

Φλεβική Θρομβοεμβολική Νόσος και Κύηση

Αντσακλής Π.¹, Greenwood C.¹, Παπαντωνίου Ν.², Αντσακλής Α.²

1 Silver Star Unit of Fetal & Maternal Medicine, John Radcliffe Hospital, Women's Centre, Oxford, UK
2 Τμήμα Εμβρυομητρικής Ιατρικής, Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα», Πανεπιστήμιο Αθηνών

Αλληλογραφία: Παναγιώτης Αντσακλής
24 Beech Road Manor Park Headington, Oxford OX3 7SJ United Kingdom
Τηλ.: 6945586417
E-mail: panosant@gmail.com

Περίληψη

Οι αλλαγές του συστήματος πήκτικότητας κατά τη διάρκεια της κύησης αυξάνουν τον κίνδυνο της γυναικας για φλεβική θρομβοεμβολική νόσο. Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος αποτελεί την κύρια αιτία μητρικής θνητότητας στις ανεπτυγμένες χώρες. Η πνευμονική εμβολή και η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, τις περισσότερες φορές μπορούν να προληφθούν και όπου χρειάζεται να θεραπευθούν πλήρως. Η αντιμετώπιση των δύο αυτών παθολογικών καταστάσεων κατά τη διάρκεια της κύησης αποτελεί πρόκληση, αφού πολλά από τα διαγνωστικά μέσα είναι λιγότερο ακριβή στις εγκύους, και μερικές από τις ακτινολογικές εξετάσεις είναι επιβλαβή για το έμβρυο. Η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου είναι πολύ σημαντική. Η θεραπεία περιλαμβάνει αντιπηκτική αγωγή με ηπαρίνη μη-κλασματοποιημένη ή χαμηλού μοριακού βάρους, ανάλογα με την κλινική κατάσταση. Η χρήση κουμαρινικών δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης λόγω των πιθανών επιδράσεων στο έμβρυο και τον κίνδυνο αιμορραγίας αυτού. Σκοπός αυτού του άρθρου είναι να περιγράψει την γενική προσέγγιση γυναικών που έχουν αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου στην κύηση και να συνοψίσει τις απαραίτητες εξετάσεις και θεραπείες.

Λέξεις κλειδιά: φλεβική θρομβοεμβολική νόσος, κύηση, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή

Εισαγωγή

Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (ΦΘΝ) αποτελεί την κύρια αιτία μητρικής θνησιμότητας, ενώ αποτελεί και την βασική αιτία άμεσης μητρικής θνητότητας, με σημαντική διαφορά μάλιστα, από την δεύτερη αιτία - περίπου διπλάσια επίπτωση - που είναι η αιμορραγία¹. Πολλές ευρωπαϊκές μελέτες αναφέρουν ότι το

ποσοστό θνητότητας από ΦΘΝ στην κύηση ανέρχεται σε 8,5 - 14 θανάτους ανά εκατομμύριο ζώντων τοκετών². Η πρόσφατη αναφορά από την CEMACH (Confidential Enquiry into Maternal and Child Health - www.cemach.org.uk) του Ηνωμένου Βασιλείου (ΗΒ) έδειξε ότι οι περισσότεροι

από αυτούς τους θανάτους σχετίζονται με: α. ανεπαρκή ιατρική φροντίδα και αδυναμία αναγνώρισης συμπτωματολογίας ΦΘΝ σε γυναίκες με ήδη υπάρχοντες παράγοντες κινδύνου για ΦΘΝ, β. σημαντική καθυστέρηση στη διάγνωση καθώς και στην έναρξη θεραπείας σε περιπτώσεις οξείας ΦΘΝ καθώς και γ. ανεπαρκή θρομβοπροφύλαξη¹. Είναι πολύ σημαντικό λοιπόν να γνωρίζουμε τις επιπτώσεις, τη διαχείριση και την αντιμετώπιση της ΦΘΝ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Επιδημιολογία ΦΘΝ στην κύηση

Όλα τα στοιχεία της κλασικής τριάδας του Virchow για την ΦΘΝ - φλεβική στάση, βλάβη του τοιχώματος των αγγείων, διαταραχή του μηχανισμού της πήξης/υπερπηκτικότητα - τα συναντάμε κατά τη διάρκεια μίας φυσιολογικής κύησης και τοκετού. Στην εγκυμοσύνη δηλαδή παρατηρείται: 1. σημαντική αύξηση του παράγοντα πήξης VIII και του ινοδογώνου, 2. αδυναμία ενεργοποίησης της πρωτεΐνης C (aPC) σε 40% των εγκύων, 3. μείωση των επιπέδων της πρωτεΐνης S και 4. ατελής λειτουργία του συστήματος ινωδολύσης. Και οι τέσσερις ανωτέρω αλλαγές του συστήματος πήκτικότητας μπορεί να παραμείνουν μέχρι και έξι εβδομάδες μετά τον τοκετό, ανεξάρτητα από την ηλικία κύησης κατά την οποία πραγματοποιείται ο τοκετός³. Επίσης, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, παρατηρείται σημαντική μείωση της φλεβικής επαναφοράς από τα κάτω άκρα, η οποία μείωση φτάνει το 50% στις 25-29 εβδομάδες και μεγιστοποιείται στις 36 εβδομάδες⁴. Η φυσιολογική φλεβική ροή στα κάτω άκρα επανέρχεται πλήρως περίπου έξι εβδομάδες μετά τον τοκετό⁵. Επίσης, κάποιος βαθμός τραύματος του ενδοθηλίου ή του φλεβικού συστήματος της

πυέλου είναι αναπόφευκτος κατά τη διάρκεια των περισσότερων κολπικών τοκετών και σχεδόν όλων των καισαρικών τομών. Ως αποτέλεσμα όλων αυτών των παραγόντων, η πιθανότητα ΦΘΝ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αυξάνεται κατά δύο με τέσσερις φορές, με το συνολικό ρίσκο ΦΘΝ να φτάνει το 0,1%⁶. Σε γυναίκες με ιστορικό ΦΘΝ το ποσοστό υποτροπής να ανέρχεται σε 2-3%⁶.

Για κάθε έγκυο θα πρέπει να εξετάζεται από το ιστορικό της αλλά και κλινικά εάν υπάρχουν και άλλοι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για ΦΘΝ που επηρεάζουν την τριάδα του Virchow. Ο έλεγχος αυτός θα πρέπει να πραγματοποιείται ιδανικά πριν ακόμα από την σύλληψη, αλλά όπου χρειάζεται, και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ή ακόμα και αμέσως μετά τον τοκετό (Πίνακας 1)^{7,8,9}.

