ويخضعون لعملية جراحية يتم إعطاؤهم هيبارين صغير الوزن الجزيئي (دالتبارين) ٢٥٠٠ وحدة / ٦-١٢ ساعة بعد العملية ثم دالتبارين ٥٠٠٠ وحدة يومياً حتى خروجهم من المستشفى على الأقل، إلا ان الطريقة المثلى للوقاية هي الاستمرار على الهيبارين صغير الوزن الجزيئي مدة ٢٨ يوماً.

الوقاية ضد التخثرات المتكونة بحالات صمامات القلب الاصطناعية

الحمل

تشتمل الصمامات الاصطناعية على صمامات القلب الميكانيكية وصمامات القلب الحيوية المصنعة [١٥٠]. الصمامات الميكانيكية تستمر لمدة طويلة تتراوح ما بين ٢٠-٣٠ سنة. أما الصمامات الحيوية المصنعة فلها نسبة فشل أكبر تصل الى ٣٠٪ بعد ١٠-١٥ سنة [١٥٠]. تحتاج الصمامات الميكانيكية وقاية مستمرة ضد تكوين الخثرات لوجود خطورة عالية لتكوين خثرات على هذه الصمامات تصل نسبتها الى ٨-٢٥٪ سنوياً وهذه النسبة تهبط الى ١-٥٪ سنوياً مع استخدام مضادات التخثر المناسبة [١٥١]. قابلية الصمام الميكانيكي لتكوين التخثرات تعتمد على

نوع ووضع الصمام. الأجيال الجديدة من هذه الصمامات (الصمام ثنائي الشرفات المائل) لديه قابلية لتكوين تخثرات أقل من الأجيال الأقدم (الصمام أحادي الشرفة المائل أو الصمام الكروي) [١٥٠]. الصمامات المستخدمة في وضع الصمام الميترالي لها قابلية لتكوين التخثرات أكثر من تلك المستخدمة في وضع الصمام الأبهرى (الأورطي) وأيضاً تزيد خطورة التخثر مع استخدام أكثر من صمام اصطناعي أو في حالة وجود ذبذبة اذينية أو فشل الأذنين الأيسر [١٥١]. مضادات التخثر غالباً لا تستخدم لفترات طويلة في حال الصمامات الحيوية المصنعة لعدم وجود خطر كبير لتكوين خثرات حيث إنها غالباً تستخدم لفته ٣ أشهر ثم يوقف هذا العلاج ويستمر المريض على الأسبرين.

بالنسبة للسيدات في فترة الخصوبة، غالباً ما تستخدم الصمامات الميكانيكية؛ لأن لها عمر افتراضى أطول والعلاج المضاد للتخثر لهذه السيدات أكثر أماناً من استخدامه في السيدات الأكبر سناً واللاتي يعانين من أمراض أخرى مما يزيد من خطر حدوث نزيف.

إن مضادات فيتامين ك هي مضادات التخثر الرئيسة للوقاية من الخثرات في حال الصمامات الميكانيكية دون وجود حمل [١٥١]. وبالنسبة للصمامات من الأجيال الأحدث (مثل الصمام ثنائي الشرفات) بديلاً للصمام الأورطي. الهدف من العلاج هو الوصول بنسبة التعادل العالمي إلى ٢.٥ (معدل ٢-٣) وبالنسبة للصمامات في وضع الصمام الميترالي أو الصمام الكروي (في أى وضع) أو مرضى لديهم خطر آخر لتكوين الخثرات (مثل الذبذبة الأذينية أو فشل البطين الأيسر أو فرط الخثورية) فإن الهدف من العلاج هو الوصول بنسبة التعادل العالمي إلى ٣ (معدل ٢.٥ - ٣.٥) وعادة ما يستخدم الأسبرين إلى جانب أدوية منع التخثر في هذه الحالة أو في حالات الانصمام المجموعي على الرغم من الجرعات الكافية لأدوية منع التخثر.

أثناء توقف علاج منع التخثر لفترات قصيرة حيث يكون هذا التوقف مطلوباً (مثل إجراء جراحة) يمكن استخدام الهيبارين غير المجزأ بالوريد أو جرعة كاملة من الهيبارين صغير الوزن الجزيئي) وكلاهما أثبت كفاءه لمنع التخثر دون حدوث أعراض جانبية كبيرة أثناء فترة توقف مضادات فيتامين ك [١٥٢]. ومع ذلك فمازال هناك خطر لنزف شديد بعد إجراء العملية مع استخدام جرعة كاملة للهيبارين صغير الوزن الجزيئي بالوريد مما يؤدي إلى توقف مضادات فيتامين ك لفترة أطول وما ينتج من مضاعفات التخثر الانصمامي. وفي دراسة جماعية أجريت على ٢٢٤ مريض يعالجوا بجرعة كاملة من الهيبارين صغير الوزن الجزيئي كان معدل حدوث انصمام مجموعي بعد الجراحة حوالي ٣.١ منهم ٧٥٪ حدثت في مرضى لم يتم إعطاؤهم مضادات التخثر لوجود نزيف [١٥٢].

إن التحدى الأكبر أمام السيدات الحوامل واللاتي قمن بتركيب صمام قلب ميكانيكى هو استخدام مضادات فيتامين ك كما سبق ذكره لأن له أعراض جانبية محتملة على الحمل والجنين [١٢٥]. ومع ذلك فإن استخدام الهيبارين غير المجزأ أو الهيبارين صغير الوزن الجزيئي حيث ليس لهما تأثير على الجنين إلا أنهما أقل فاعلية في منع

التخثرات على الصمامات الصناعية ويصحبهما معدل وفيات أعلى من مضادات فيتامين ك [١٢٥]. كما أنه لا توجد التجارب السريرية الكافية التي توضح الفروق بين الأدوية المختلفة المستخدمة؛ لمنع التخثرات في السيدات الحوامل اللاتي لديهن صمام صناعي بالقلب لتوضيح الاختيار الأمثل؛ كما أن التوصيات في ذلك تعتمد على الدراسات الجماعية ورأي الخبراء في ذلك. في هذا الجزء النظرة العامة على تجارب الحمل التي تم دراستها لسيدات قمن بتركيب صمام ميكانيكي ستكون معبرة كما أنها ستوضح المخاطر العائدة على الأم والجنين في كل الحالات [١٢٥].

