

Nėščiųjų plaučių embolijos diagnostika ir gydymas

PULMONARY EMBOLISM DIAGNOSTICS AND TREATMENT IN PREGNANCY

SKAIDRIUS MILIAUSKAS¹, DEIMANTĖ HOPPENOT¹, MARIUS ŽEMAITIS¹, JURGITA ZAVECKIENĖ²

¹LSMU MA Pulmonologijos klinika, ²LSMU MA Radiologijos klinika

Santrauka. Venų tromboembolija – tai kraujagyslių liga, kuri gali pasireikšti giliųjų venų tromboze arba plaučių embolija. Nėščiųjų ir gimdyvių venų tromboembolijų gydymas yra sudėtingas, nes priimant diagnostikos ir gydymo sprendimus, reikia atsižvelgti ne tik į motiną, bet ir vaisių. Straipsnyje pateikiami naujausi duomenys apie nėščiųjų embolijos diagnostiką ir gydymą.

Reikšminiai žodžiai: plaučių embolija, giliųjų venų trombozė, antikoagulantai, nėštumas.

Summary. Venous thromboembolism (VTE) may manifest as pulmonary embolism (PE) or deep vein thrombosis (DVT) which is a serious and potentially fatal condition. Treatment and prevention of obstetric-related VTE is complicated by the need to consider fetal, as well as maternal, wellbeing when making management decisions. The most recent literary data concerning the obstetric-related VTE diagnosis and treatment have been presented in this article.

Key words: pulmonary embolism, deep vein thrombosis, anticoagulants, pregnancy.

IVADAS

Venų tromboembolija (VTE) – tai kraujagyslių liga, kuri gali turėti dvi klinikines išraiškas – tai giliųjų venų trombozė (GVT, angl. *Deep Vein Thrombosis*, DVT) ir plaučių embolija (PE, angl. *Pulmonary Embolism*, PE) [1]. Negydant šių patologijų, mirštamumas yra apie 30 proc. [2]. Gimdyvių sergamumas plaučių embolija (PE) siekia 0,3–1,0/1000. Nėštumo laikotarpiu VTE rizika padidėja 5–10 kartų, lyginant su atitinkamo amžiaus nesilaukiančiomis moterimis. Pogimdyviniu laikotarpiu VTE rizika yra dar didesnė (15–35 kartai). Praėjus 3–6 savaitėms po gimdymo, VTE rizika žymiai sumažėja, tačiau išlieka padidėjus iki 12 savaičių [3, 4]. VTE dažniau nustatoma moterims, turinčioms vieną arba kelis rizikos veiksnius: vyresnėms nei 35 metų, toms, kurių kūno masės indeksas daugiau nei 29 kg/m² nėštumo pradžioje, sergančioms pirmine trombofilija, nefritiniu sindromu, žarnų uždegimo ligomis, šlapimo takų infekcija, taip pat moterims, kurioms buvusi VTE anamnezėje, didelės varikozinės venos, nejudra, paraplegija. Žinoma, jog VTE riziką taip pat didina ilgosis kelionės, dehidracija, intraveninių narkotikų vartojimas, cezario pjūvio operacija (ypač skubi), komplikuotas gimdymas, intensyvus akušerinis kraujavimas, daugiavaisis nėštumas, nėščiųjų vėmimas bei preeklampsija [2, 5]. Besivystančios ekonomikos šalyse PE yra svarbiausia su gimdymu susijusi mirties priežastis.

PLAUČIŲ EMBOLIJOS DIAGNOSTIKA NĖŠTUMO LAIKOTARPIU

Klinikiniai PE simptomai yra tokie pat kaip nesilaukiančių ligonių. Esminė problema – kaip diagnozuoti