Αξιολόγηση και διαχείριση γυναικών με παράγοντες κινδύνου για ΦΘΝ

Όλες οι γυναίκες που βρίσκονται σε κίνδυνο να αναπτύξουν ΦΘΝ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, θα πρέπει να εντοπίζονται πριν ακόμα από τη σύλληψη και να συμβουλευονται κατάλληλα από τον θεράποντα ιατρό. Αν και οι περισσότεροι από τους παράγοντες κινδύνου είναι μη αναστρέψιμοι πριν από την εγκυμοσύνη, έχει αποδειχθεί ότι η απώλεια βάρους σε γυναίκες με υψηλό δείκτη μάζας σώματος (BMI) μειώνει την πιθανότητα ΦΘΝ¹⁰. Αντίστοιχα, ο καλός έλεγχος και σταθεροποίηση συνυπαρχόντων παθολογικών προβλημάτων πριν από τη σύλληψη, πιθανόν να μειώνει τον κίνδυνο ΦΘΝ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης⁹. Πριν ακόμα από τη σύλληψη λοιπόν, οι γυναίκες «υψηλού κινδύνου» θα πρέπει να ενημερώνονται ότι μπορεί να χρειαστούν θεραπεία από την αρχή

Πίνακας 1: Παράγοντες κινδύνου για ΦΘΝ στην κύηση

• Ηλικία > 35	• Νεφρωσικό Σύνδρομο
• Κληρονομική Θρομβοφιλία	• Επίκτητη Θρομβοφιλία
• Παχυσαρκία	• Δρεπανοκυταρρική αναιμία
• Παραπληγία	• Χρήση Ενδοφλέβιων ναρκωτικών
• Αφυδάτωση	• Σύνδρομο Υπερδιέγερσης Ωοθηκών (OHSS)
• Αεροπορικό ταξίδι	• Μυελούπερπλαστικά Σύνδρομα
• Εκτεταμένοι κιρσοί	• Ακινησία μετά τον τοκετό
• Λοιμώξεις/Φλεγμονές	• Παρατεταμένος Τοκετός
• Προεκλαμψία	• Κλινοστατισμός
• Υπερέμεση της Κύησης	• Σημαντικές Μαιευτικές αιμορραγίες
• Επεμβατικός τοκετό (εμβρυουλκία/συκιουλκία)	

Πίνακας 2: Κλινικές καταστάσεις και προτεινόμενες στρατηγικές αντιμετώπισης για γυναίκες σε κίνδυνο για ΦΘΝ¹²

ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ	ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ
Ένα προηγούμενο επεισόδιο ΦΘΝ (που να μην σχετίζεται με κύηση ή λήψη αντιπηκτικών δισκίων) που σχετίζεται με παροδικό παράγοντα κινδύνου και όχι άλλους συνυπάρχοντες παράγοντες, όπως παχυσαρκία	Κατά τη διάρκεια της κύησης: παρακολούθηση ή θρομβοπροφύλαξη με LMWH (π.χ. 5000 μονάδες Δαλτεπαρίνη ή 40 mg Ενοξαπαρίνη ημερησίως) + TEDs. Συζήτηση πλεονεκτημάτων και κινδύνων με τη γυναίκα. Λοχεία: αντιπηκτική αγωγή για τουλάχιστον 6 εβδομάδες (π.χ. 5000 μονάδες Δαλτεπαρίνη ή 40 mg Ενοξαπαρίνη ημερησίως ή βαρφαρίνη (με INR=2-3) αρχικά ταυτόχρονα με LMWH, μέχρι INR > 2) + TEDs
Ένα προηγούμενο επεισόδιο ΦΘΝ ιδιοπαθούς ή σε άτομα με θρομβοφιλία που δεν λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή μακροχρόνια ή με επιπλέον παράγοντα κινδύνου, πχ παχυσαρκία (BMI > 35)	Κατά τη διάρκεια της κύησης: θρομβοπροφύλαξη με LMWH (π.χ. 5000 μονάδες Δαλτεπαρίνη ή 40 mg Ενοξαπαρίνη ημερησίως) από την αρχή της εγκυμοσύνης + TEDs. Εάν υπάρχει ανεπάρκεια αντιθρομβίνης μπορεί να αυξηθεί η δόση της LMWH (Ενοξαπαρίνη 0,5-1mg/kg κάθε 12 ώρες ή Δαλτεπαρίνη 50-100iu/kg κάθε 12 ώρες) Λοχεία: αντιπηκτική αγωγή για τουλάχιστον 6 εβδομάδες (π.χ. 5000 μονάδες Δαλτεπαρίνη ή 40 mg Ενοξαπαρίνη ημερησίως ή βαρφαρίνη (με INR=2-3) αρχικά ταυτόχρονα με LMWH, μέχρι INR > 2) + TEDs
Περισσότερα από ένα προηγούμενα επεισόδια ΦΘΝ, σε γυναίκες χωρίς θρομβοφιλία, που δεν λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή μακροχρόνια	Κατά τη διάρκεια της κύησης: θρομβοπροφύλαξη με LMWH (π.χ. 5000 μονάδες Δαλτεπαρίνη ή 40 mg Ενοξαπαρίνη ημερησίως) από την αρχή της εγκυμοσύνης + TEDs. Λοχεία: αντιπηκτική αγωγή για τουλάχιστον 6 εβδομάδες (π.χ. 5000 μονάδες Δαλτεπαρίνη ή 40 mg Ενοξαπαρίνη ημερησίως ή βαρφαρίνη (με INR=2-3) αρχικά ταυτόχρονα με LMWH, μέχρι INR > 2) + TEDs
Προηγούμενο επεισόδιο/α ΦΘΝ σε γυναίκες που λαμβάνουν μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή (πχ με θρομβοφιλία)	Κατά τη διάρκεια της κύησης: αλλαγή από αντιπηκτικά από του στόματος με LMWH (Ενοξαπαρίνη 0,5-1mg/kg κάθε 12 ώρες ή Δαλτεπαρίνη 50-100iu/kg κάθε 12 ώρες) από την έκτη εβδομάδα της εγκυμοσύνης + TEDs. Λοχεία: επανέναρξη από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής αρχικά, ταυτόχρονα με LMWH, μέχρι INR να φτάσει τα προ της εγκυμοσύνης επίπεδα + TEDs
Θρομβοφιλία (επιβεβαιωμένη εργαστηριακά) χωρίς προηγούμενο επεισόδιο ΦΘΝ	Κατά τη διάρκεια της κύησης: παρακολούθηση ή θρομβοπροφύλαξη με LMWH + TEDs Λοχεία: αντιπηκτική αγωγή για τουλάχιστον 6 εβδομάδες (π.χ. 5000 μονάδες Δαλτεπαρίνη ή 40 mg Ενοξαπαρίνη ημερησίως ή βαρφαρίνη (με INR=2-3) αρχικά ταυτόχρονα με LMWH, μέχρι INR > 2) + TEDs
Παράγοντες κινδύνου για ΦΘΝ κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, αλλά όχι ιστορικό ΦΘΝ ή θρομβοφιλίας	Έλεγχος ασθενούς για πιθανότητα ΦΘΝ. Εάν υπάρχουν πολλαπλοί παράγοντες όπως παχυσαρκία, προεκλαμψία, κλινοστατισμός ή ένας αλλά σημαντικός παράγοντας κινδύνου (πχ κακοήθης παχυσαρκία) χρειάζεται θρομβοπροφύλαξη (π.χ. 5000 μονάδες Δαλτεπαρίνη ή 40 mg Ενοξαπαρίνη ημερησίως, η δόση μπορεί να χρειαστεί να αυξηθεί αν το BMI είναι πολύ μεγάλο) + TEDs
Μετά από καισαρική τομή ή κολπικό τοκετό	Έλεγχος ασθενούς για πιθανότητα ΦΘΝ. Εάν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου όπως επείγουσα καισαρική κλπ (βλ. Πίνακα-1) θρομβοπροφύλαξη με LMWH (π.χ. 5000 μονάδες Δαλτεπαρίνη ή 40 mg Ενοξαπαρίνη ημερησίως) για 3-5 ημέρες. Εάν συνυπάρχουν πολλοί παράγοντες τότε θα πρέπει να προστεθούν TEDs ενώ θα πρέπει να εξεταστεί η επέκταση του χρόνου θρομβοπροφύλαξης

