

מניעת אירועי קרישיות יתר בהיריון ומשכב לידה

תקציר:

תסחיף של פקיק מדופן הווריד (פקקת ורידים) הוא מצב רפואי מסכן חיים במהלך ההיריון ומשכב הלידה. במהלך ההיריון, הסיכון לאירוע של פקקת ורידים גבוה פי 4-10 לעומת נשים שאינן בהיריון בקבוצת גיל מקבילה. הסיכון אף עולה פי 15-35 בתקופת משכב הלידה בהשוואה לנשים באותה קבוצת גיל שאינן בהיריון. מודעות וטיפול מונע מתאים עשויים להפחית את מספר האירועים. גורמי הסיכון המשמעותיים ביותר לאירוע תסחיף פקקת ורידים בהיריון הם אירוע קודם של פקיק או נשאות לתרומבופיליה (מלידה או נרכשת), אם כי קיימים גורמי סיכון נוספים הנרכשים במהלך ההיריון שהם בעלי חשיבות לא פחותה. הטיפול המונע בהיריון ובמשכב הלידה מבוסס על הערכת סיכונים מותאמת אישית החל מהביקור הראשון של המטופלת ההרה, המשך בהערכה נשנית בעת האשפוז או בהופעת סיבון היריון, וכלה בהערכה סופית סב-לידה לשקילת מידת הסיכון לאחר לידה והצורך בהמשך טיפול מונע ומשכו. ככלל, הקפדה על מיום (הידרציה) וניוד מומלצת לכל הנשים ההרות. מניעה פרמקולוגית באמצעות הפרינים במשקל מולקולארי נמוך LMWH מומלצת על בסיס ריבוד סיכונים. מרבית האיגודים הבינלאומיים פרסמו הנחיות למניעת אירועי פקקת בהיריון, אם כי קיימים פערים בין האיגודים השונים לגבי ההוריות ומינוני הטיפול. מטרת סקירה זו היא לתמצת את הידע בספרות על גורמי הסיכון לאירוע פקיק ורידי בהיריון ועל טווח אפשרויות הניהול המומלצות.

רינת גבאי בן זיו

היחידה לרפואת האם והעובר, המחלקה למיילדות וגינקולוגיה, מרכז רפואי הלל יפה, חדרה
הפקולטה לרפואה, רפפורט, חיפה

תורמבופיליה; פקקת ורידים; תסחיף של פקיק מווריד; היריון; תמותה של האם; תסחיף ריאה ("תסחיף ריאתי").
Pulmonary embolism; Pregnancy; Maternal mortality; Venous thromboembolism; Thrombophilia

מילות מפתח:
KEY WORDS

● **גורמי סיכון הקשורים באישה ואינם נתונים לשינוי:** קבוצה זו כוללת את גיל האישה (< 35 שנה), מוצא וגזע [1], אנמנזה משפחתית של תפ"ו ונשאות לתרומבופיליה. גיל האישה הוא גורם סיכון בינוני בעיקר בתקופת משכב הלידה [4]. גזע שחור קשור בעלייה בסיכון בהשוואה לנשים לבנות או ממוצא אסייתי (יחס צולב 1.5 לגזע שחור ויחס צולב 0.67 לגזע אסייתי בהשוואה לנשים לבנות) [5]. אנמנזה משפחתית של תפ"ו, בעיקר ללא גורם סיכון (unprovoked) או בנוכחות גורם סיכון הורמונאלי, מעלה את הסיכון לתפ"ו עם וללא תרומבופיליה גנטית. תרומבופיליה מלידה או נרכשת מעלה פי 6-8 את הסיכון לאירוע תפ"ו בהיריון. התרומבופיליות מסווגות לבעלות סיכון נמוך או סיכון גבוה לתפ"ו (טבלה 1). הקשר שבין תרומבופיליות לתפ"ו בהיריון הודגם בעבודות רבות מבוססות אוכלוסיה [6]. מעבר לכך, בלמעלה מ-50% ממקרי התפ"ו בהיריון נמצאה תרומבופיליה כלשהי [7]. מנגד, השכיחות הגבוהה של תרומבופיליות מלידה, המוערכת בלמעלה מ-15% מהאוכלוסייה הכללית, וריבוי גורמי הסיכון האחרים מקשים על הערכת חוזק הקשר ומידת הסיכון לפרט הבודד שהוא נשא תרומבופיליה שכיחה. לנוכח זאת, קיים שוני בין ההמלצות למניעה בין הארגונים השונים, ומקובל להציג טווחי טיפול ולא המלצה חד משמעית בתלות בגורמי הסיכון האחרים.