PE, nes galutinai diagnozė patvirtinama radiologiniais tyrimais. Nors dauguma radiologinių diagnostinių tyrimų skleidžia jonizuojamąją spinduliuotę, juos reikia atlikti, nes būtina patvirtinti potencialiai mirtinos ligos diagnozę. Diagnozės nepatvirtinus radiologiniais tyrimais, be reikalo skirti antikoagulantai gali sukelti pavojų vaisiui ir motinai. Neigiamo D-dimero mėginio rezultato diagnostinė vertė tokia pati kaip ir nesant nėštumo. Tai ambulatorinis laboratorinis mėginys. Jeigu D-dimero kiekis padidėjęs, pirmiausia iš karto reikia atlikti giliųjų kojų venų kompresinį ultragarsinį tyrimą. Nustačius GVT, kai įtariama nedidelės rizikos PE, radiologinių krūtinės ląstos tyrimų atlikti nereikia, toliau gydoma antikoagulantais. Jeigu ultragarsinio tyrimo metu GVT nerandama, PE diagnozė turi būti patvirtinama radiologiniais krūtinės ląstos tyrimais. 1 lentelėje nurodyta, kokios apšvitos dozės gaunamos atliekant radiologinius krūtinės ląstos tyrimus. Ribinė apšvitos dozė, kai gali būti pažeistas vaisius, yra 50 mSv (50 000 μGy). Pirmą ir antrą nėštumo trimestrais krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimu vaisius apšvitinamas mažiau nei atliekant perfuzinę plaučių scintigrafiją. Kadangi nėščiajai ir vaisiui tenkanti apšvitos dozė labai priklauso nuo KT aparato modelio, rekomenduojama įvertinti konkretaus KT aparato skleidžiamą jonizuojamąją spinduliuotę, palyginti ją su kitų gydymo įstaigoje esančių radionuklidinių aparatų ir pasirinkti mažiausiai žalingą tyrimo metodą. Jei galima apšvita panaši, rekomenduojama rinktis KT dėl didesnio informatyvumo. Plaučių arterijų magnetinio rezonanso tyrimas nėščioms moterims turi būti atliekamas be gadolinio kontrastinės medžia-

gos, nes nepatvirtintas jo saugumas vaisiui (1 lentelė). Nenaudojant kontrastinės medžiagos, galima nustatyti tik proksimalinių šakų PE, todėl tyrimą rekomenduojama atlikti tik jodo kontrastinei medžiagai alergiškoms pacientėms, kai PE įtarimas išlieka, tačiau plaučių scintigrama nesuteikė pakankamai informacijos [6–8].

Norime atkreipti dėmesį į tai, kad galutinį sprendimą ir sutikimą dėl radiologinio tyrimo vartojimo priima pati nėščioji, žinodama šių tyrimų naudą ir riziką, todėl jai būtina suteikti visą reikalingą informaciją.

NĖŠČIŲ IR GIMDYVIŲ PLAUČIŲ EMBOLIJOS GYDYMAS

Šiuo metu PE gydymui nesilaukiančioms moterims skiriami trombolitikai, nefrakcionuotas heparinas, mažos molekulinės masės heparinai (MMM), danaparoidas, fondaparinuxas, netiesioginio veikimo antikoagulantai (NVA) – varfarinas, tiesioginiai trombino inhibitoriai (dabigatranas), Xa faktoriaus inhibitoriai (rivaroksabanas, apiksabanas). Ne visi minėti vaistai tinka nėščiosioms ir gimdyvėms [7–10].

Kokia yra antikoagulantų vartojimo nėščiosioms moterims rizika ir kurį antikoagulantą rinktis? Nėščiosioms skiriant antikoagulantų, atsižvelgiama į antikoagulantų riziką vaisiui ir motinai. Nefrakcionuotas heparinas, MMM, danaparoidas nepraeina per placentos barjerą ir yra saugūs vaisiui. Nors heparinas gali būti vartojamas nėštumo laikotarpiu PE gydymui ir prevencijai, MMM yra žymiai saugesni dėl mažesnio kraujavimo pavojaus, retesnių kitų komplikacijų (heparino indukuota trombocitopenija (HIT), osteoporozė). MMM daugiausia šalinami per inkstus ir gali kauptis esant labai sutrikusiai jų funkcijai. Nerekomenduojama skirti terapinės MMM dozės, jei glomerulų filtracijos greitis yra mažesnis nei 30 ml/min. Taip pat žinoma, kad skirtingi MMM kaupiasi nevienodai. Pagal šiuo metu galiojantį sutarimą pirmojo pasirinkimo vaistai VTE gydymui ir prevencijai nėštumo laikotarpiu yra MMM (2 lentelė). NVA (vitamino K antagonistai) pereina per placentą ir yra potencialiai teratogeniški, taip pat gali sukelti persileidimą, mirtiną kraujavimą ir nervų sistemos vystymosi sutrikimus. Jeigu iki šeštos nėštumo savaitės NVA yra nutraukiami, varfarininės embriopatijos rizikos nėra. Nėščiosios nebuvo įtrauktos į klinikinius tyrimus, kuriuose VTE gydymui buvo skiriami tiesioginiai trombino ir Xa faktoriaus inhibitoriai (dabigatranas, rivaroksabanas, apiksabanas) [11]. Šie vaistai greičiausiai praeina per placentą, o jų vartojimo rizika neaiški. Manoma, kad fondaparinuxas per placentą pereina nedideliais kiekiais. Yra aprašytų sėkmingų fondaparinuxo vartojimo atvejų antrą ir trečią nėštumo trimestrą, tačiau įprastai jo skyrimas nėščiosioms nerekomenduojamas [12–15].