Πίνακας 3: Συμπτώματα και σημεία εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT) και πνευμονικής εμβολής (ΠΕ)**Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT)**

- Άλγος κάτω άκρων
- Ευαισθησία
- Οίδημα
- Πυρετική κίνηση και οίδημα
- Άλγος κάτω κοιλίας
- Αυξημένα λευκά αιμοσφαίρια (WCC)

Πνευμονική Εμβολή (ΠΕ)

- Δύσπνοια
- Θωρακικό Άλγος
- Συγκοπή
- Αιμόπτυση
- Λιποθυμία
- Ταχυκαρδία
- Ταχύπνοια
- Κυάνωση
- ↑ Σφαγιδιτική πίεση
- ↓ PaO₂ και/ή ↓ PaCO₂
- Ευρήματα από την ακτινογραφία θώρακος
- Ακροαστικά ευρήματα/υγροί ρόγχοι
- Συμπτωματολογία DVT

της εγκυμοσύνης, εξαιτίας αυτών των αλλαγών στο σύστημα πηκτικότητας. Αντίστοιχα, γυναίκες που βρίσκονται ήδη σε αντιπηκτική αγωγή με αντικουμαρινικά θα πρέπει να ενημερώνονται ότι μετά την έκτη εβδομάδα της κύησης είναι ασφαλέστερο να αντικατασταθεί η αγωγή τους με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH), ώστε να αποφευχθούν οι ανεπιθύμητες επιδράσεις των κουμαρινικών στο έμβryo^{9,11}.

Χρήσιμη για την προφύλαξη της ΦΘΝ στην κύηση είναι και η χρήση ειδικών συμπιεστικών καλτσών (TEDs) είτε σε συνδυασμό με φαρμακευτική αγωγή, είτε μόνες τους¹¹. Οι TEDs εμποδίζουν την διάταση των φλεβών των κάτω άκρων και κατά συνέπεια, προφυλάσσουν το ενδοθήλιο από τραυματισμούς και αποτρέπουν την ενεργοποίηση του υποενδοθηλίου κολλαγόνου. Οι TEDs μπορούν να χρησιμοποιηθούν άφοβα σε συνδυασμό με φαρμακευτικά σκευάσματα για θρομβοπροφύλαξη, τόσο κατά τη διάρκεια της κύησης, όσο και κατά τη λοχεία. Για τις γυναίκες με διαγνωσμένη εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT), η χρήση TEDs μπορεί να μειώσει την πιθανότητα μεταθρομβωτικού συνδρόμου, εάν χρησιμοποιηθούν έως και δύο χρόνια

μετά την DVT¹¹. Είναι πολύ σημαντικό ωστόσο, οι TEDs να έχουν σωστή εφαρμογή και να προσαρμόζονται κατάλληλα όσο η κύηση προοδεύει και ανάλογα με το BMI της κάθε γυναίκας¹¹.

Η διαχείριση γυναικών με παράγοντες κινδύνου για ΦΘΝ κατά την εγκυμοσύνη, δεν είναι πάντα εύκολη, ειδικά όταν περιπλέκεται και από στοιχεία του οικογενειακού ή ατομικού ιστορικού. Στον Πίνακα-2 προτείνεται ένας αλγόριθμος αντιμετώπισης γυναικών που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για ΦΘΝ, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης¹².

Κλινική εκτίμηση εγκύων με υποψία ΦΘΝ

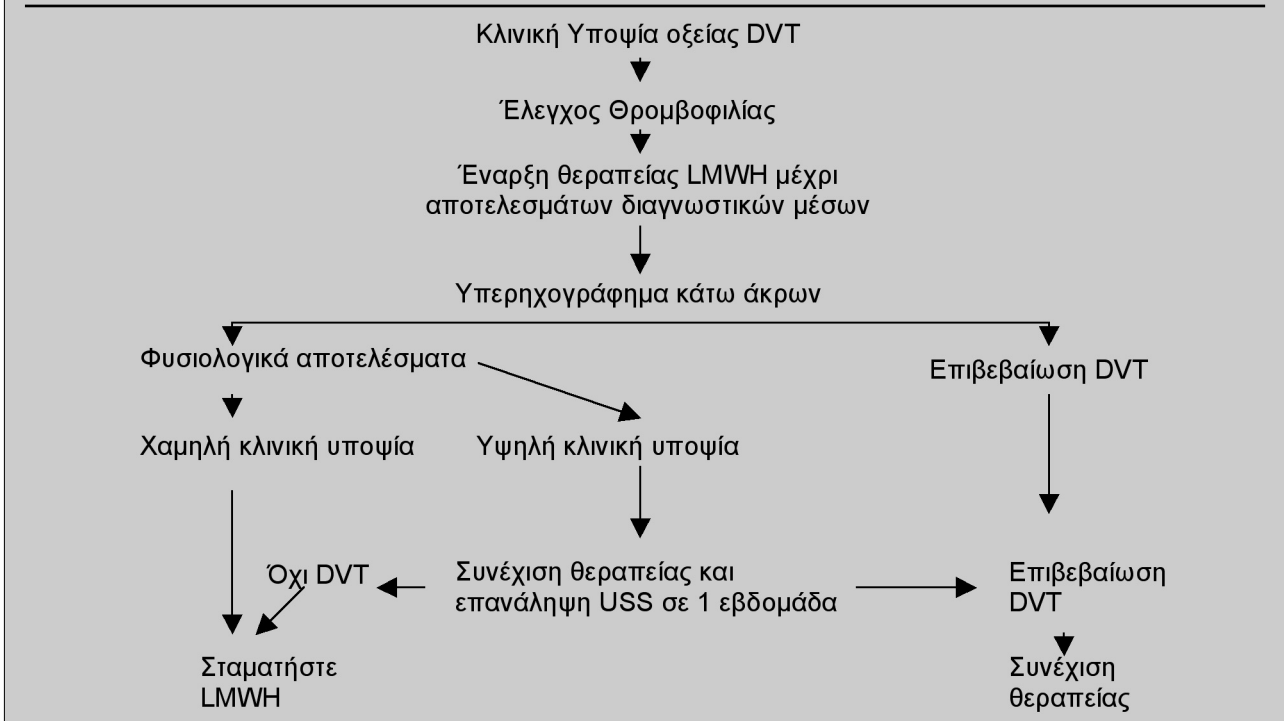
Η κλινική διάγνωση της DVT και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) είναι μη ειδική και συνήθως πολύ δύσκολη (Πίνακας 3). Σε μη εγκύους με κλινική υποψία DVT, τελικά μόνο σε ένα ποσοστό 20-30% επιβεβαιώνεται η πάθηση¹³. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης άλγος κάτω άκρων ή θωρακικό άλγος, καθώς και δύσπνοια που να μην οφείλονται σε ΦΘΝ είναι πολύ συχνά συμπτώματα¹⁴. Συνεπώς η ακρίβεια της κλινικής διάγνωσης της DVT είναι μόλις 8% και της ΠΕ είναι λιγότερο από 5%¹⁵.