הקדמה

תקופת ההיריון כרוכה בסיכון מוגבר לאירועי תסחיף של פקיק מדופן וריד (תפ"ו) הגבוה פי 4-10 ופי 15-35 בתקופת ההיריון ומשכב הלידה בהשוואה לנשים שאינן בהרות, בהתאמה. הסיכון נובע מהפרת האיזון הבסיסי הקיים בגוף בין מערכת הקרישה למערכת מעכבת הקרישה והמערכת להמסת או פירוק הקריש (פיברינוליטית). שינויים במרכיבי מערכת הקרישה, עימדות, הפחתה בהחזר הווריד, פגיעה באנדותרל ושחרור גורמי קרישה הם עמודי התווך של פיזיולוגיית הקרישה בהיריון.

גורמי סיכון לתסחיף של פקיק ורידי בהיריון

עבודות רבות בארץ ובעולם עסקו באיתור גורמי הסיכון לאירועי תפ"ו בהיריון [1-3]. ניתן לסווג את גורמי הסיכון לארבע קבוצות (תרישים 1): (1) גורמי סיכון הקשורים באישה ואינם ניתנים לשינוי; (2) גורמי סיכון הנובעים ממחלות רקע ומצבים נרכשים במהלך החיים שאינם קשורים בהיריון; (3) גורמי סיכון הנובעים ממחלות או מצבים הקשורים בהיריון; (4) גורמי סיכון הקשורים בלידה.

תרשים 1:
גורמי סיכון לאירועי תסחיף ורידי פקיקי בהריון ומשכב לידה



סבלה 1: סיווג סוגי התרומבופיליה
תרומבופיליה גנטית
תרומבופיליה בסיכון נמוך: <ul style="list-style-type: none"> הטרזיגוטיות לפקטור V ליידין הטרזיגוטיות במוטציה לפקטור II C חסר חלבון C חסר חלבון S
תרומבופיליה בסיכון גבוה: <ul style="list-style-type: none"> הטרזיגוטיות משולבת לפקטור V ופקטור II הומוזיגוטיות לפקטור V הומוזיגוטיות לפקטור II חסר אנטיטרומבין III
תרומבופיליה נרכשת
תסמונת נוגדנים נגד פוספוליפידים
הסיווג לתרומבופיליה בסיכון נמוך/גבוה משתנה בהתאם לאינדיקטורים השונים. ר' התייחסות נפרדת בהמלצות לטיפול. סיווג זה הוא בהתאם להמלצות ה-ACOG [21]

גורמי סיכון הנובעים ממחלות רקע ומצבים נרכשים

במהלך החיים שאינם קשורים בהיריון: גורם הסיכון העיקרי בקבוצה זו הוא תפ"ו קודם (יחס צולב 3.5, 95% רווח בר סמך (רב"ס) 1.6–7.8). למעשה, עד רבע מאירועי התפ"ו בהיריון הם אירועים נשנים [8]. גורמי סיכון נוספים הם משקל, עישון, נוכחות דליות (בפרט מעל גובה הברך), מחלות רקע פעילות ועוד. הסיכון לתפ"ו חוזר בהיריון הוא 10%–2% בתלות במאפייני האירוע הראשון. בעוד שתפ"ו שאירע על רקע גורם סיכון משמעותי חולף (כמו טראומה) לא יעלה את הסיכון בצורה משמעותית, אירוע שקרה ללא גורם סיכון נראה או תחת השפעה הורמונאלית יעלה משמעותית את הסיכון לאירוע נשנה במהלך כל תקופת ההיריון הנוכחי. נשים לאחר אירועים נשנים של תפ"ו או לאחר אירוע בודד בנוכחות תרומבופיליה מסיכון גבוה (כולל תסמונת נגד פוספוליפידים) הן בסיכון משמעותי גבוה לאירוע נשנה במהלך ההיריון. עבור שאר גורמי הסיכון בקבוצה זו, מידת הסיכון תלויה בחומרת מחלת הבסיס. כך לדוגמה השמנת יתר BMI 25–30 ק"ג/מ"ר היא גורם סיכון קל לעומת השמנת יתר משמעותית (BMI > 35) אשר קשורה בעלייה של עד פי 15 בסיכון (יחס צולב, 95% רב"ס 3.0–74.8) [9].

