

به نام خدا

دستور عمل ارزیابی خطر و پیشگیری از ترومبوآمبولی در بارداری و پس از
زایمان

۱۳۹۵/۳/۸

دکتر لاله اسلامیان
متخصص بیماریهای زنان و مامایی – پریناتولوژیست
استاددانشگاه علوم پزشکی تهران

اصول کلی پیشگیری از VTE در بارداری و پس از زایمان

- **بررسی** تمام زنان از نظر خطر ترومبوآمبولی یک بار پیش از بارداری، یک بار در طی بارداری (ترجیحا اولین ویزیت) و در هر بار پذیرش در بیمارستان و انجام اقدامات لازم.
- **آموزش** به تمام مادران در هنگام بارداری و پس از زایمان صرف نظر از مصرف یا عدم مصرف داروی ضد انعقاد در مورد علائم DVT (درد، تورم، حساسیت در لمس، اختلاف در قطر ساقها و رانها و قرمزی) و مراجعه به موقع و **توصیه** به تحرک و مصرف کافی مایعات.
- **تشویق** تمام مادران بستری، بخصوص در زمان پس از زایمان به انجام تمرینات (Exercises) ساده بر روی تخت که باعث افزایش جریان خون می شوند.
- داروهای ضد انعقاد ذکر شده در دستور عمل (برای پیشگیری):
 - هپارین با وزن مولکولی کم (LMWH) - Low Molecular Weight Heparin
 - هپارین تجزیه نشده (UFH) - Unfractionated Heparin
 - آنتاگونیست ویتامین کا - Vitamin K Antagonist یا وارفارین

اصول کلی پیشگیری از VTE در بارداری و پس از زایمان (ادامه)

- انجام آزمایشات زیر قبل از شروع داروهای ضد انعقاد :
CBC- PT- INR -Cr - a PTT - Liver Function Tests
- موارد منع مصرف هیپارین با وزن مولکولی کم (LMWH) :
 - خونریزی فعال در طی بارداری و یا پس از زایمان
 - احتمال خونریزیهای شدید (جفت سر راهی)
 - بیماریهای خونی مثل وون ویل براند یا هموفیلی یا اختلالات انعقادی اکتسابی
 - ترومبوسیتوپنی (شمارش پلاکت کمتر از ۷۵ هزار)
 - سکته مغزی حاد در ۴ هفته اخیر (ایسکمیک یا هموراژیک)
 - بیماریهای شدید کلیوی (GFR کمتر از ۳۰ میلی لیتر در دقیقه)
 - بیماری شدید کبدی (PT بیشتر از حد طبیعی یا واریسهای شناخته شده)
 - فشار خون بالای کنترل نشده (فشار خون سیستولیک بالاتر از ۲۰۰ یا فشار خون دیاستولیک بیشتر از ۱۲۰ میلیمتر جیوه)

اصول کلی پیشگیری از VTE در بارداری و پس از زایمان (ادامه)

- **مشاوره** با متخصص هماتولوژی یا داخلی برای تجویز UFH در صورتی که بیماران با وجود شرایط منع مصرف LMWH از نظر ترومبوآمبولی پرخطر بوده و نیاز به دریافت داروی ضد انعقاد داشته باشند علاوه بر پیشگیری مکانیکی و اقدامات حمایتی (انجام تمرینات ساده روی تخت و...).
- **محاسبه** مقدار LMWH بر اساس وزن بیمار (وزن هنگام بستری یا آخرین وزن).
- **کاهش دوز** LMWH در زنان مبتلا به اختلال کلیوی.
- برای دوز پروفیلاکسی LMWH، پایش سطوح anti-Xa ضروری نیست به جز موارد مبتلا به اختلال کلیوی یا بیماران خیلی چاق یا خیلی لاغر.
- **شمارش پلاکت** در صورت تجویز UFH از روز ۴ تا ۱۴ هر ۲ تا ۳ روز یک بار. در صورت عدم تغییر در تعداد پلاکتها سنجشهای بعدی اندیکاسیون ندارد.
- **مشاوره** با متخصص هماتولوژی یا داخلی هنگام مصرف داروی ضد انعقاد، به محض ابتلا به هماتوم یا مشکوک شدن به عارضه ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین (Heparin Induced thrombocytopenia – HIT)