مضادات فيتامين ك Vitamin K Antagonists

تتمكن مضادات فيتامين ك من عبور المشيمة لتسبب أعراض سريرية مؤثرة على الجنين. فتعرض الجنين لمشتقات مضادات فيتامين ك تؤدي إلى تشوهات خلقية لأنها تثبط البروتينات المعتمدة على فيتامين ك في العظم والمخ. تظهر صورة مميزة على الأطفال الذين تعرضوا في رحم الأم لمضادات فيتامين ك ما بين الأسبوع ٦-١٢ من الحياة الجنينية [١٥٣]. هذه التشوهات الخلقية عبارة عن نقص تنسج الأنف (انخفاض الجسر الأنفي ونقص نمو أو غياب الحاجز الأنفي) وخلل التنسج المشاشي المنقط (الترقط المشاشي والفقري في التصوير الإشعاعي) هذا الترقط يختفي مع تكلس صفيحات النمو للعظم ومع ذلك فقد يؤدي إلى نقص تنسج الأطراف والأصابع [١٥٣]. بعد مرور أول ثلاثة أشهر من الحمل قد يكون التعرض لمضادات فيتامين ك مصحوبا بتشوهات الجهاز العصبي على الأرجح بسبب قصور التخثر وهذه التشوهات قد تكون نزيف داخل بطين المخ، ضمور الدماغ أو المخيخ أو الاستسقاء الدماغى أو صغر الرأس أو تشوهات العين ومشكلات الإبصار (فقد تؤدي إلى ضمور العصب البصرى أو المياه البيضاء أو صغر العين أو العمى) أو التشنجات أو تأخر النمو أو التأخر العقلي [١٥٣]. وبالإضافة للأعراض الجانبية التي تصيب الجهاز العصبي المركزي والتي يتم تشخيصها بعد الولادة فهناك دراسات استباقية تقدر نتائج النمو العصبي في الأطفال الذين تعرضوا للكيومارين (مضاد لفيتامين ك) داخل رحم الأم وأوضحت حدوث تشوهات النمو العصبي في هؤلاء الأطفال. ومع تحليل هذه الدراسات اتضح أن حدوث تشوهات خلقية في الأجنة التي تعرضت للكيومارين داخل رحم الأم كان بمعدل ٦.٤ ٪، وأن خطر الإجهاض كان ٢٤.٨ ٪، وأن النسبة الكلية لفقدان الأجنة مع تناول مضادات فيتامين ك على مدار فترات الحمل المختلفة كانت عالية حيث وصلت ٣٣.٦ ٪ [١٢٥] وفي دراسة جماعية أجريت في عديد من المراكز اعتمدت على خدمات معلومات المسخيات الأوربية كان هناك ٦٦٦ حالة حمل تعرضت لمضادات فيتامين ك قورنت ب ١٠٩٤ حالة حمل لم تتعرض لهذا العلاج فقد أوضحت هذه الدراسة لشافير أن التعرض لمضادات فيتامين ك في أول ثلاثة أشهر من الحمل يؤدي إلى خطر حدوث تشوهات خلقية كبيرة بنسبة ٤.٨ ٪ (وهي مشاكل طبية وجراحية وشكلية كبيرة) مقارنة بنسبة ١.٤ ٪ في المجموعة التي لم تتعرض لذلك العلاج (نسبة الخطر ٣.٩ ٩٥ ٪ معامل الثقة ١.٩ - ٨.٠)، خطر تشوهات الأجنة التي

تعرضت للكيومارين كان منخفض (٠,٦٪) ولا توجد منهم حالة تعرضت للكيومارين قبل الأسبوع الثامن من إنقطاع الطمث الشهري. ومع ذلك فإن نسبة الإجهاض كانت أعلى للحالات التي تعرضت للكيومارين والتي وصلت إلى ٤٢٪ مقارنة بالمجموعة التي لم تتعرض له وكانت نسبة الإجهاض فيها ١٤٪ [١٥٤].

وعلى الرغم من الأعراض الجانبية على الجنين والحمل ككل فإن مضادات فيتامين ك هي عوامل تتمتع بالكفاءة العالية لمنع التخثرات في الأمهات اللاتي قمن بتركيب صمام ميكانيكي. السيدات اللاتي تم إعطائهن مضادات فيتامين ك أثناء الحمل واجهن خطر التخثرات بنسبة ٣,٩٪ وهذا الخطر يتضاعف إذا تم إستبدال مضادات فيتامين ك بجرعات كافية لعدة أسابيع في الشهور الثلاثة الأولى من الحمل [١٢٥].

الهيبارين غير المجزأ والهيبارين صغير الوزن الجزيئي

يصاحب استخدام الهيبارين غير المجزأ للسيدات الحوامل اللاتي لديهن صمام قلب ميكانيكي معدل عالٍ لحدوث تخثرات على الصمامات على الرغم من تميزه بالأمان والتأثير الفعال لعلاج أمراض التجلطات المصاحبة للحمل (٢٥٪) [١٢٥]. الهيبارين صغير الوزن الجزيئي المتميز بسهولة جرعاته يوفر بديل علاجي للهيبارين الغير مجزأ إلا أنه في السنوات العشر الأخيرة العديد من تقارير الدراسات وسلسلة من الحالات التي تم نشرها أوضحت فشل هذا النوع من الهيبارين في بعض الحالات [١٥٥]. في أحد المراجعات، استخدام الهيبارين صغير الوزن الجزيئي في السيدات اللاتي قمن بتركيب صمام ميكانيكي كان يصاحبه تجلطات على هذه الصمامات بنسبة تعادل ٨,٨٪ (٩٥٪ فاصل الثقة ٢,٥ - ١٤,٨) وكان معدل حدوث التجلطات ككل يبلغ ١٢,٤٪ (٩٥٪ فاصل الثقة ٥,٢ - ١٩,٥) [١٢٥].