גורמי סיכון הנובעים ממחלות או מצבים הקשורים

בהיריון: דוגמאות לכך כוללות היריון מרובה עוברים, הפריה חוץ גופית, ולדנות, הקאות יתר בהיריון, תסמונת גירוי יתר של השחלות, קדם עווית ההיריון וכדומה. רוב גורמי סיכון אלה מעלים את הסיכון לתפ"ו במידה קלה, אם כי שילוב של מספר גורמי סיכון יכול להיות משמעותי. תשומת לב מיוחדת יש לתת לריתוק למיטה ולאשפוז בהיריון. בעבר מקובל היה להמליץ לנשים עם סיבוכי היריון על מנוחה ולעיתים אף על שכיבה ממושכת. עם זאת, בספרות שפורסמה בנושא לא זו בלבד שלא נמצא יתרון בשכיבה ממושכת, אלא שאף נמצאה עלייה בסיכון לתפ"ו [10]. ריתוק למיטה מעל שבועה ימים בהיריון נשנים עם השמנת יתר (BMI < 25) קשור בעלייה של עד פי 60 בסיכון לתפ"ו. בתקופת משכב הלידה, ריתוק לפרק זמן דומה (טרם הלידה) יכול להעלות את הסיכון עד פי 40 [11]. אשפוז הוא גורם סיכון מוכר לתפ"ו בכל

הדיסציפלינות הרפואיות. למעשה, במרבית המחלקות הכירורגיות והפנימיות כל אשפוז מלווה בהערכת סיכון לתפ"ו על פי שיטת ניקוד על שם Padua [12] או על פי שיטה אחרת. שיטות סיווג אלה חושבו על סמך אוכלוסיית חולים

מבוגרת עם שיעורי ממאירות גבוהים. בנוסף, הן לא עברו תיקוף עבור אוכלוסיית הנשים ההרות, כך שעדיין אין בסיס מדעי לשימוש בהן באוכלוסיה זו. עבודה שבוצעה באנגליה הראתה עלייה עד פי 17.5 (95% רב"ס 40–7.7) במספר אירועי התפ"ו בנשים הרות מאושפזות (<3 ימי אשפוז). עלייה זו נותרה עד פי 6.3 (95% רב"ס 10.5–3.7) 28 ימים לאחר השחרור [13].

גורמי סיכון הקשורים בלידה: קרישת היתר מגיעה לשיאה סביב הלידה. למעשה שיעור התפ"ו הוא הגבוה ביותר בתקופה זו [14,15]. לידה בחיתוך דופן, בפרט אם בוצעה באופן שאינו מתוכנן מעלה את הסיכון לאירוע תפ"ו עד פי 3.7 (95% רב"ס 4.6–3.0) [16]. גורמי סיכון עצמאיים נוספים הם דימום בתר לידתי או טיפול בתוצרי דם, קדם עווית ההיריון וזיהום במשכב הלידה.

מניעת אירועי תפ"ו בהיריון

בשנים האחרונות אנו עדים לעלייה משמעותית במודעות הרופאים למניעת תפ"ו במיילדות. עלייה זו נובעת משילוב גורמים: ראשית, קיימת עלייה בגורמי הסיכון בקרב אוכלוסיית הנשים ההרות (גיל, השמנת יתר, טיפולי פוריות והיריון מרובה עוברים). שנית, קיים זיהוי יתר של

תסחיף של פקקת ורידים בהיריון אחראי לעד 10% ממקרי התמותה של האמהות. טיפול מונע בהפרינים במשקל מולקולארי נמוך עשוי היה למנוע לפחות חלק ממקרי תמותה אלה.

הבסיס לטיפול מונע הינו הגברת המודעות והערכת סיכון לכל אישה הרה בביקור ראשון בהיריון, בעת אשפוז וסביב הלידה.

מידת הסיכון תלויה בשילוב גורמי סיכון הקשורים באישה ההרה. מועד ומינון הטיפול צריך להיות מותאם אישית לכל מטופלת (personalized).