اصول کلی پیشگیری از VTE در بارداری و پس از زایمان (ادامه)

- **مشاوره** با متخصص مربوطه (هماتولوژی قلب، داخلی یا ...) در مورد زنان پرخطر که در دوره غیر بارداری به هر دلیل داروی ضد انعقاد دریافت می کنند و تصمیم به بارداری دارند یا در حال حاضر باردار هستند برای تعویض یا تنظیم دوز دارو و سایر مراقبتها طی بارداری
- **وارفارین** فقط در شرایط محدودی که مصرف سایر ضد انعقادها مناسب نیست تجویز می شود مانند بعضی بیماران که دریچه قلبی مصنوعی دارند.
- **ادامه** داروی ضد انعقاد در زنانی که در دوره بارداری آنرا دریافت کرده اند تا ۶ هفته پس از زایمان و سپس از نظر خطر ترومبوآمبولی مجددا ارزیابی شده و در مورد ادامه دریافت دارو برای آنان تصمیم گیری شود.

فواصل زمانی برای روشهای بی دردی هم زمان با تجویز داروهای ضد انعقاد (دوز پیشگیری)

حداقل فاصله زمانی (به ساعت)		
UFH	LMWH	
۴	۱۲	فاصله بین تزریق آخرین دوز دارو و انجام بیحسی اسپینال یا اپیدورال
۳	۴	فاصله بین خروج کاتتر اپیدورال و تزریق اولین دوز دارو پس از سزارین
۶	۱۲	فاصله بین تزریق آخرین دوز دارو (قبل از سزارین) و خروج کاتتر اپیدورال
۴ - ۶		فاصله بین زایمان طبیعی و تزریق اولین دوز دارو پس از زایمان
۶ - ۱۲		فاصله بین سزارین و تزریق اولین دوز دارو پس از سزارین

ارزیابی عوامل خطر ایجاد ترومبوآمبولی وریدی در بارداری و پس از زایمان

امتیاز	عوامل خطر مرتبط با شرایط طبی
۴	سابقه VTE قبلی (به جز موارد VTE به علت جراحی بزرگ)
۴	ترومبوفیلی اکتسابی (سندرم آنتی فسفولیپید آنتی بادی): حداقل یک معیار آزمایشگاهی و حداقل یک معیار بالینی
۳	سابقه VTE قبلی به علت جراحی بزرگ
۳	هر یک از مشکلات طبی: سرطان، بیماری قلبی، لوپوس فعال، پلی آرتروپاتی التهابی یا بیماری التهابی روده، سندرم نفروتیک، دیابت ملیتوس نوع یک با نفروپاتی، بیماری سیکل سل، اعتیاد تزریقی وریدی کنونی
۳	ترومبوفیلی ارثی پر خطر (کمبود آنتی ترومبین، کمبود پروتیین C یا S، ترومبوفیلی کم خطر هموزیگوت یا همراه)
۱	ترومبوفیلی ارثی کم خطر (فاکتور ۵ لیدن هتروزیگوت، جهش ژن پروترومبین G20210A)
۱	تاریخچه خانوادگی VTE (بدون زمینه یا وابسته به استروژن) در بستگان درجه اول
۱	وجود آنتی فسفولیپید آنتی بادی (فقط معیار آزمایشگاهی، بدون وجود معیار بالینی)
	عوامل خطر مرتبط با شرایط عمومی
۲	چاقی (BMI مساوی یا بیشتر از ۴۰) قبل یا اوایل بارداری
۱	چاقی (BMI مساوی یا بیشتر از ۳۰ و کمتر از ۴۰) قبل یا اوایل بارداری
۱	سن بیشتر از ۳۵ سال
۱	سابقه سه بار یا بیشتر زایمان ($para \geq 3$) صرف نظر از بارداری فعلی
۱	استعمال سیگار
۱	وجود وریدهای واریسی واضح (علامتدار یا بالای زانو یا همراه با فلیت، ادم، تغییرات پوستی)