وقد إزداد الجدل بشأن استخدام الهيبارين صغير الوزن الجزيئي؛ بسبب أن سيدتان من أصل ٧ سيدات أجريت عليهن دراسة لتوضيح نتائج استخدام هذا النوع من الهيبارين حيث تكون لديهما تخثرات على الصمامات مما أدى إلى وفاتهما وهذا على العكس من مضادات فيتامين ك ومع ذلك فإن مستوى عامل ١٠ النشط كان أقل من المستوى العلاجي المطلوب في كلتا السيدتين في الأسابيع السابقة للوفاة [١٥٦]. وقد أظهرت هذه الدراسات أيضاً أن هناك فروقاً في التصنيع وكان التقدير هو عدم استخدام الهيبارين صغير الوزن الجزيئي في هذه الفئة من المرضى.

إن فشل الهيبارين صغير الوزن الجزيئي في منع التخثرات على الصمامات الصناعية في السيدات الحوامل بالمقارنة لنجاحه في تخطي مشكلات أدوية منع التجلط الأخرى في السيدات غير الحوامل ربما يعود إلى تغير الخصائص الدوائية للهيبارين صغير الوزن الجزيئي أثناء فترة الحمل و/أو زيادة قابلية التخثر أثناء الحمل. فعندما يتم استخدام الهيبارين صغير الوزن الجزيئي لعلاج التخثرات الوريدية في السيدات الحوامل فإن الجرعة تقدر بالنسبة لوزن الجسم ومع ذلك فإنه بتقدم عمر الحمل لا تزال الحاجة لتعديل الجرعات غير معروفة أهي بالنسبة للوزن أم

لحجم توزيع العلاج على الأنسجة أم بحجم إخراجها عن طريق الكلى [١١٦]. لقد أجريت دراسات استباقية جماعية متعددة لحساب مستوى مضاد عامل ١٠ النشط بعد ٣-٤ ساعات من حقن الهيبارين (الجرعة العلاجية للهيبارين صغير الوزن الجزيئي في حالات التخثرات الوريدية الحادة) وقد أظهرت نتائج متضاربة (أعلى مستوى مطلوب في الدم ٠,٥ - ١ وحدة/مل) لكن الغالبية يقترحوا أن الجرعات تزداد مع زيادة عمر الحمل [١٤١]. كما أنه من غير المعروف إذا كان مستوى مضاد عامل ١٠ النشط يتماشى مع كفاءة العلاج. وفي دراسة لخصائص الأدوية أجريت على سيدات يأخذن جرعات صغيرة من الهيبارين صغير الوزن الجزيئي وتقتصر هذه الدراسة أن جرعتين من الهيبارين يوميا ربما تكون أفضل من جرعة واحدة في السيدات الحوامل [١١٥]. وما يمكن استنتاجه من هذه الدراسات لخصائص الأدوية في سيدات حوامل لديهم تخثرات وريدية أن الخبراء يفضلوا استخدام الهيبارين صغير الوزن الجزيئي للسيدات الحوامل ذوات الصمامات الصناعية على جرعتين يوميا على أن يكون مستوى مضاد عامل ١٠ النشط بعد ساعات من الحقن على الأقل ١-١,٢ وحدة/مل والبعض يقترح أن هذا المستوى من الأفضل أن يكون أعلى من ذلك لما يصل إلى ١,٥ وحدة/مل.

الأدوية المضادة للصفائح الدموية

تعدُّ جرعة أسبرين صغيرة (٨١ ملجم يوميا) آمنة أثناء الحمل [١٥٧]. ودواعى استخدام الأسبرين في السيدات الحوامل هي نفسها لاستخدامه في غير الحوامل (وهي وجود عوامل خطورة للتخثر مثل الذبذبة الأذينية وضعف عضلة القلب أو تاريخ مرضى لجلطات إنصمامية سابقة). بعض المراكز تفضل استخدام الأسبرين لكل السيدات الحوامل اللاتي لديهن صمام صناعي بالقلب ويعالجن بهيبارين صغير الوزن الجزيئي. زيادة خطر النزيف بسبب استخدام كلا من الهيبارين والأسبرين في النفس وقت في السيدات الحوامل لم يتم دراسته حتى الآن ولكنه ربما يكون بالفعل أعلى.

كيفية التعامل مع السيدات الحوامل اللاتي قمن بتركيب صمام قلب ميكانيكي

إن تبادل الآراء من أجل صنع القرار بالنسبة إلى السيدات الحوامل اللاتي لديهن صمام صناعي بالقلب أمر حيوى. هؤلاء السيدات لابد وأن تعلمن جيدا وتدركن الخطر الممكن حدوثه لهن وللجنين وكذلك الخيارات المختلفة المتاحة أمامهن (كما سبق ذكره). لذلك فالأمهات عليهن اتخاذ القرار وأن يكن على وعى تام بكل الإحتمالات وعليهن المفاضلة بين إحدى الطريقتين إما مضادات فيتامين ك (والتي تقل فيها المخاطر بالنسبة للأم ولكن تزيد المضاعفات المحتملة بالنسبة للجنين) وإما الهيبارين إما صغير الوزن الجزيئي وإما غير المجزأ (والذي تزيد فيه المخاطر بالنسبة للأم ولكن تقل المضاعفات المحتملة بالنسبة للجنين). بالنسبة للمرضى ذوات الخطورة المرتفعة (وبعضهم على جدال في كل المرضى) فإنه من الأفضل استخدام الأسبرين، بالإضافة إلى الهيبارين صغير الوزن الجزيئي.