בשלב הסב-לידה; (3) טיפול פרמקולוגי מותאם – תרופת הבחירה המקובלת לטיפול מונע תפ"ו בהיריון היא LMWH. גרביים פנאומטיות מהוות חלופה לטיפול כשההרהר בסמוך ללידה ובעת סיכון משמעותי לדמם. הטיפול LMWH נחלק לשלושה מינונים: (1) מינון מונע – 40 או 60 מ"ג ביום בהתאם למשקל האישה ההרה או 0.5 מ"ג/ק"ג בכפוף לתפקוד הכליות ומספר טסיות הדם; (2) מינון אמצעי (Intermediate) – מינון מונע הניתן פעמיים ביום (אפשרי גם במנה אחת יומית); או (3) מינון טיפולי – 1 מ"ג/ק"ג פעמיים ביום. מינון זה מקובל לטיפול בעת תפ"ו או בנשים בדרגת סיכון גבוהה מאוד. עם זאת, מינונים אלה אינם מבוססים על עבודות בדרגת איכות גבוהה, אלא בעיקר על חוות דעת מומחים והשלכות מטיפול מחוץ להיריון. מעקב רמות anti xa מקובל במקרים מסוימים (השמנת יתר, תפקוד כלייתי לקוי), אף על פי שלא הוכחה טובתו בשיפור יעילות הטיפול או בטיחותו.

גורמי הסיכון שצוינו לעיל אינם שווים בעוצמתם. נשים עם תרומבופיליה ידועה או לאחר אירוע תפ"ו קודם מוגדרות כנשים בסיכון גבוה. נשים אלה לרוב עברו הערכה המטולוגית עוד טרם להיריון עם המלצות מסודרות לטיפול (ככל שיהיה). שאר הנשים, ללא אירוע תפ"ו או תרומבופיליה ידועה נחשבות כנשים בסיכון נמוך. בניגוד למשתמע מהשם, לעיתים נשים אלה סיכון מצטבר משמעותי, אף מעל זה של נשים מקבוצת סיכון גבוה (לדוגמה, נשים הרות עם השמנת יתר, ל"ד וסוכרת המפתחות קדם עווית ההיריון עם אשפוז ממושך לעומת נשים הרות נשאיות המוטציה FVL ללא אנמזה אישית או משפחתית של פקת ורידים עמוקים – VTE). יחד עם זאת, מרבית הגופים הגדולים אינם מתווים המלצות ייעודיות לאוכלוסייה זו.

לנוכח מידת הסיכון המשתנה, ההמלצות למניעה מסווגות לשלוש תקופות ההיריון: טרום לידה, סב-לידה ומשכב לידה. בהמשך אציג את המלצות ה-ACOG – American college of Obstetrics and Gynecology [22]; ACCP – American College of Chest Physicians [21]; RCOG – Royal College of Obstetrics and Gynecology [23]. הטיפול בנשים המטופלות טרם להיריון בתרופות מסוג Vitamin K antagonist לא יכלל בסקירה זו. המלצות האיגוד הישראלי למיילדות וגינקולוגיה, המבוססות בעיקרן על המלצות גופים אלה, עודכנו לאחרונה וזמינות לכל ברשת באתר האיגוד.

מניעת אירועי תפ"ו בתקופת ההיריון

מועד ההמלצה לתחילת טיפול משתנה ותלוי במידת הסיכון. עבור נשים בסיכון גבוה יש להתחיל טיפול עם הידוע ההיריון. למעשה, בעבודה שבוצעה על ידי Jacobsen וחב' [24], אשר סקרו למעלה מ-600 אירועי תפ"ו בהיריון, נמצא כי למעלה מ-10% מהאירועים חלו בשליש הראשון. תת טיפול חרף הוריה, הקאות מרובות וגירוי יתר של השחלות תרמו לעלייה בסיכון. תמצית ההמלצות למניעה בנשים בסיכון גבוה (לאחר אירוע תפ"ו או תרומבופיליה ידועה) מובאת בטבלה 2. עבור נשים בסיכון נמוך (ללא תפ"ו או תרומבופיליה ידועה) ההמלצות פחות ברורות. ככלל, הסיכון לתפ"ו עולה עם התקדמות ההיריון [25]. מרבית האיגודים המנחים אינם מציינים המלצות ברורות לטיפול מניעתי

תרומבופיליות בעקבות פרסומים שקשרו סיבוכי היריון לתרומבופיליות ללא קשר לאירוע תפ"ו. ולבסוף, העלייה בעיסוק המחקרי והקליני בתרומבופילקסיס באוכלוסייה הכללית הובילה למודעות גם בקרב הנשים ההרות. כיום כמעט בכל חדרי הלידה בארץ נהוגה שיטת ניקוד להערכת הסיכון לתפ"ו לאחר לידה. למעשה, מניעת אירועי תפ"ו היא כיום סמן איכות ברבות ממחלקות האשפוז בישראל ובעולם, ללא קשר לתחום ההתמחות של המחלקה המאשפזת.