ارزیابی عوامل خطر ایجاد ترومبوآمبولی وریدی در بارداری و پس از زایمان

امتیاز	عوامل خطر
	عوامل خطر مامایی و زایمان
۲	سزارین اورژانس (در لیبر)
۱	سزارین غیر اورژانس (الکتیو)
۱	پره اکلامپسی کنونی
۱	بارداری با روشهای کمک باروری IVF / ART (فقط در دوره بارداری در نظر گرفته شود)
۱	دو یا چند قلوبی
۱	زایمان با ابزار
۱	لیبر طولانی (بیشتر از ۲۴ ساعت بستری)
۱	خونریزی پس از زایمان بیشتر از یک لیتر/تزریق خون به هر تعداد واحد
۱	زایمان زودرس (کمتر از ۳۷ هفته) در بارداری کنونی
۱	مرده زایی در بارداری کنونی
	عوامل خطر موقت
۴	سندرم هیپراستیمولیشن تخمدان (فقط در سه ماهه اول در نظر گرفته شود)
۳	جراحی در دوران بارداری یا پس از زایمان (آپاندکتومی، بستن لوله ها، ...) به جز ترمیم فوری پرینه
۳	استفراغ شدید بارداری (به حدی که باعث از دست دادن وزن، دهیدراتاسیون، کتوز، آلكالوز به دلیل از دست دادن اسید کلریدیک و هیپوکالمی شود)

اقدامات توصیه شده، بعد از ارزیابی عوامل خطر در مقطع بارداری

اقدام	نتیجه ارزیابی
تجویز داروی ضد انعقاد با دوز پروفیلاکسی از ابتدای بارداری توجه: در موارد سابقه VTE یا ابتلا به ترومبوفیلی ارثی یا اکتسابی با توجه به اینکه مقدار تجویز دارو ممکن است بیشتر باشد باید با متخصص هماتولوژی یا داخلی نیز مشاوره انجام شود	مجموع امتیاز = ۴ یا بیشتر
تجویز داروی ضد انعقاد با دوز پروفیلاکسی از هفته ۲۸ بارداری	مجموع امتیاز = ۳

در مورد برخی عوامل خطر حتی اگر به تنهایی وجود داشته باشند به شرح زیر اقدام شود:

- زنانی که به علت استفراغ شدید بارداری بستری می شوند باید دارو بصورت پروفیلاکسی برای آنان تجویز و پس از بهبودی، دارو قطع شود
- زنان مبتلا به سندرم هیپراستیمولیشن تخمدان باید تا پایان سه ماهه اول، دارو بصورت پروفیلاکسی برای آنان تجویز شود
- در صورت انجام عمل جراحی در بارداری، ادامه دارو بصورت پروفیلاکسی حداقل تا زمان ترخیص یا تحرک کامل بیمار (منظور از تحرک کامل یا Mobility این است که فرد در زمان بیداری، بیش از ۵۰ درصد اوقات در حال حرکت بوده و در بستر نباشد)

چند نکته مهم بعد از ارزیابی عوامل خطر در مقطع بارداری

- **توصیه** به پیشگیری مکانیکی در تمام مادران بستری در حین بارداری، صرف نظر از مصرف یا عدم مصرف داروی ضد انعقاد، در صورت امکان.
- **توصیه** به استفاده از جوراب الاستیک در صورت مسافرت زمینی بیشتر از ۴ ساعت و حداقل هر ۲ ساعت یک بار از اتومبیل پیاده شده و کمی راه برود.
- **آموزش** به تمام مادران باردار، صرف نظر از مصرف یا عدم مصرف داروی ضد انعقاد، در مورد علائم DVT (درد، تورم، حساسیت در لمس، اختلاف در قطر ساقها و رانها و قرمزی)، برای مراجعه به موقع، توصیه به تحرک و مصرف کافی مایعات.