الاستشارات أثناء الحمل

يجب إخضاع السيدات اللاتي قمن بتركيب صمام ميكانيكي أولاً لفحوصات تقدر تركيب ووظائف القلب عن طريق طبيب القلب ، بالإضافة إلى اختيار الخطة المناسبة لمنع التخثر قبل الحمل. تقدير وظائف القلب في الفترة الحالية والسبب السابق لتغير الصمام سيضمن تحديد المرضى ذوي الخطورة المرتفعة (مثل قصور وظائف القلب أو فشل البطين الأيسر للقلب أو الإزرقاق) والمرضى في هذه الحالات يتم الاستشارة معهن بخصوص المخاطر المحيطة بالحمل. توجد طريقتان يمكن استخدامهما للتوصل إلى منع التخثر قبل الحمل. أ) التحول من مضادات فيتامين ك إلى الجرعة الكاملة من الهيبارين صغير الوزن الجزيئي بمعدل جرعتين يوميا مع المراقبة المستمرة لمستوى مضاد العامل العاشر النشط (أعلى مستوى منه يهبط بعد ٣-٤ ساعات من حقن الهيبارين إلى ١-١.٥ وحدة/مل والحفاظ على مستويات أعلى من ٠.٥ بين الجرعات) ، ب) الاستمرار على مضادات فيتامين ك حتى التأكد من وجود حمل من خلال إختبارات الدم ثم التحول إلى الهيبارين صغير الوزن الجزيئي. الحل الأفضل نسبيا هو الطريقة الثانية وذلك لأن خطر التخثر مع الهيبارين صغير الوزن الجزيئي هو أكثر من ذلك الخطر مع مضادات فيتامين ك وأيضا ليس هناك دليل قاطع على حدوث مشاكل للجنين اذا ما توقفت مضادات فيتامين ك قبل الأسبوع السادس من الحمل. زيادة على ذلك فإن بعض الأزواج قد يستغرقون عدة سنوات حتى يوافقوا على تعريض الأم إلى زيادة خطر التخثر على مدار فترة الحمل مع استخدام الهيبارين صغير الوزن الجزيئي كبديلا لمضادات فيتامين ك ودائما ما ننصح هؤلاء السيدات بعمل إختبار الحمل على فترات متقاربة حتى نضمن توقف مضادات فيتامين ك في أقرب فترة من بدأ الحمل. أحيانا يكون الهيبارين صغير الوزن الجزيئي غير متاح وعندها من الضروري استخدام الهيبارين غير المجزأ على هيئة جرعتين يوميا تحقن تحت الجلد مع مراقبة الدقيقة في الفترة ما بين الجرعتين لقياس وقت الثرومبولاستين الجزيئي على الأقل تكون قيمة التحكم أو الأفضل قياس مستوى مضاد عامل ١٠ النشط حتى يصل مركب الهيبارين - مضاد عامل ١٠ النشط إلى مستوى ٠.٣٥-٠.٧ وحدة/مل.

فتره الحمل

بمجرد التأكد من وجود حمل فلا ينبغي التعرض لمضادات فيتامين ك خصوصا في الفترة من الأسبوع السادس إلى الأسبوع الثاني عشر من عمر الحمل. خلال هذه الفترة التحول إلى الهيبارين صغير الوزن الجزيئي في صورة جرعتين يوميا أمر مهم مع الملاحظة الدقيقة على الأقل أسبوعياً لمستوى مضاد عامل عشرة النشط (أعلى مستوى يهبط بعد ٣-٤ ساعات من الحقن إلى ١-١.٥ وحدة/مل والحفاظ على مستويات أعلى من ٠.٥ بين الجرعات). اختيار طريقة منع التخثر بعد الأسبوع الثاني عشر من الحمل قد تكون إما أ) الاستمرار على جرعتين يوميا من الهيبارين صغير الوزن الجزيئي مع متابعة مستوى مضاد عامل عشرة النشط أو ب) الرجوع إلى مضادات فيتامين

ك (والحفاظ على نسبة التعادل العالمي بين ٢,٥- ٣,٥ اعتماداً على نوع الصمام المستخدم) وفي حال عدم توفر الهيبارين صغير الوزن الجزيئي فيمكن استخدام الهيبارين غير المجزأ (كما سبق ذكره) في حال استخدام مضادات فيتامين ك بعد الأسبوع الثاني عشر من الحمل فالتحول إلى الهيبارين الغير مجزأ أو صغير الوزن الجزيئي (بالجرعات والرقابة المستمرة السابق ذكرهما) يجب أن يتم في الأسبوع الرابع والثلاثين أو السادس والثلاثين على الأكثر من عمر الحمل عندما تكون الولادة قد أوشكت لتجنب منع التجلط للجنين أثناء الولادة.

أثناء الولادة

بالنسبة للمريضات اللاتي استخدمن جرعات علاجية من الهيبارين غير المجزأ أو صغير الوزن الجزيئي للوقاية من التخثرات على الصمامات الميكانيكية فإن تحريض المخاض مع اكتمال عمر الحمل هو الحل الأمثل للوصول إلى أقصى درجات تسكين الألم وأدنى احتمالات النزيف. حقن أى من الهيبارين غير المجزأ أو الهيبارين صغير الوزن الجزيئي يجب أن يتوقف على الأقل ٢٤ ساعة قبل بدء الولادة.

في حال المريضات ذوي الخطورة المرتفعة للتخثر وهن المريضات اللاتي قمن بتركيب صمام ميكانيكي أو أي خطورة أخرى (مثل الذبذبة الأذنية أو تكوين جلطات سابقة أو فشل البطين الأيسر للقلب أو فرط التخثر أو الصمامات من الأجيال القديمة). حقن الهيبارين غير المجزأ في الوريد قد يستخدم خلال فترة تحفيز الولادة ويتوقف مع أولى علامات بدء الولادة وهذه هي الطريقة المفضلة في بعض المراكز لكل المرضى.