עד עתה אין בספרות הרפואית עבודות פרוספקטיביות אקראיות באיכות גבוהה שהוכיחו כי מתן טיפול מונע קרישת בהיריון (באמצעות הפרינים במשקל מולקולארי נמוך LMWH) מפחית תחלואה או תמותה של האם. הנחת הטיפול מבוססת על (1) אפשרות לאיתור מוקדם של נשים בסיכון על פי גורמי סיכון; (2) אפשרות לטיפול מונע באמצעים קלים ליישום; (3) עדות עקיפה לכך שמתן טיפול מונע יכול להפחית את השכיחות של תפ"ו. Knight וחב' [17] מצאו, כי ביותר מ-70% מהנשים שפיתחו תסחיף ריאה ("תסחיף ריאתי") בהיריון היו גורמי סיכון קלאסיים טרם האבחון [17]. בעבודה נוספת של Lindqvist וחב' [18] הודגם, כי טיפול עשוי להפחית את הסיכון לאירוע נשנה של תפ"ו בשיעור של עד 88% מהנשים עם אירוע תפ"ו קודם [18].

בסיכום נתוני התמותה של אמהות בבריטניה שפירסם ארגון ה-CEMACE בשנת 2011, הודגמה לאחר שנים רבות ירידה בשיעורי התמותה של אמהות, שנבעה מירידה בשיעור האירועים של תסחיף ריאה. החוקרים שייכו ירידה זו להנחיות קליניות שעסקו במניעת תפ"ו בנשים הרות ופורסמו לראשונה בשנת 2004 [19]. בהמשך למחקרים אלה פורסמו והתעדכנו הנחיות שאר האיגודים הגדולים הנוגעות למניעת תפ"ו בהיריון ומשכב לידה. עם כל זאת, לא מעט עבודות מראות כי למרות שפע ההמלצות והקווים המנחים עדיין מתן הטיפול המונע הוא הרבה מתחת לרצוי. הסיבות לכך נובעות בעיקר מחוסר מודעות, עלייה בשכיחות העולה של נשים העומדות בהוריות למתן טיפול מונע והשוני שבין המלצות בין האיגודים השונים. בעבודה שבוצעה על ידי Palmerola וחב' [20] על 300 נשים בקירוב שעברו ניתוח חיתוך הדופן ("ניתוח קיסרי"), נמצא פער גדול בהמלצה לטיפול מונע ב-LMWH על פי המלצות האיגודים הגדולים. בעוד שעל פי ה-ACOG רק 1% מהנשים נזקקו לטיפול מונע, הרי שלפי ה-RCOG כ-85% מהנשים עמדו בהוריות לטיפול [20].

מניעת אירועי תפ"ו בהיריון ומשכב לידה - המלצות לטיפול

הסיכון לתפ"ו בהיריון עולה כבר בראשית ההיריון, מגיע לשיאו סביב הלידה ויורד בהדרגה במהלך השבועות שלאחר מכן. הספרות מצביעה על חזרה לסיכון הבסיסי רק לאחר כ-12 שבועות מהלידה [14]. עקרונות המניעה כוללים: (1) הערכת סיכון לכל הרה בעת ביקור רופא ראשון בהיריון (להערכת גורמי סיכון מקבוצה 1 ו-2), בהמשך ההיריון ובעת האשפוז (להערכת גורמי סיכון מקבוצה 3) והערכה מסכמת טרם הלידה ולאחריה (להערכת גורמי סיכון מקבוצה 4); (2) הקפדה וחינוך למיזם (הידרציה) וניידות – בפרט בתחילת ההיריון (בשל הקאות יתר או גירוי יתר של השחלות) או

בהיריון לטיפול מונע. עם זאת, הסיכון לדמם סביב הלידה והרצון לאפשר להרה אלחוש איזורי מוביל הרבה פעמים לויתור על טיפול מונע כנדרש. עבור כל אישה הרה, יש לבצע הערכה מותאמת אישית של בחינת הסיכונים תוך שילוב השיקולים המיילדותיים ולהתאים לה באופן אישי המלצות למניעה סביב הלידה. בנשים עם סיכון גבוה משמעותי לאירועי תפ"ו (אירועי תפ"ו נשנים, טיפול פרמקולוגי במינון מותאם אישית וכדומה) יש לערב מומחה קרישה בהמלצות לטיפול. גם כאן, נסווג את ההמלצות לנשים בסיכון נמוך ולנשים בסיכון גבוה.