Τα πολύ χαμηλά ποσοστά της κλινικής διάγνωσης της ΦΘΝ, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, επιβάλλουν την ανάγκη διαγνωστικών μέσων, ώστε να αποφεύγεται η άσκοπη χρήση αντιπηκτικών και οι κίνδυνοι που αυτά επιφυλάσσουν. Η διάγνωση της ΦΘΝ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι δύσκολη και η προσέγγιση είναι διαφορετική από ότι σε ασθενείς που δεν είναι έγκυες. Δεν υπάρχουν μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες που να εξετάζουν την διάγνωση DVT και ΠΕ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, και συνεπώς δεν υπάρχουν ειδικά πρωτόκολλα και αλγόριθμοι προσέγγισης αυτών των ασθενών. Η αντιμετώπιση αυτών των ασθενών είναι κυρίως εμπειρική και στηρίζεται σε αποσπασματικά διαγνωστικά στοιχεία, από πρωτόκολλα που έχουν σχεδιαστεί για πληθυσμούς μη-εγκύων¹⁷⁻¹⁹.

Υπερηχογράφημα Φλεβών

Το υπερηχογράφημα φλεβών κάτω άκρων, αποτελεί τον χρυσό κανόνα όταν υπάρχει κλινική υποψία DVT κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Πίνακας 4). Σε πληθυσμούς μη-εγκύων η διαγνωστική ακρίβεια του υπερηχογραφήματος για DVT είναι πολύ υψηλή²⁰, και ιδίως η θετική προγνωστική του αξία (positive predictive value - PPV), έτσι ώστε αν αποκαλύψει θρόμβο στην μηριαία ή στην ιγνυακή φλέβα τίθεται η διάγνωση DVT. Ωστόσο, η αρνητική

Πίνακας 4: Διαγνωστικός αλγόριθμος για εγκύους με συμπτωματολογία εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT)



προγνωστική αξία (negative predictive value - NPV) του USS, είναι χαμηλή και ένα φυσιολογικό USS δεν αποκλείει DVT. Σε περιπτώσεις όπου η κλινική υποψία για DVT είναι υψηλή, αλλά το USS είναι φυσιολογικό, η ασθενής θα πρέπει να υποβάλλεται σε θεραπεία και το USS να επαναλαμβάνεται σε μία εβδομάδα και εφόσον το USS είναι φυσιολογικό, τότε μπορούμε να διακόψουμε την θεραπεία. Εάν υποψιαζόμαστε DVT της λαγόνιας φλέβας, με συνοδά συμπτώματα οσφυαλγία και οίδημα ολόκληρου του κάτω άκρου, συστήνεται Doppler USS και περαιτέρω απεικονιστικός έλεγχος μετά από συνεννόηση με τους ακτινολόγους.

Μέτρηση επιπέδων D-dimers

Τα επίπεδα των D-dimers είναι αυξημένα σε ασθενείς με DVT και ΠΕ. Αύξηση των D-dimers παρατηρείται και στην εγκυμοσύνη, ανάλογα με την ηλικία κύησης, καθώς και σε περιπτώσεις πρόωρου τοκετού (ΠΤ), αποκόλλησης πλακούντα, υπέρτασης της κύησης και κατά τη διάρκεια της λοχείας^{21,22}. Η ειδικότητα, λοιπόν της εξέτασης για τη διάγνωση DVT και ΠΕ κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι πολύ χαμηλή, με πολύ υψηλά ποσοστά ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, και δεν συστήνεται, αφού τα αποτελέσματα μπορεί να προκαλέσουν σύγχυση²³.

Απεικονιστικές Μέθοδοι

Οι απεικονιστικές μέθοδοι για τη διάγνωση της ΦΘΝ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να μην είναι τελείως ακίνδυνες, όμως συχνά είναι απαραίτητες για τη διάγνωση ΦΘΝ, η οποία είναι απειλητική για τη ζωή, αν δεν διαγνωσθεί έγκαιρα (Πίνακας-4). Αν η κλινική υποψία για ΠΕ είναι υψηλή, τότε η α/α θώρακος θα πρέπει να αποτελεί το πρώτο διαγνωστικό βήμα, κυρίως για να αποκλειστούν παθολογικές καταστάσεις που μπορεί να μιμηθούν την εικόνα ΠΕ, όπως πνευμονία, πνευμοθώρακας ή ατελεκτασία, αν και τέτοιου είδους προβλήματα δεν είναι συνηθισμένα σε πληθυσμούς νεαρών γυναικών, που αντιπροσωπεύει συνήθως τις έγκυες. Η α/α θώρακος έχει χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα και είναι φυσιολογική σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50% των εγκύων με ΠΕ. Πιθανά παθολογικά ευρήματα της α/α λόγω ΠΕ είναι: ατελεκτασία (ταινιοειδής-ζωνοειδής), πνευμονικό οίδημα, εστιακή ολιγαυμία, άνωση ημιδιαφράγματος, υπεζωκοτική συλλογή και παρεγχυματικό διήθημα²⁴. Πολλές μελέτες έχουν εξετάσει τη σημασία του υπερηχογραφήματος των φλεβών των κάτω άκρων σε πληθυσμούς μη εγκύων, με κλινική υποψία ΠΕ²⁵⁻²⁸. USS χωρίς παθολογικά ευρήματα δεν αποκλείει τη διάγνωση ΠΕ (50% των ασθενών με ΠΕ,

Πίνακας 5: Δοσολογία ηπαρίνης σε εγκύους με ΦΘΝ. Πρωτόκολλο νοσοκομείου John Radcliffe (Οξφόρδη, ΗΒ)

Σωματικό βάρος εγκύου σε kgr	Δόση εφόδου στην κύηση σε I.U.	Δοσολογία συντήρησης στην κύηση σε I.U.	Δοσολογία συντήρησης κατά τη διάρκεια της λοχείας σε I.U.
<46	10,000	5000 δύο φορές την ημέρα	7500 ημερησίως
46-56	12,500	7,500 πρωί και 5000 βράδυ	10,000 ημερησίως
57-68	18,000	10,000 πρωί και 7,500 βράδυ	12,500 ημερησίως
69-82	18,000	10,000 δύο φορές την ημέρα	15,000 ημερησίως
1>83	18,000	12,500 δύο φορές την ημέρα	18,000 ημερησίως

έχουν αρνητικό έλεγχο κάτω άκρων για DVT), το θετικό αποτέλεσμα για DVT ωστόσο, επιβεβαιώνει έμμεσα και τη διάγνωση για ΠΕ, και επειδή η θεραπεία και για τις δύο αυτές παθήσεις είναι πολλές φορές ακριβώς η ίδια, μπορεί να μην απαιτούνται άλλες διαγνωστικές εξετάσεις. Σε έγκυες γυναίκες λοιπόν, με κλινική υποψία ΠΕ και θετικό υπερηχογράφημα κάτω άκρων για DVT, μπορεί να τεθεί η διάγνωση και να αποφευχθούν εξετάσεις με υψηλό βαθμό ακτινοβολίας, και έτσι να αποφύγουμε τους κινδύνους που μπορεί να έχουν για το έμβρυο ή την μητέρα. Σε ασθενείς με κλινική υποψία ΠΕ, όπου η α/α θώρακος και το υπερηχογράφημα των φλεβών των κάτω άκρων είναι αρνητικά, θα πρέπει να προχωράμε σε πιο ειδικές εξετάσεις, όπως το σπινθηρογράφημα αερισμού/αιμάτωσης (V/Q scan) και η πνευμονική αγγειογραφία (CTPA).