اقدامات توصیه شده، بعد از ارزیابی عوامل خطر در مقطع پس از زایمان (طبیعی یا سزارین)

اقدام	نتیجه ارزیابی
تجویز داروی ضد انعقاد با دوز پروفیلاکسی تا ۱۰ روز پس از زایمان توجه: در موارد سابقه VTE یا ابتلا به ترومبوفیلی ارثی یا اکتسابی با توجه به اینکه مدت یا مقدار تجویز دارو ممکن است بیشتر باشد باید با متخصص هماتولوژی یا داخلی نیز مشاوره انجام شود	مجموع امتیاز = ۳ یا بیشتر
تجویز داروی ضد انعقاد با دوز پروفیلاکسی حداقل تا ترخیص یا زمان تحرک کامل بیمار.	مجموع امتیاز = ۲

در موارد زیر تجویز داروی ضد انعقاد می بایست تا ۶ هفته پس از زایمان ادامه یابد

- سابقه VTE قبلی
- ترومبوفیلی ارثی از نوع پرخطر بدون علامت که خود سابقه VTE ندارند
- ترومبوفیلی اکتسابی (سندرم آنتی فسفولیپید آنتی بادی): یعنی وجود حداقل یک معیار آزمایشگاهی و حداقل یک معیار بالینی
- ترومبوفیلی ارثی از نوع کم خطر که خود سابقه VTE ندارند ولی سابقه VTE در بستگان درجه اول وجود دارد

چند نکته مهم

بعد از ارزیابی عوامل خطر در مقطع پس از زایمان

- در شرایط زیر برای ادامه دارو تا ۶ هفته (یا زمانی که عامل خطر برطرف شده) بطور فردی تصمیم گیری شود
 - (۱) بیمار از ابتدا یا مدتی از بارداری داروی ضد انعقاد دریافت کرده
 - (۲) یک یا چند عامل خطر بطور دائمی (بیشتر از ۱۰ روز) وجود دارد مانند عفونت زخم یا جراحی یا بستری طولانی
- در تمام مادران بستری برای سزارین، در صورت امکان پیشگیری مکانیکی قبل و بعد از عمل توصیه می شود
- در مادران خیلی چاق با معیار $BMI > 40$ تا ده روز پس از زایمان (طبیعی و یا سزارین) تجویز دارو بصورت پروفیلاکسی توصیه می شود
- در صورت مسافرت زمینی بیشتر از ۴ ساعت توصیه می شود مادر حتی الامکان از جوراب الاستیک استفاده نماید و حداقل هر ۲ ساعت یک بار از اتومبیل پیاده شده و کمی راه برود
- به تمام مادران در هنگام ترخیص، صرف نظر از مصرف یا عدم مصرف داروی ضد انعقاد، باید در مورد علائم DVT (درد، تورم، حساسیت در لمس، اختلال در قطر ساقها و رانها و قرمزی)، مراجعه به موقع، توصیه به تحرک و مصرف کافی مایعات آموزش داده شود

برخی ملاحظات مهم درمانی هنگام استفاده از داروهای ضد انعقاد

پیش از بارداری

- (۱) زنانی که به مدت طولانی تحت درمان با وارفارین هستند و قصد بارداری دارند، به محض مشکوک شدن به بارداری و انجام آزمایش، در صورت اطمینان از بارداری (یا بطور ایده ال طی ۲ هفته بعد از تاخیر قاعدگی missed period) بلافاصله وارفارین به سایر داروهای ضدانعقاد تبدیل شود.
- (۲) به جز در برخی بیماران با دریچه مصنوعی قلب که طبق نظر متخصص مربوطه وارفارین می تواند ادامه یابد.