Tais atvejais, kai moteris vartoja NVA ir nori pastoti, yra dvi galimybės: pirma – dažnai kartoti nėštumo

1 lentelė. Vaisiaus sugeriamą apšvitą dozė atliekant diagnostinius plaučių embolijos tyrimus

Tyrimas	Apšvitą dozė	
	μGy	mSv
Krūtinės ląstos rentgenograma	<10	0,01
Perfuzinė plaučių scintigrama su ^{99m} Tc žymėtu albuminu (1–2 mCi) • Mažos dozės – 40 MBq • Didelės dozės – 200 MBq	110–200 200–600	0,11–0,20 0,2–0,6
Ventiliacinė plaučių scintigrama	100–300	0,1–0,3
Kompiuterinė tomografija • Pirmas nėštumo trimestras • Antras trimestras • Trečias trimestras	3–20 8–77 51–130	0,003–0,02 0,008–0,08 0,051–0,13
Pulmoangiografija per šlaunies veną	2210–3740	2,2–3,7
Pulmoangiografija per žasto veną	<500	<0,5

2 lentelė. Mažos molekulinės masės heparinų dozavimas nėštumo laikotarpiu

Pradinis gydymas	Dalteparinas 200 anti-Xa TV/kg kas 24 val. arba 100 anti-Xa TV/kg kas 12 val. Nadroparinas 86 anti-Xa TV/kg kas 12 val. arba 171 anti-Xa TV/kg kas 24 val. Enoksaparinas 1 mg/kg kas 12 val. Tinzaparinas 175 anti-Xa TV/kg kas 24 val.
Dozės koregavimas	Esant kraujavimo arba osteoporozės rizikai arba tik distalinei giliųjų venų trombozei, dozė gali būti mažinama iki 75 proc., kai mažiausiai 1 mėn. skiriama terapinė dozė

testą, o pastojus iš karto vietoje NVA pradėti vartoti MMM (reikia pradėti vartoti MMM iki 6 nėštumo savaičių); antra – iš karto, norint pastoti, vietoje NVA vartoti hepariną arba MMM. Nors pastaroji galimybė sumažina ankstyvo persileidimo dėl varfarino tikimybę, prailgėja bendra heparino arba MMM vartojimo trukmė. Padidėja gydymo kaštai, ilgiau vartojamos poodinės injekcijos. Nors neaišku, kaip elgtis, siekiant pastoti ir besigydančioms tiesioginiais trombino ir Xa faktoriaus inhibitoriais, vis tik rekomenduojama iš karto pereiti prie NVA arba MMM, kol pastojama. Taigi, jei nėščioji iki pastojimo nuolat vartojo NVA (paprastai nuo kartotinės VTE), jai iki gimdymo skiriama vartoti 75 proc. gydymosi MMM dozės, o po gimdymo vėl galima atnaujinti gydymą NVA. Planuojant gimdymą, MMM turi būti nutraukiami mažiausiai 24 val. iki gimdymo skatinimo arba cezario pjūvio operacijos. Po

Pulmonologija ir alergologija

gimdymo rekomenduojama tęsti gydymą bent šešias savaites profilaktinėmis arba vidutinėmis MMMH dozėmis arba NVA (tarptautinį normalizuotą santykį – TNS – palaikant 2,0–3,0 ribose).

ANTIKOAGULIANTŲ SKYRIMAS ŽINDANČIOMS MOTERIMS

Žindytė gali būti gydoma varfarinu, acenokumaroliu, heparinu arba MMMH. Netinka geriamieji trombino bei Xa faktoriaus inhibitoriai. Nei varfarino, nei acenokumarolio nerandama motinos piene, todėl kūdikiui antikoaguliacinio poveikio nesukelia. Maži MMMH kiekiai buvo rasti žindyvių piene, bet, žinant labai mažą geriamųjų heparinų bioprieinamumą, klinikinis poveikis kūdikiui mažai tikėtinas. Nėra jokių duomenų apie geriamuosius trombino arba Xa faktoriaus inhibitorius. Gamintojai rekomenduoja šių vaistų žindyvėms nevartoti [9].