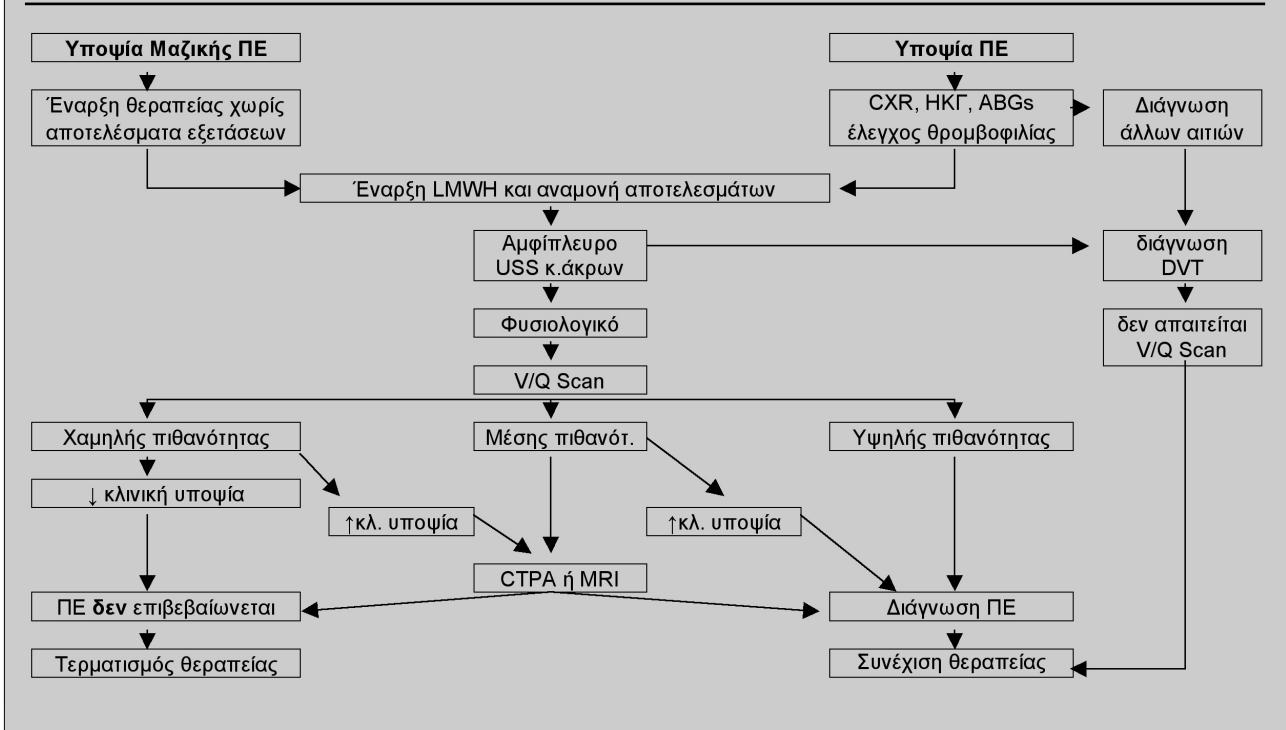
Στις περισσότερες μονάδες το V/Q scan αποτελεί την πρώτη επιλογή για τη διάγνωση ΠΕ σε εγκύους²⁹. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται όταν το αποτέλεσμα του V/Q scan είναι μη διαγνωστικό, μέχρι να έχουμε τα αποτελέσματα της CTPA. Όταν το V/Q scan είναι υψηλής πιθανότητας, τότε τίθεται η διάγνωση ΠΕ¹⁵. Σε ασθενείς με υψηλή κλινική υποψία για ΠΕ, αλλά με χαμηλής πιθανότητας V/Q scan και με αρνητικό USS κάτω άκρων, συνιστάται η συνέχιση της αντιπηκτικής αγωγής, μέχρι να πραγματοποιηθεί περαιτέρω έλεγχος (π.χ. CTPA), ή να επαναληφθούν το V/Q scan και το USS κάτω άκρων σε μία εβδομάδα³⁰.

Σε έγκυες γυναίκες που υποβάλλονται σε έλεγχο για ΠΕ, μπορεί να παραληφθεί το τμήμα του «αερισμού» (V) και να γίνει μόνο σπινθηρογράφημα αιμάτωσης (Q scan), μειώνοντας έτσι ακόμα περισσότερο την ακτινοβολία. Η CTPA υπερτερεί έναντι

του σπινθηρογραφήματος, έχοντας τόσο καλύτερη ευαισθησία, όσο και ειδικότητα³¹ και μπορεί να διαγνώσει και άλλες παθολογικές καταστάσεις, όπως διαχωριστικό ανεύρυσμα αορτής, αλλά μπορεί να μην εντοπίσει μικρά περιφερειακά έμβολα/ΠΕ⁹. Το V/Q scan έχει πολύ καλή αρνητική προγνωστική αξία (NPV), ενώ έχει και μικρότερη ακτινοβολία ως προς τον μαστό της εγκύου σε σχέση με τη CTPA¹⁹. Η δόση της ακτινοβολίας που δέχεται μία γυναίκα που υποβάλλεται σε CTPA είναι περίπου 2 rad, ενώ είναι γνωστό ότι ακτινοβολία ίση με 1 rad, αυξάνει την πιθανότητα καρκίνου του μαστού κατά 14%^{32,33}. Από τις 20 εγκύους με κλινική υποψία ΠΕ, μόνο σε μία από αυτές τελικά επιβεβαιώνεται η διάγνωση ΠΕ (5%). Δεν θα ήταν παράλογο λοιπόν να καταφεύγουμε σε διαγνωστικά μέσα με χαμηλότερη νοσηρότητα, όπως V/Q scan, πριν προχωρήσουμε σε CTPA, εφόσον μάλιστα η χρήση CTPA δεν αποτελεί την πρώτη επιλογή σύμφωνα με πολλά διεθνή πρωτόκολλα³⁴.

Μία πρόσφατη συγκεντρωτική μελέτη από τους Schuster και συν. έδειξε ότι η CTPA αποτελεί την πρώτη επιλογή απεικονιστικής μεθόδου για την διάγνωση ΠΕ σε εγκύους. Ωστόσο, υπήρχε μεγάλη απόκλιση στα πρωτόκολλα και στην προσέγγιση των ασθενών μεταξύ των ακτινολογικών κέντρων που μελετήθηκαν³⁵. Μόνο το 60% των ακτινολόγων ενημέρωσαν την έγκυο για τους πιθανούς κινδύνους της εξέτασης και πήραν συναίνεση πριν από αυτήν, 40% ήταν το ποσοστό που έλαβαν όλα τα δυνατά μέτρα ώστε να ελαχιστοποιήσουν το ποσοστό της ακτινοβολίας, και μόνο 17% είχαν συγκεκριμένο πρωτόκολλο ειδικά για εγκύους. Μία άλλη μελέτη από το ΗΒ απέδειξε εξίσου ελλιπή μέτρα για την αντιμετώπιση εγκύων με κλινική υποψία ΠΕ³⁶. Στην πράξη, η

Πίνακας 6: Διαγνωστικός αλγόριθμος για εγκύους με κλινική εικόνα ΠΕ



επιλογή του διαγνωστικού μέσου εξαρτάται από τη διαθεσιμότητα των τεχνικών μέσων του εκάστοτε κέντρου/νοσοκομείου, αλλά αυτό δεν σημαίνει ότι ο θεράπων ιατρός δεν θα πρέπει να γνωρίζει τα πλεονεκτήματα και τους κινδύνους της κάθε μεθόδου.