برخی ملاحظات مهم درمانی هنگام استفاده از داروهای ضد انعقاد

بارداری و زایمان

- توصیه می شود برای زنانی که داروی ضد انعقاد جهت درمان VTE دریافت می کنند و باردار می شوند در سه ماهه اول، دوم و سوم به جای وارفارین از LMWH استفاده شود.
- توصیه می شود برای زنانی که دچار VTE حاد هستند از داروی LMWH (دوز Adjusted) بصورت زیر جلدی استفاده شود.
- برای زنان بارداری که دچار VTE حاد هستند درمان با وارفارین توصیه نمی شود.
- توصیه می شود برای زنان بارداری که دچار VTE حاد هستند درمان با داروهای ضد انعقاد تا زمان زایمان و حداقل تا ۶ هفته پس از زایمان انجام شود (بطوری که کل دوره درمان از ۳ ماه کمتر نباشد)
- توصیه می شود برای زنان بارداری که داروی LMWH (دوز Adjusted) دریافت می کنند حداقل ۲۴ ساعت قبل از زمان پیش بینی شده برای ختم بارداری (سزارین با آنستزی اپیدورال یا اسپاینال، القای زایمان، شروع دردهای زودرس زایمان و...) دارو قطع شود. بدیهی است القای زایمان و همچنین انجام سزارین باید در شرایط کلینیکی مناسب انجام شود.
- اگر در حال دریافت داروی ضد انعقاد (UFH یا LMWH) بیشتر از دوز پیشگیری، زایمان اورژانس اندیکاسیون داشته باشد برای خنثی کردن اثر آن می توان تجویز پروتامین سولفات را مد نظر قرار داد.

برخی ملاحظات مهم درمانی هنگام استفاده از داروهای ضد انعقاد

هنگام شیردهی

- استفاده از وارفارین، UFH یا acenocoumarol (sinthrome) بلامانع است.
- استفاده از LMWH , r-hirudin , danaparoid بلامانع است.
- استفاده از آسپرین Low dose (به دلیل اندیکاسیون عروقی) بلامانع است.
- در زنان شیرده پیشنهاد می شود به جای fondaparinux از ضد انعقاد جایگزین استفاده شود.
- به جای سرکوب کننده ترومبین خوراکی مستقیم (مثل dabigartan) و سرکوب کننده های فاکتور Xa (مثل rivaroxaban, apixaban) از ضد انعقاد جایگزین استفاده شود.

آموزش به بیماران که از داروهای ضد انعقاد استفاده می کنند

- به محض شروع درد زایمان یا خونریزی، دوز بعدی دارو را تزریق نکنید.
- به دلیل تداخلات دارویی، از مصرف داروهای دیگر همزمان با داروهای ضد انعقاد بدون مشورت و تجویز پزشک خودداری نمایید.
- از انجام فعالیتهای منجر به آسیب پرهیز نموده و از مسواک نرم استفاده کنید.
- قبل از شروع هر نوع درمان یا انجام اعمال جراحی پزشک یا دندانپزشک را در جریان رژیم دارویی قرار دهید.
- در صورت بروز کبودی و سایر علائم افزایش خونریزی و یا سایر اختلالات شدید فوراً به پزشک اطلاع دهید.

در مورد آنتاگونیست ویتامین K (وارفارین) علاوه بر موارد فوق نکات زیر نیز آموزش داده شود

- در صورت فراموش کردن یک نوبت مصرف دارو، به محض به یاد آوردن آن را مصرف کنید.
- در صورت عدم مصرف تا روز بعد از دو برابر کردن مقدار مصرف بعدی خودداری کنید.
- کارت هویت پزشکی خود را که امکان خونریزی خطرناک در آن قید شده باشد به همراه داشته باشید.
- از مصرف زیاد سبزیجات یا غذاهایی که حاوی مقادیر زیاد ویتامین K هستند خودداری کنید.