ŪMINĖS VTE GYDYMAS NĖŠTUMO LAIKOTARPIU

Ūminė VTE nėščiosioms pasitaiko ypač retai, tačiau gali būti gydoma ambulatorinėmis sąlygomis, kai būklė stabili, nėra didelių kraujavimo rizikos veiksnių, yra galimybė greitai gauti medicininę ir socialinę pagalbą. Visais kitais atvejais, kai yra nestabili hemodinamika, negalima užtikrinti geros priežiūros, yra gretutinių ligų, padidėjusi kraujavimo rizika, nėščioji turi būti hospitalizuojama. Tokiu atveju geriausia skirti MMMH, išskyrus tuomet, kai glomerulų filtracijos greitis yra mažesnis nei 30 mL/min. (tada skiriamas heparinas į veną). Taip pat hepariną reikėtų skirti numatant, jog gali prireikti trombolizės, chirurginės intervencijos arba gresia skubus gimdymas [7, 9–10]. MMMH skiriami tomis pačiomis dozėmis kaip ir nesilaukiančioms moterims (2 lentelė). Trombolizė taikoma tik esant didelės rizikos PE. Venų filtrai turėtų būti naudojami nėščiosioms, kai yra ūminė VTE, o antikoagulantai kontraindikuotini. Diagnozavus ūminę VTE, gydymas antikoaguliantais turi būti tęsiamas iki šešių savaičių po gimdymo (mažiausia gydymo antikoaguliantais trukmė – 3 mėn.) [9, 16–17].

KAIP SKIRTI ANTIKOAGULIANTUS GIMDYMO METU?

Visos nėščiosios, kurioms skiriami antikoagulantai, turi turėti individualų gimdymo planą, atsižvelgiant į akušerinius, anestezijos ir trombozės aspektus. Pradėjus gimdymui, antikoaguliantus reikia nutraukti. Jeigu numatomas planinis gimdymas, MMMH skyrimas *gydomosiomis* dozėmis turi būti nutraukiamas likus mažiausiai 24 val. iki gimdymo arba epidūrinės analgezijos. MMMH skyrimas *profilaktinėmis* dozėmis turi būti stabdomas likus 10–12 val. iki epidūrinės analgezijos. Esant planiniam gimdymui, intraveninis heparino skyrimas *gydomosiomis* dozėmis turi būti

nutraukiamas likus 4–6 val. iki numatomos epidūrinės analgezijos arba gimdymo, ištiriant aktyvintą dalinį tromboplastino laiką (ADTL), kuris turi būti normalus. Skiriant hepariną *gydomosiomis* dozėmis po oda, paskutinė dozė turi būti skiriama tarp 12 ir 24 val. iki numatomos epidūrinės analgezijos arba gimdymo, įsitikinant, kad ADTL yra normalus. Heparino skyrimas *profilaktinėmis* dozėmis turi būti baigtas likus 8–10 val. iki numatomų procedūrų. MMMH skyrimas *profilaktinėmis* dozėmis gali būti pradėtas arba atnaujintas praėjus po gimdymo 6–12 val. (ne anksčiau nei 4 valandos po epidūrinio kateterio pašalinimo), kol hemostazė bus normali, taip pat įsitikinant, kad, naudojant epidūrinį kateterį, nebuvo traumos arba kraujavimo. Jeigu skiriamas heparinas *profilaktinėmis* dozėmis, jį skirti pradėdama arba atnaujinama praėjus 1–8 val. po gimdymo. MMMH arba heparino skyrimas *gydomosiomis* dozėmis gali būti pradėtas arba atnaujintas praėjus 24 val. po gimdymo (ne anksčiau nei praėjus 24 val. po epidūrinio kateterio pašalinimo), kol bus normali hemostazė, įsitikinant, kad vedant epidūrinį kateterį nebuvo traumos ar kraujavimo [7–9].