Θεραπεία ΦΘΝ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Σε έγκυες με διαγνωσμένη ΠΕ, πριν από την έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής θα πρέπει να πραγματοποιείται αιματολογικός έλεγχος για θρομβοφιλία, γενική αίματος (FBC) και έλεγχος ηπαιτικής λειτουργίας. Επίσης θα πρέπει να γίνεται έλεγχος της νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας, πριν από την έναρξη αντιπηκτικής αγωγής. Αν και τα αποτελέσματα του ελέγχου για θρομβοφιλία δεν θα αλλάξουν άμεσα την θεραπευτική αγωγή, μπορεί παρ'όλα αυτά να προσδιορίσουν την διάρκεια της θεραπείας⁷. Ορισμένα κέντρα προτιμούν να πραγματοποιούν μερικό έλεγχο θρομβοφιλίας (παράγοντας V Leiden, μετάλλαξη στο γονίδιο της προθρομβίνης, αντιπηκτικό του λύκου και αντικαρδιολιπιδικό αντίσωμα) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και επαναλαμβάνουν τον πλήρη έλεγχο έξι εβδομάδες μετά τον τοκετό³⁷. Αυτό συμβαίνει γιατί τόσο η ίδια

η εγκυμοσύνη, όσο και η ΦΘΝ επιδρούν στα αποτελέσματα του ελέγχου της θρομβοφιλίας, μειώνοντας για παράδειγμα τα επίπεδα της πρωτεΐνης S και κάνοντας τη διάγνωση της ανεπάρκειας της πρωτεΐνης S εξαιρετικά δύσκολη. Αντίσταση της aPC βρίσκεται φυσιολογικά στο 40% των εγκύων, λόγω των αλλαγών στο σύστημα ηπαικτικότητας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Επίσης τα aCL επηρεάζουν τα αποτελέσματα της αντίστασης της aPC. Σε περίπτωση εκτεταμένων θρόμβων, η αντιθρομβίνη μπορεί να είναι μειωμένη⁹.

Άλλοι παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν τα αποτελέσματα ελέγχου θρομβοφιλίας είναι: α. το νεφρωσικό σύνδρομο (σχετίζεται με αυξημένη ηπαικτικότητα και αυξημένο κίνδυνο ΦΘΝ), κατά το οποίο τα επίπεδα αντιθρομβίνης είναι μειωμένα, και β. παθήσεις του ήπατος, στις οποίες τα επίπεδα πρωτεΐνης C και S είναι μειωμένα. Αντίθετα ο έλεγχος για FVL και προθρομβίνη G20210A δεν επηρεάζεται από την εγκυμοσύνη, ούτε από ΦΘΝ. Ο έλεγχος για θρομβοφιλία σε αυτούς τους ασθενείς και η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων θα πρέπει να γίνεται πάντα σε συνεννόηση με ειδικούς ιατρούς/αιματολόγους. Οι εξετάσεις για θρομβοφιλία θα πρέπει να επαναλαμβάνονται μετά το πέρας της αντιπηκτικής αγωγής.

Οι αντιπηκτικοί παράγοντες που έχουν μελετηθεί για την πρόληψη και θεραπεία της ΦΘΝ στην εγκυμοσύνη, είναι κυρίως η κλασσική ή μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH) και η LMWH, λόγω των βλαπτικών επιδράσεων των κουμαρινικών παραγόντων στο έμβρυο. Επί σειρά ετών η UFH, αποτελούσε την θεραπεία εκλογής κατά τη διάρκεια της κύησης και της λοχείας, όμως τα τελευταία χρόνια έχει επικρατήσει η χρήση LMWH. Πολλές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει τα πλεονεκτήματα των LMWH κατά τη διάρκεια της κύησης, όσον αφορά στην ασφάλεια και στην απόδοση τους για την θεραπεία και προφύλαξη της οξείας ΦΘΝ³⁸. Οι δύο παράγοντες που έχουν μελετηθεί περισσότερο είναι η δαλτεπαρίνη και η ενοξαπαρίνη, που αποτελούν σήμερα και τις πρώτες επιλογές για την θεραπευτική αγωγή της ΦΘΝ στην κύηση.

Από τη στιγμή που μία ασθενής διαγιγνώσκεται με οξεία ΦΘΝ πρέπει να ξεκινήσει το συντομότερο δυνατόν η θεραπεία με LMWH. Στο νοσοκομείο John Radcliffe της Οξφόρδης, χρησιμοποιούμε δαλτεπαρίνη, και η δοσολογία φαίνεται στον πίνακα-5. Μετά την έναρξη της θεραπείας υπάρχουν τρεις επιλογές:

Η πρώτη επιλογή, είναι να ελέγξουμε τα επίπεδα του παράγοντα anti-Xa, 4 ώρες μετά την πρωινή δόση LMWH και κατά προτίμηση 36 ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας. Στόχος είναι οι τιμές anti-Xa μεταξύ 0.4-1.2 u/ml. Αν οι τιμές είναι > 1.2 u/ml, τότε η δόση της LMWH πρέπει να μειωθεί και η anti-Xa να ελεγχθεί ξανά.

Η δεύτερη επιλογή στηρίζεται στο γεγονός ότι κατά τη διάρκεια της κύησης το σωματικό βάρος της εγκύου αυξάνεται και απλά προσαρμόζουμε τη δόση της LMWH ανάλογα με το βάρος της εγκύου. Ωστόσο, αυτή η μέθοδος δεν είναι απόλυτα ακριβής αφού ο όγκος κατανομής δεν είναι απόλυτα ανάλογος της αύξησης του σωματικού βάρους της εγκύου, κι αυτό γιατί ενώ η ηπαρίνη δεν περνάει τον πλακούντα, στην αύξηση του σωματικού βάρους για την προσαρμογή της δοσολογίας, συνυπολογίζεται και το βάρος που οφείλεται στο έμβρυο/πλακούντα.

Η τρίτη επιλογή είναι να διατηρήσουμε την ίδια δόση LMWH για τους έξι μήνες της θεραπείας, που συνήθως καλύπτει την περίοδο της κύησης και της λοχείας. Στο νοσοκομείο John Radcliffe, εφαρμόζεται η πρώτη μέθοδος και από τη στιγμή που έχουμε εξασφαλίσει τα επιθυμητά επίπεδα αντιπηκτικής αγωγής και η ασθενής είναι αιμοδυναμικά σταθερή, παρακολουθείται στα εξωτερικά ιατρεία κάθε 1-2 εβδομάδες. Σε περιπτώσεις όπου απαιτούνται υψηλές δόσεις LMWH (π.χ. υψηλό BMI) ή υπάρχει

προηγούμενο ιστορικό χρήσης LMWH, ελέγχουμε τον αριθμό των αιμοπεταλίων (PLTs) κάθε δύο με τρεις ημέρες από την 1η μέχρι την 14η ημέρα της θεραπείας, και ακολούθως ανά τακτά χρονικά διαστήματα για να αποκλείσουμε την πιθανότητα θρομβοπενίας από ηπαρίνη³⁹.