بعد الولادة

في فترة مابعد الولادة يمكن البدء بمضادات فيتامين ك في نفس يوم الولادة؛ لأن تأثيرها كمضادات للتخثر يبدأ بعد فترة (٢-٥ أيام قبل التوصل إلى نسبة التعادل العالمي المطلوبة) كذلك فإن حقن الهيبارين صغير الوزن الجزيئي أو غير المجزأ لعبور هذه الفترة يجب فقط أن يبدأ عند اعتباره آمن كإجراء محوري بعد التأكد من انتهاء نزيف ما بعد الولادة (وهي فترة حوالي ٢٤ ساعة بعد الولادة) وكذلك يجب طمأنة الأطباء أن خطر النزيف مع جرعات الهيبارين / الهيبارين صغير الوزن الجزيئي (<١٪ من الحالات) يفوق بكثير خطر تخثرات الصمامات (>٠,١٪) في أول ٢٤ ساعة بعد الولادة مما يؤدي إلى نسبة وفيات ملحوظة في هذه الفترة. زيادة على ذلك و كما سبق ذكره فحدوث نزيف في هذه الفترة يؤدي إلى توقف مضادات التخثر لعدة أيام حتى يمكن السيطرة على هذا النزيف وهذا يزيد من خطر حدوث تخثرات. [١٥٢].

المراجع

1. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. N Engl J Med 2004; 350:2257-64.
2. Dismuke SE. Pulmonary embolism as a cause of death. JAMA 1986; 255:2039-42.

3. Anderson FA Jr., Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester study. *Arch Intern Med* 1991; 151:933-8.
4. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, III. P Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158:585-93.
5. Nordstrom M, Lindblad B. Autopsy-verified venous thromboembolism within a defined urban population-the city of Malmo, Sweden. *APMIS* 1998; 106(3):378-84.
6. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975; 17:259-70.
7. Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992; 326:1240-5.
8. Alpert JS, Smith R, Carlson CJ, Ockene IS, Dexter L, Dalen JE. Mortality in patients treated for pulmonary embolism. *JAMA* 1976; 236:1477-80.
9. Kruip MJHA, Leciercq MGL, Van Der Heul C, Prins MH, Buller HR. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies: a systematic review. *Ann Intern Med* 2003; 138:941-51.
10. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263:2753-9.
11. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129:997-1005.
12. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 1983; 98:891-9.
13. Hildner FJ, Ormond RS. Accuracy of the clinical diagnosis of pulmonary embolism. *JAMA* 1967; 202:567-70.
14. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991; 100:598-603.
15. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW. Alveolar-arterial oxygen gradient in the assessment of acute pulmonary embolism. *Chest* 1995; 107:139-43.
16. Rodger MA, Makropoulos D, Turek M, et al. Diagnostic value of the electrocardiogram in suspected pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2000; 86:807-9.
17. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med* 2001; 161:92-7.
18. Musset D, Parent F, Meyer G, et al. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet* 2002; 360:1914-20.
19. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:864-71.
20. Wells PS, Anderson DR, Rodger MA, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: Management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med* 2001; 135:98-107
21. Rodger MA, Raymond F, Stiell I, et al. Development and validation of a simple clinical prediction rule to exclude pulmonary embolism. *Blood* 94(10 Suppl. 1):27. 1999. Abstract.
22. Rodger MA, Jones G, Rasuli P, et al. Steady-state end-tidal alveolar dead space fraction and D-dimer: bedside tests to exclude pulmonary embolism. *Chest* 2001; 120:115-9.
23. Rodger MA, Bredeson CN, Jones G, et al. The bedside investigation of pulmonary embolism diagnosis study: a double-blind randomized controlled trial comparing combinations of 3 bedside tests vs ventilation-perfusion scan for the initial investigation of suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2006; 166:181-7.
24. Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised geneva score. *Ann Intern Med* 2006; 144:165-71.
25. Kline JA, Wells PS. Methodology for a rapid protocol to rule out pulmonary embolism in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2003; 42:266-76.
26. Kline JA, Meek S, Boudrow D, Warner D, Colucciello SA. Use of the alveolar dead space fraction (Vd/Vt) and plasma D-dimers to exclude acute pulmonary embolism in ambulatory patients. *Acad Emerg Med* 1997; 4:856-63.

27. Wells PS, Anderson DR, Rodger MA, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: Increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000; 83:416-20.
28. Miniati M, Monti S, Bottai M. A structured clinical model for predicting the probability of pulmonary embolism. *Am J Med* 2003; 114:173-9.
29. Carrier M, Wells PS, Rodger MA. Excluding pulmonary embolism at the bedside with low pre-test probability and D-dimer: safety and clinical utility of 4 methods to assign pre-test probability. *Thromb Res* 2006; 117:469-74.
30. Roy PM, Meyer G, Vielle B, et al. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2006; 144:157-64.
31. Kraaijenhagen RA, Lijmer JG, Bossuyt PMM, Prins MH, Heisterkamp SH, Buller HR. The accuracy of D-dimer in the diagnosis of venous thromboembolism: a meta-analysis. In: RA Kraaijenhagen (ed). *The Etiology, Diagnosis and Treatment of Venous Thromboembolism*. Academic Medical Centre, Amsterdam, 2000, pp. 159-83.
32. Perrier A. Pulmonary embolism: from clinical presentation to clinical probability assessment. *Semin Vase Surg* 2001; 1(2): 147-54.
33. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999; 353:190-5.
34. Brotinan DJ, Segal JB, Jani JT, Petty BG, Kickler TS. Limitations of D-dimer testing in unselected inpatients with suspected venous thromboembolism. *Am J Med* 2003; 114:276-82.
35. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005; 352:1760-8.
36. van Beek EJ, Kuyser PMM, Schenk BE, Brandjes DPM, ten Cate JW, Buller HR. A normal perfusion lung scan in patients with clinically suspected pulmonary embolism: Frequency and clinical validity. *Chest* 1995; 108:170-3.
37. Hudson ER, Smith TP, McDermott VG, et al. Pulmonary angiography performed with iopamidol: complications in 1,434 patients. *Radiology* 1996; 198:61-5.
38. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992; 85:462-8.
39. Rajendran JG, Jacobson AF. Review of 6-month mortality following low-probability lung scans. *Arch Intern Med* 1999; 159:349-52.
40. Rosen MP, Sheiman RG, Weintraub J, McArdle C. Compression sonography in patients with indeterminate or low-probability lung scans: Lack of usefulness in the absence of both symptoms of deep-vein thrombosis and thromboembolic risk factors. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166:285-9.
41. Wells PS, Anderson DR, Ginsberg JS. Assessment of deep vein thrombosis or pulmonary embolism by the combined use of clinical model and noninvasive diagnostic tests. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26:643-56.
42. Remy-Jardin M, Remy J. Spiral CT angiography of the pulmonary circulation. *Radiology* 1999; 212:615-36.
43. Mayo JR, Remy-Jardin M, Muller NL, et al. Pulmonary embolism: prospective comparison of spiral CT with ventilation-perfusion scintigraphy. *Radiology* 1997; 205:447-52.
44. Mullins MD, Becker DM, Hagspiel KD, Philbrick JT. The role of spiral volumetric computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000; 160:293-8.
45. Rathbun SW, Raskob G, Whitsett TL. Sensitivity and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000; 132:227-32.
46. van Belle A, Buller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006; 295:172-9.
47. Ghanima W, Almaas V, Aballi S, et al. Management of suspected pulmonary embolism (PE) by D-dimer and multi-slice computed tomography in outpatients: an outcome study. *J Thromb Haemost* 2005; 3:1926-32.
48. Anderson DR, Wells PS, Kahn SR, et al. Abstract: Computerized-tomographic pulmonary angiography compared with ventilation-perfusion lung scanning as initial diagnostic modality for patients with suspected pulmonary embolism: A randomized controlled trial. *Blood* 2005; 106:463.
49. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995; 345:1326-30.

50. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997; 350:1795-1798.
51. Wells PS, Dvven C, Doucette S, Fergusson D, Tran H. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA* 2006; 295:199-207.
52. Cogo A, Lensing AW A, Koopman MMW, et al. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *Br Med J* 1998; 316:17-20.
53. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995; 108:978-81.
54. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(3 Suppl):401S-28S.
55. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002; 347(15): 1143-50.
56. Stein PD, Hull RD, Raskob G. Risks for major bleeding from thrombolytic therapy in patients with acute pulmonary embolism: consideration of noninvasive management. *Ann Intern Med* 1994; 121:313-17
57. Beer JH, Burger M, Gretener S, Bernard-Bagattini S, Bounameaux H. Outpatient treatment of pulmonary embolism is feasible and safe in a substantial proportion of patients. *J Thromb Haemost* 2003; 1:186-7.
58. Dager WE, King JH, Branch JM, et al. Tinzaparin in outpatients with pulmonary embolism or deep vein thrombosis. *Ann Pharmacother* 2005; 39:1182-7.
59. Kovacs MJ, Anderson DR, Morrow B, Gray L, Touchie D, Wells PS. Outpatient treatment of pulmonary embolism with dalteparin. *Thromb Haemost* 2000; 83:209-11.
60. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, Hastie TJ, Garber AM. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1999; 130:800-9.
61. Rodger MA, Bredeson CN, Wells PS, Beck J, Kearns B, Huebsch L. Cost-effectiveness of low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin in treatment of deep vein thrombosis. *CMAJ* 1998; 159:931-8.
62. Kearon C, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. A Comparison of 1 month with 3 months of anticoagulation for a first episode of venous thromboembolism associated with a transient risk factor. *J Thromb Haemost* 2004; 2:743-9.
63. Douketis JD, Kearon C, Bates SM, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998; 279:458-62.
64. Calder KK, Herbert M, Henderson SO. The mortality of untreated pulmonary embolism in emergency department patients. *Ann Emerg Med* 2005; 45:302-10.
65. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 2001; 119(1 Suppl):108S-21S.
66. Pinede L, Duhaut P, Cucherat M, Ninet J, Pasquier J, Boissel JP. Comparison of long versus short duration of anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Intern Med* 2000; 247:553-62.
67. Pinede L, Ninet J, Duhaut P, et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation* 2001; 103:2453-60.
68. Kearon C. Two years of Warfarin versus placebo following three months of anticoagulation for a first episode of idiopathic thromboembolism (VTE). *Thromb Haemost Suppl*[June], 1997: 767.
69. Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. Extended anticoagulation compared to placebo after three months of therapy for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999; 340:901-7.
70. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *N Engl J Med* 2001; 345:165-9.
71. Research Committee of the British Thoracic Society. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet* 1992; 340(8824):873-6.
72. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995; 332:1661-5.

73. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines. (8th ed). Chest 2008; 133:381-453.
74. Sachs BP, Brown DA, Driscoll SG, et al. Maternal mortality in Massachusetts. Trends and prevention. N Engl J Med 1987; 316:667-72.
75. de Swiet M. Maternal mortality: confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. Am J Obstet Gynecol 2000; 182(4):760-6.
76. Rochat RW. Maternal mortality in the United States of America. World Health Stat Q 1981; 34(1):2-13.
77. Syverson CJ, Chavkin W, Atrash HK, Rochat RW, Sharp ES, King GE. Pregnancy-related mortality in New York City, 1980 to 1984: causes of death and associated risk factors. Am J Obstet Gynecol 1991; 164:603-8.
78. Koonin LM, Atrash HK, Rochat RW, Smith JC. Maternal mortality surveillance, United States, 1980-1985. Mor Mortal Wkly Rep 1988; 37:19-29.
79. Rochat RW, Koonin LM, Atrash HK, Jewett JF. Maternal mortality in the United States: report from the Maternal Mortality Collaborative. Obstet Gynecol 1988; 72:91-7.
80. Moses V, DePersio SR, Lorenz D, Oberle MW, Rochat R, Fermo A. A thirty-year review of maternal mortality in Oklahoma, 1950 through 1979. Am J Obstet Gynecol 1987; 157:1189-1194.
81. Buehler JW, Kaunitz AM, Hogue CJ, Hughes JM, Smith JC, Rochat RW. Maternal mortality in women aged 35 years or older: United States. JAMA 1986; 255:53-7.
82. Kaunitz AM, Hughes JM, Grimes DA, Smith JC, Rochat RW, Kafriksen ME. Causes of maternal mortality in the United States. Obstet Gynecol 1985; 65:605-12.
83. Department of Health WO, Scottish Department of Health. Why mothers die. Report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom 1994-1996. J Drife, G Lewis (eds). London, The Stationary Office, 1998.
84. Atrash HK, Koonin LM, Lawson HW, Franks AL, Smith JC. Maternal mortality in the United States, 1979-1986. Obstet Gynecol 1990; 76:1055-60.
85. Andersen BS, Steffensen FH, Sorensen HT, Nielsen GL, Olsen J. The cumulative incidence of venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. An 11 year Danish population—based study of 63,300 pregnancies. Acta Obstet Gynecol Scand 1998; 77:170-3.
86. Treffers PE, Huidekoper BL, Weenink GH, et al. Epidemiologic observations of thromboembolic disease during pregnancy and in the puerperium in 56,022 women. Int J Gynaecol Obstet 1983; 21:327-31.
87. Gherman RB, Goodwin TM, Leung B, Byrne JD, Hethumumi R, Montoro M. Incidence, clinical characteristics, and timing of objectively diagnosed venous thromboembolism during pregnancy. Obstet Gynecol 1999; 94(5 Pt 1):730-4.
88. Simpson EL, Lawrenson RA, Nightingale AL, Farmer RD. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. BJOG 2001; 108:56-60.
89. Ray JG, Chan WS. Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: a meta-analysis of the period of risk and the leg of presentation. Obstet Gynecol Surv 1999; 54:265-71.
90. Bergqvist A, Bergqvist D, Matzsch T, Lindhagen A. Late symptoms after pregnancy-related deep vein thrombosis. Br J Obstet Gynaecol 1990; 97:338-41.
91. Clark P, Brennand J, Conkie JA, McCall F, Greer IA, Walker ID. Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy. Thromb Haemost 1998; 79(6):1166-70.
92. Rosenkranz A, Hiden M, Leschnik B, et al. Calibrated automated thrombin generation in normal uncomplicated pregnancy. Thromb Haemost 2008; 99(2):331-337.
93. Macklon NS, Greer IA, Bowman AW. An ultrasound study of gestational and postural changes in the deep venous system of the leg in pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1997; 104:191-197.
94. Jacobsen AF, Skjeldstad FE, Sandset PM. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. J Thromb Haemost 2008; 6:905-912.
95. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. N Engl J Med 2000; 342(6):374-80.
96. Martinelli I, De Stefano V, Taioli E, Paciaroni K, Rossi E, Mannucci PM. Inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. Thromb Haemost 2002; 87:791-5.
97. Friederich PW, Sanson BJ, Simioni P, et al. Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis. Ann Intern Med 1996; 125:955-60.

98. McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997; 78(4):1183-8.
99. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, et al. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. Recurrence of Clot in This Pregnancy Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:1439-44.
100. Danilenko-Dixon DR, Heit JA, Silverstein MD, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism during pregnancy or post partum: a population-based, case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:104-10.
101. Ginsberg JS, Hirsh J, Rainbow AJ, Coates G. Risks to the fetus of radiologic procedures used in the diagnosis of maternal venous thromboembolic disease. *Thromb Haemost* 1989; 61(2):189-96.
102. Bergqvist A, Bergqvist D, Hallbook T. Deep vein thrombosis during pregnancy. A prospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983; 62:443-448.
103. Kjellberg U, Andersson NE, Rosen S, Tengborn L, Hellgren M. APC resistance and other haemostatic variables during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost* 1999; 81(4):527-31.
104. Chan WS, Chunilal S, Lee A, Crowther M, Rodger M, Ginsberg JS. A red blood cell agglutination D-dimer test to exclude deep venous thrombosis in pregnancy. *Ann Intern Med* 2007; 147:165-70.
105. Chan WS, Lee A, Spencer FA, et al. Predicting deep venous thrombosis in pregnancy: out in "LEFt" field? *Ann Intern Med* 2009; 151:85-92.
106. Hull RD, Raskob GE, Carter CJ. Serial impedance plethysmography in pregnant patients with clinically suspected deep-vein thrombosis. Clinical validity of negative findings. *Ann Intern Med* 1990; 112:663-7.
107. Chan WS, Ray JG, Murray S, Coady GE, Coates G, Ginsberg JS. Suspected pulmonary embolism in pregnancy: clinical presentation, results of lung scanning, and subsequent maternal and pediatric outcomes. *Arch Intern Med* 2002; 162:1170-5.
108. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298:2743-53.
109. Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin. *Arch Intern Med* 1994; 154:49-56.
110. Ginsberg JS, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 1998; 114:524S-30S.
111. Couturaud F, Julian JA, Kearon C. Low molecular weight heparin administered once versus twice daily inpatients with venous thromboembolism: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2001; 86:980-4.
112. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, Holbrook AM, Cheah G. A meta-analysis comparing low-molecular-weight Heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch Intern Med* 2000; 160:181-8.
113. Pettila V, Leinonen P, Markkola A, Hiilesmaa V, Kaaja R. Postpartum bone mineral density in women treated for thromboprophylaxis with unfractionated heparin or LMW heparin. *Thromb Haemost* 2002; 87:182-6.
114. Malcolm JC, Keely EJ, Karovitch AJ, Wells PS. Use of low molecular weight heparin in acute venous thromboembolic events in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2002; 24:568-71.
115. Casele HL, Laifer SA, Woelkers DA, Venkataramanan R. Changes in the pharmacokinetics of the low-molecular-weight heparin enoxaparin sodium during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(5 Pt 1):1113-17.
116. Hunt BJ, Doughty HA, Majumdar G, et al. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (Fragmin) in high risk pregnancies. *Thromb Haemost* 1997; 77:39-43.
117. Brieger D, Dawes J. Long-term persistence of biological activity following administration of Enoxaparin sodium (clexane) is due to sequestration of antithrombin-binding low molecular weight fragments-comparison with unfractionated heparin. *Thromb Haemost* 1996; 75(5):740-6.
118. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005; 106:401-7.
119. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(3 Suppl):311S-37S.

120. Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A, et al. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *BJOG* 2001; 108:1134-40.
121. Huhle G, Geberth M, Hoffmann U, Heene DL, Harenberg J. Management of heparin-associated thrombocytopenia in pregnancy with subcutaneous r-hirudin. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 49(1):67-69.
122. Payne SM, Kovacs MJ. Cutaneous dalteparin reactions associated with antibodies of heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Pharmacother* 2003; 37(5):655-8.
123. Howell R, Fidler J, Letsky E, de Swiet M. The risks of antenatal subcutaneous heparin prophylaxis: a controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1983; 90(12):1124-28.
124. Richter C, Sitzmann J, Lang P, Weitzel H, Huch A, Huch R. Excretion of low molecular weight heparin in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52:708-10.
125. Chan WS, Anand SS, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves. *Arch Intern Med* 2000; 160:191-6.
126. Das SK, Cohen AT, Edmondson RA, Melissari E, Kakkar VV. Low-molecular-weight heparin versus warfarin for prevention of recurrent venous thromboembolism: a randomized trial. *World J Surg* 1996; 20:521-6.
127. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight Heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:146-53.
128. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100:3484-88.
129. Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med* 1997; 336:1506-11.
130. Turrentine MA, Braems G, Ramirez MM. Use of thrombolytics for the treatment of thromboembolic disease during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1995; 50(7):534-41.
131. Schindewolf M, Mosch G, Bauersachs RM, Lindhoff-Last E. Safe anticoagulation with danaparoid in pregnancy and lactation. *Thromb Haemost* 2004; 92 (1):211.
132. Harrison SJ, Rafferty I, McColl MD. Management of heparin allergy during pregnancy with danaparoid. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001; 12:157-9.
133. Myers B, Westby J, Strong J. Prophylactic use of danaparoid in high-risk pregnancy with heparin-induced thrombocytopenia-positive skin reaction. *Blood Coagul Fib-rinolysis* 2003; 14:485-7.
134. Aijaz A, Nelson J, Naseer N. Management of heparin allergy in pregnancy. *Am J Hematol* 2001; 67(4):268-9.
135. Lagrange F, Vergnes C, Brun JL, et al. Absence of placental transfer of pentasac-charide (Fondaparinux, Arixtra) in the dually perfused human cotyledon in vitro. *Thromb Haemost* 2002; 87:831-5.
136. Lindqvist PG, Svensson PJ, Marsaal K, Grennert L, Luterkort M, Dahlback B. Activated protein C resistance (FV:Q506) and pregnancy. *Thromb Haemost* 1999; 81(4):532-7.
137. Gates S, Brocklehurst P, Ayers S, Bowler U. Thromboprophylaxis and pregnancy: two randomized controlled pilot trials that used low-molecular-weight heparin. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1296-1303.
138. Burrows RF, Gan ET, Gallus AS, Wallace EM, Burrows EA. A randomised double-blind placebo controlled trial of low molecular weight heparin as prophylaxis in preventing venous thrombotic events after caesarean section: a pilot study. *BJOG* 2001; 108:835-9.
139. Gates S, Brocklehurst P, Davis LJ. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period (Cochrane Review). *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software, 2002.
140. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Report of the RCOG Working Party on Prophylaxis against Thromboembolism in Gynaecology and Obstetrics. London, The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 1995.
141. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines. (8th ed). *Chest* 2008; 133:844S-86S.
142. Rodger MA, Kahn SR, Cranney A, et al. Long-term dalteparin in pregnancy not associated with a decrease in bone mineral density: substudy of a randomized controlled trial. *J Thromb Haemost* 2007; 5:1600-6.

143. Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and thrombosis. *Thromb Haemost* 2001; 86:112-23.
144. Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994; 344(8935):1453-7
145. Simioni P, Sanson BJ, Prandoni P, et al. Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 1999; 81:198-202.
146. Hoibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, Larsen S, Wickstrom E, Sandset PM. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy. Results of the randomized, double-blind, placebo-controlled Estrogen in Venous Thromboembolism Trial (EVTET). *Thromb Haemost* 2000; 84(6):961-7.
147. Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, Buchmuller A, Decousus H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg* 2001; 88:913-930.
148. Bergqvist D, Eldor A, Thorlacius-Ussing O, Combe S, Cossec-Vion MJ. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. *Br J Surg* 1997; 84:1099-1103.
149. Martel N, Wells PS. A Meta-analysis to determine the risk of heparin induced thrombocytopenia (HIT) and isolated thrombocytopenia in prophylaxis studies comparing unfractionated heparin (UFH) and low molecular weight heparin (LMWH). *Blood* 2004; 104:708a-709a.
150. Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1996; 335:407-16.
151. Salem DN, O'Gara PT, Madias C, Pauker SG. Valvular and structural heart disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(6 Suppl):593S-629S.
152. Kovacs MJ, Kearon C, Rodger MA, et al. Single-arm study of bridging therapy with low-molecular-weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. *Circulation* 2004; 110:1658-63.
153. van Driel D, Wesseling J, Sauer PJ, Touvven BC, van d, V, Heymans HS. Teratogen update: fetal effects after in utero exposure to coumarins overview of cases, follow-up findings, and pathogenesis. *Teratology* 2002; 66:127-140.
154. Schaefer C, Hannemann D, Meister R, et al. Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study. *Thromb Haemost* 2006; 95:949-57.
155. Oran B, Lee-Parritz A, Ansell J. Low molecular weight heparin for the prophylaxis of thromboembolism in women with prosthetic mechanical heart valves during pregnancy. *Thromb Haemost* 2004; 92:747-51.
156. Seshadri N, Goldhaber SZ, Elkayam U, et al. The clinical challenge of bridging anti-coagulation with low-molecular-weight heparin in patients with mechanical prosthetic heart valves: an evidence-based comparative review focusing on anticoagulation options in pregnant and nonpregnant patients. *Am Heart J* 2005; 150:27-34.
157. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet* 1994; 343:619-29.