APIBENDRINIMAS

Nepaisant visų turimų duomenų, plaučių embolija bei jos diagnostika nėštumo laikotarpiu vis dar išlieka didelė šiuolaikinės medicinos problema. Nėščiųjų VTE diagnostikos ir gydymo rekomendacijos kuriamos didele dalimi remiantis VTE sergančiųjų ne nėščiųjų populiacijos analize, bet tai savo ruožtu lemia prieštaringas nuomones tiek nėščiųjų VTE diagnozės nustatymo, tiek optimalaus gydymo klausimais. Nors sutariama, jog MMMH yra saugūs nėštumo ir pogimdyminiu laikotarpiu bei dozuojami pagal pacientės kūno masę, išskyrus pacientės, turinčias daug antsvorio arba sergančias inkstų nepakankamumu, vis tik dar išlieka neaiški ant-Xa faktoriaus aktyvumo nustatymo svarba. Daugeliui nesilaukiančių moterų, sergančių VTE, geriamieji trombino inhibitoriai bei Xa faktoriaus inhibitoriai yra saugūs, tačiau kol kas plačiai laikomasi nuomonės, jog šių vaistų nėščiosioms vartoti negalima – stinga saugumo klinikinių tyrimų duomenų. Sutariama, kad tuomet, kai nenustatoma GVT, PE diagnozė nėščiosioms turi būti patvirtinama radiologiniais krūtinės ląstos tyrimais – krūtinės ląstos KT ar perfuzine plaučių scintigrafija, tačiau vis dar stinga išsamių duomenų apie šių tyrimų metu skleidžiamos jonizuojamosios spinduliuotės galimą įtaką tiek vaisiui, tiek motinai. Taip pat nepakankamai aiški tolesnė gydymo ir stebėsenos taktika tais atvejais, kuomet perfuzinės plaučių scintigrafijos metu nėščiajai nustatoma vidutinė plaučių embolijos tikimybė. Į šiuos ir kitus klausimus gali būti atsakyta toliau atliekant atsitiktinių imčių klinikinius nėščiųjų populiacijos tyrimus.

LITERATŪRA

1. **Naudžiūnas A.** Plaučių arterijos trombinė embolija. Monografija. Vilnius, 1998.
2. **Anderson FA, Spencer FA.** Risk factors of Venous Thromboembolism. *Circulation*, 2003; 107: 9–16.
3. **Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ 3rd.** Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med*, 2005, 143:697–706.
4. **Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM.** Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium—a register-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol*, 2008, 198:233.e1–7.
5. **Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ.** Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost*, 2008, 6:632–37.
6. **Matthews S.** Imaging pulmonary embolism in pregnancy: what is the most appropriate imaging protocol? *The British Journal of Radiology*, 2006, 79: 441–44.
7. **Miliauskas S, Ereminienė E, Jankauskas A, Jurkevičius R, Jurkienė N, Macas A ir kt.** Plaučių embolijos diagnostikos, gydymo ir profilaktikos rekomendacijos. Kaunas, 2015.
8. **Simcox LE, Ormsher L, Tower C, Greer IA.** Pulmonary thromboembolism in pregnancy: diagnosis and management. *Breathe*, 2015;11:282–89.
9. **Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H et al.** Antithrombotic Therapy for VTE Disease CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST*, 2016; 149:315–52.
10. **Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P et al.** ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2008; 29:2276–315.
11. **Schaefer C, Hannemann D, Meister R, Eléfant E, Paulus W, Vial T et al.** Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study. *Thromb Haemost*, 2006, 95:949–57.
12. **Clark NP, Delate T, Witt DM, Parker S, McDuffie R.** A descriptive evaluation of unfractionated heparin use during pregnancy. *J Thromb Thrombolysis*, 2009, 27:267–73.
13. **Dempfle CE.** Minor transplacental passage of fondaparinux in vivo. *N Engl J Med*, 2004, 350:1914–15.
14. **Deruelle P, Coulon C.** The use of low-molecular-weight heparins in pregnancy—how safe are they? *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2007;19:573–77.
15. **Greinacher A, Eckhardt T, Mussmann J, Mueller-Eckhardt C.** Pregnancy-complicated by heparin associated thrombocytopenia: management by a prospectively in vitro selected heparinoid (Org 10172). *Thromb Res*, 1993, 71:123–26.
16. **Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N et al.** 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal*, 2014, 35:3033–80.
17. **Lindhoff-Last E, Kreutzenbeck H-J, Magnani HN.** Treatment of 51 pregnancies with danaparoid because of heparin intolerance. *Thromb Haemost*, 2005, 93:63–9.