Θεραπευτική αντιμετώπιση κατά τη διάρκεια του τοκετού

Σε γυναίκες που λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με αντιπηκτικά, η προγραμματισμένη πρόκληση τοκετού (IOL) βοηθάει ώστε να υπάρχει έλεγχος και να μειώνεται η πιθανότητα η γυναίκα να μπει σε τοκετό ενώ βρίσκεται σε θεραπεία με την μέγιστη δόση αντιπηκτικών. Συστήνεται, λοιπόν, η πρόκληση τοκετού μεταξύ 38-39 εβδομάδων. Η δόση της ενοξαπαρίνης πρέπει να μειωθεί σε 40 mg ημερησίως (ημερήσια δόση θρομβοπροφύλαξης) την ημέρα πριν από την πρόκληση του τοκετού και αν το επεισόδιο ΦΘΝ ήταν πρόσφατο, μπορεί να χορηγηθεί μία δόση 1.5 mg/kg, την ημέρα πριν από την πρόκληση. Η χορήγηση προφυλακτικής δόσης ενοξαπαρίνης την ημέρα της IOL δεν συστήνεται, αφού κάτι τέτοιο περιορίζει την δυνατότητα επισκληριδίου ή άλλης περιοχικής αναισθησίας, για τουλάχιστον 12 ώρες από την χορήγηση προφυλακτικής δόσης ενοξαπαρίνης (40 mg) και για 24 ώρες από την χορήγηση θεραπευτικής δόσης. Μετά από τον τοκετό, θα πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση ενοξαπαρίνης για τουλάχιστον 3 ώρες από την στιγμή που θα αφαιρεθεί ο καθετήρας της επισκληριδίου και ο καθετήρας δεν θα πρέπει να αφαιρείται για τουλάχιστον 6 ώρες από την χορήγηση ηπαρίνης. Όταν απαιτείται θεραπευτική δοσολογία (χορήγηση δύο φορές την ημέρα), θα πρέπει να ξεκινάει, αμέσως μετά τον τοκετό⁹.

Σε περιπτώσεις καισαρικής τομής, θα πρέπει να χορηγείται στην ασθενή προφυλακτική δόση ενοξαπαρίνης 40 mg την ημέρα πριν από την καισαρική, ή εάν υπάρχει πρόσφατο επεισόδιο ΦΘΝ, τότε μπορεί να χορηγηθεί μία δόση ενοξαπαρίνης 1.5 mg/kg. Την ημέρα της καισαρικής τομής, θα πρέπει να μην χορηγείται η πρωινή δόση ενοξαπαρίνης και η επέμβαση θα πρέπει να πραγματοποιείται το ίδιο πρωί. Η ενοξαπαρίνη (40 mg) θα πρέπει να χορηγείται τρεις ώρες μετά την επέμβαση, ή τρεις ώρες μετά από την αφαίρεση του καθετήρα της επισκληριδίου, και η θεραπευτική δόση θα πρέπει να αρχίζει το ίδιο απόγευμα⁹.

Διάρκεια θεραπείας σε εγκύους με ΦΘΝ

Η θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να διαρκεί για τουλάχιστον έξι μήνες από τη διάγνωση της ΦΘΝ, με ταυτόχρονη χρήση TEDs για δύο χρόνια, έτσι ώστε να μειωθεί η πιθανότητα μεταθρομβωτικού συνδρόμου¹¹. Μετά τον τοκετό, εάν το επιθυμεί η ασθενής μπορούμε να αντικαταστήσουμε την LMWH με βαρφαρίνη, αν και πολλές γυναίκες προτιμούν να παραμείνουν σε LMWH, πρώτον γιατί έχουν εξοικειωθεί με τη χορήγηση του φαρμάκου και δεύτερον γιατί αποφεύγουν τους συχνούς ελέγχους του INR, που απαιτούνται με τη χρήση βαρφαρίνης. Εφόσον μία γυναίκα επιθυμεί να λάβει θεραπεία με βαρφαρίνη, τότε κάτι τέτοιο θα πρέπει να γίνεται μετά από συνεννόηση με τους αιματολόγους. Στη μονάδα μας ακολουθούμε το πρωτόκολλο της Βρετανικής Εταιρείας Αιματολογίας⁴⁰, χορηγώντας την δόση εφόδου βαρφαρίνης την τρίτη ημέρα μετά τον τοκετό και ελέγχοντας το INR ανάλογα με το πρωτόκολλο. Είναι σημαντικό να εξηγήσουμε στις γυναίκες αυτές, είτε βρίσκονται σε θεραπεία με LMWH, είτε με βαρφαρίνη, ότι ο θηλασμός είναι ασφαλής. Σε γυναίκες με πολλαπλά επεισόδια ΦΘΝ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι απαραίτητη η συνεργασία με αιματολόγους, αφού είναι πιθανό οι γυναίκες αυτές να υποβληθούν σε μακροχρόνια θεραπεία.

Συμπέρασμα

Η ΦΘΝ κατά τη διάρκεια της κύησης και της λοχείας δυστυχώς εξακολουθεί να αποτελεί μία από τις σημαντικότερες αιτίες μητρικής νοσηρότητας και θνητότητας. Οι γυναίκες που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν ΦΘΝ κατά τη διάρκεια της κύησης θα πρέπει να εντοπίζονται έγκαιρα από τον θεράποντα ιατρό και όπου απαιτείται να ξεκινάμε έγκαιρα θρομβοπροφύλαξη ή θεραπεία, με σκοπό να αποφευχθούν οι πιθανές δραματικές επιπτώσεις της ΦΘΝ.

Venous Thromboembolism and Pregnancy

Antsaklis P.¹, Greenwood C.¹, Papantoniou N.², Antsaklis A.²

¹ Silver Star Unit of Fetal & Maternal Medicine, John Radcliffe Hospital, Women's Centre, Oxford, UK

² Department of Fetal and Maternal Medicine, "Alexandra" Hospital, University of Athens, Greece

Correspondence: P. Antsaklis
24 Beech Road Manor Park, Headington
Oxford OX3 7SJ, United Kingdom
E-mail: panosant@gmail.com
Tel.: 6945586417

Summary

The adaptation of the maternal hemostatic system to pregnancy predisposes women to an increased risk of thromboembolism. Venous thromboembolism is the leading cause of maternal death in the developed countries. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism, considered manifestations of the same disease, are often preventable and usually treatable. The management of venous thromboembolism in pregnancy is challenging, as many diagnostic tests are less accurate in pregnant than in non-pregnant patients, and some of the radiological procedures are potentially hazardous to the fetus. A timely diagnosis of deep venous thrombosis is crucial. Therapy involves supportive care and anticoagulation with unfractionated or low molecular weight heparin, depending on the clinical scenario. Coumarins are unsuitable for use during pregnancy because of embryopathy and risk of fetal bleeding. We describe a general approach for women at risk of venous thromboembolism during pregnancy and outline appropriate investigations and treatment.

Key words: Venous Thromboembolism, Pregnancy, Deep Vein Thrombosis, Pulmonary Embolism

Βιβλιογραφία

1. Lewis G, ed The confidential enquiry into maternal and child health (CEMACH). Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer 2003-2005. The seventh report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. London: CEMACH, 2007.
2. Högberg U, Innala E, Sandström A. Maternal mortality in Sweden, 1980-1988. *Obstet Gynecol.* 1994

- Aug;84(2):240-4.
3. Clark P, Brennd 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 Jun;79(6):1166-70.
 4. Macklon NS, Greer IA. The deep venous system in the puerperium: an ultrasound study. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997 Feb;104(2):198-200.
 5. 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 Feb;104(2):191-7.
 6. Macklon NS, Greer IA. Venous thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology: the Scottish experience. *Scott Med J.* 1996 Jun;41(3):83-6.
 7. Nelson SM, Greer IA. Thrombophilia and the risk for venous thromboembolism during pregnancy, delivery, and puerperium. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2006 Sep;33(3):413-27. Review.
 8. McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, Walker ID, McCall F, Conkie JA, Carty MJ, Greer IA. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 1997 Oct;78(4):1183-8.
 9. Nelson SM, Greer IA. Medical Problems in Pregnancy: Management of venous thrombosis in pregnancy *Trends in Urology, Gynaecology & Sexual Health Volume 13(3)May/June2008:24-31.*
 10. Darvall KA, Sam RC, Silverman SH, Bradbury AW, Adam DJ. Obesity and thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007 Feb;33(2):223-33. Epub 2006 Dec 20. Review.
 11. Kakkos SK, Daskalopoulou SS, Daskalopoulos ME, Nicolaidis AN, Geroulakos G. Review on the value of graduated elastic compression stockings after deep vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 2006 Oct;96(4):441-5. Review.
 12. Greer IA. Prevention of venous thromboembolism in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 16: 261-78.
 13. Goodacre S, Sutton AJ, Sampson FC. Meta-analysis: The value of clinical assessment in the diagnosis of deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 2005 Jul 19;143(2):129-39.
 14. Milne JA, Howie AD, Pack AI. Dyspnoea during normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1978 Apr;85(4):260-3.
 15. Chan WS, Ray JD, 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;162:1170-1175.
 16. Van Belle A, Büller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, Kramer MH, Kruip MJ, Kwakkel-van Erp JM, Leebeek FW, Nijkeuter M, Prins MH, Sohne M, Tick LW; Christopher Study Investigators. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA.* 2006 Jan 11;295(2):172-9.
 17. Bates SM, Ginsberg JS. How we manage venous thromboembolism during pregnancy. *Blood.* 2002 Nov 15;100(10):3470-8. Epub 2002 Jul 12. Review.
 18. Chan WS, Ginsberg JS. Diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy. *Thromb Res.* 2002 Aug 15;107(3-4):85-91. Review.
 19. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management (RCOG Green-top Guidelines 2007; No. 28).
 20. Kassai B, Boissel JP, Cucherat M, Sonie S, Shah NR, Leizorovicz A. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of deep venous thrombosis in asymptomatic patients. *Thromb Haemost.* 2004 Apr;91(4):655-66. Review.
 21. Eichinger S. D-dimer testing in pregnancy. *Semin Vasc Med.* 2005 Nov;5(4):375-8. Review.
 22. Ghirardini G, Battioni M, Bertellini C, Colombini R, Colla R, Rossi G. D-dimer after delivery in uncomplicated pregnancies. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1999;26(3-4):211-2.
 23. Catherine Nelson-Piercy. Handbook of Obstetric Medicine (3rd edition). Chapter 3: Thromboembolic Disease. pp 45-63.
 24. Fidler JL, Patz EF Jr, Ravin CE. Cardiopulmonary complications of pregnancy: radiographic findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1993 Nov;161(5):937-42.
 25. Turkstra F, Kuijter PM, van Beek EJ, Brandjes DP, ten Cate JW, Büller HR. Diagnostic utility of ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1997 May 15;126(10):775-81.
 26. Daniel KR, Jackson RE, Kline JA. Utility of lower extremity venous ultrasound scanning in the diagnosis and exclusion of pulmonary embolism in outpatients. *Ann Emerg Med.* 2000 Jun;35(6):547-54.
 27. Mac Gillavry MR, Sanson BJ, Büller HR, Brandjes DP; ANTELOPE-Study Group. Compression ultrasonography of the leg veins in patients with clinically suspected pulmonary embolism: is a more extensive assessment of compressibility useful?. *Thromb Haemost.* 2000 Dec;84(6):973-6.
 28. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Weitz J, Barnes D, Hirsh J. Utility of ultrasound imaging of the lower extremities in the diagnostic approach in patients with suspected pulmonary embolism. *J Intern Med.* 2001 Sep;250(3):262-4.

29. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998 Dec 15;129(12):997-1005.
30. Boiselle PM, Reddy SS, Villas PA, Liu A, Seibyl JP. Pulmonary embolus in pregnant patients: survey of ventilation-perfusion imaging policies and practices. *Radiology.* 1998 Apr;207(1):201-6.
31. Baile EM, King GG, Müller NL, D'Yachkova Y, Coche EE, Paré PD, Mayo JR. Spiral computed tomography is comparable to angiography for the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Mar;161(3 Pt 1):1010-5.
32. Cook JV, Kyriou J. Radiation from CT and perfusion scanning in pregnancy. *BMJ.* 2005 Aug 6;331(7512):350. Erratum in: *BMJ.* 2005 Sep 17;331(7517):613.
33. Scarsbrook AF, Evans AL, Owen AR, Gleeson FV. Diagnosis of suspected venous thromboembolic disease in pregnancy. *Clin Radiol.* 2006 Jan;61(1):1-12. Review.
34. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax.* 2003 Jun;58(6):470-83.
35. Schuster ME, Fishman JE, Copeland JF, Hatabu H, Boiselle PM. Pulmonary embolism in pregnant patients: a survey of practices and policies for CT pulmonary angiography. *AJR Am J Roentgenol.* 2003 Dec;181(6):1495-8.
36. Groves AM, Yates SJ, Win T, Kayani I, Gallagher FA, Syed R, Bomanji J, Ell PJ. CT pulmonary angiography versus ventilation-perfusion scintigraphy in pregnancy: implications from a UK survey of doctors' knowledge of radiation exposure. *Radiology.* 2006 Sep;240(3):765-70.
37. Protocol for management of thromboembolic disorders in pregnancy and puerperium. Silver Star Unit, Fetal and Maternal Medicine. John Radcliffe Hospital. pp 1-6.
38. 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 Jul 15;106(2):401-7. Epub 2005 Apr 5. Review.
39. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004 Sep;126(3 Suppl):627S-644S. Review.
40. Baglin TP, Keeling DM, Watson HG; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition-2005 update. *Br J Haematol.* 2006 Feb;132(3):277-85.

Συντομογραφίες

ΦΘΝ = φλεβική θρομβοεμβολική νόσος
 CEMACH = Confidential Enquiry into Maternal and Child Health
 HB = Ηνωμένο Βασίλειο
 aPC = ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C
 OHSS = Σύνδρομο Υπερδιέγερσης Ωοθηκών
 BMI = δείκτης μάζας σώματος
 LMWH = ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους
 TEDs = ειδικές συμπιεστικές κάλτσες
 DVT = εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση
 ΠΕ = πνευμονική εμβολή
 WCC = λευκά αιμοσφαίρια
 USS = υπερηχογράφημα
 NPV = αρνητική προγνωστική αξία (negative predictive value)
 PPV = θετική προγνωστική αξία (positive predictive value)
 ΠΤ = πρόωρος τοκετός
 V/Q scan = σπινθηρογράφημα αερισμού/αιμάτωσης
 CTPA = πνευμονική αγγειογραφία
 FBC = γενική αίματος
 FVL = παράγοντας V Leiden
 LA = αντιπηκτικό του λύκου
 αCL = αντικαρδιολιπιδικό αντίσωμα
 UFH = κλασική ή μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη
 PLTs = αιμοπετάλια
 CXR = α/α θώρακος
 MRI = μαγνητική τομογραφία
 ABGs = αέρια αίματος
 ΗΚΓ = ηλεκτροκαρδιογράφημα