עבור נשים בסיכון נמוך יש להקפיד על מיום (הידרציה) נאות וניידות מרבית כמתאפשר. אם קיימים גורמי סיכון משמעותיים יש לשקול שימוש בגרביים פנאומטיות בלידה. במחקר מארה"ב של Clark וחב' [26], שימוש בגרביים פנאומטיות בכל הנשים שעברו ניתוח חיתוך הדופן "קיסרי" הפחית את שיעור התמותה מתסחיף ריאתי מ-7:450,000 ל-1:450,000 נשים לערך. למעשה, ה-ACOG ממליץ על שימוש בגרביים פנאומטיות בכל ניתוח חיתוך הדופן, ללא קשר לגורמי סיכון נוספים, בעוד שה-ACCP ממליץ לכל הנשים לאחר ניתוח חיתוך דופן על ניווד מהיר בלבד. בנשים המטופלות ב-LMWH במהלך ההיריון (לרוב נשים השייכות לקבוצת סיכון גבוה), יש לבצע הערכה מותאמת אישית לגבי תזמון הלידה, ולגבי מועד הטיפול המונע ומשך השייכות. ככלל, יש לקבוע את אופן הלידה על פי שיקולים מיילדותיים. מאחר שניתוח חיתוך הדופן הוא גורם סיכון

פרמקולוגי בנשים בסיכון נמוך. באוגדן המלצות ה-ACOG אין המלצה לטיפול פרמקולוגי מונע בנשים בסיכון נמוך במהלך ההיריון. המלצת ה-ACCP דומה, אך מחריגה נשים לאחר הפרייה חוץ גופית המפתחות גירוי יתר משמעותי של השחלות. במקרה זה ההמלצה היא לשלושה חודשי טיפול במינון מונע עם חלוף התסמינים.

בשנת 2015 פורסם העדכון האחרון של המלצות ה-RCOG. בפרסום זה גובשו לראשונה המלצות נרחבות לטיפול מונע בנשים בסיכון נמוך במהלך ההיריון. על פי המלצות אלה, יש לשקול טיפול מונע בכל אשפוז של אישה הרה אלא אם היא בסיכון לדמם או ללידה פעילה. בהיריון לאחר הפרייה חוץ גופית עם גירוי יתר של השחלות או עם שלושה גורמי סיכון נוספים יש לשקול טיפול מונע למשך כל השליש הראשון להיריון. עבור שאר הנשים, אם יש להן מעל שלושה גורמי סיכון, מומלץ טיפול מונע במשך כל ההיריון, ואם יש יותר משני גורמי סיכון מומלץ טיפול משבוע 28 (גורמי סיכון לעניין זה: גיל מעל 35 שנים, BMI >30, ולדנות <2 לידות, עישון, דליות משמעותיות, הפרייה חוץ גופית, קדם עווית ההיריון, שיתוק, היריון מרובה עוברים, אנמנזה משפחתית של אירוע תפ"ו ותרוםבופיליה בסיכון נמוך).

מניעת אירועי תפ"ו סב-לידה

מרבית אירועי התפ"ו בהיריון קורים בימים הראשונים שלאחר הלידה [15,14]. לכן זוהי התקופה הקריטית ביותר

טבלה 2:

טווח המלצות לטיפול בתקופת ההיריון בנשים בסיכון גבוה (לאחר אירוע תפ"ו / נוכחות תרוםבופיליה):

ACOG	ACCP	RCOG	אירוע תפ"ו קודם
<ul style="list-style-type: none"> מעקב קליני במידה ותפ"ו נגרם עקב גורם סיכון חולף לא הורמונאלי (ניתוח / טראומה) טיפול ב-LMWH במינון מונע עבור שאר מקרי תפ"ו קודם. בנוכחות תרוםבופיליה בסיכון נמוך ממעקב קליני ועד טיפול ב-LMWH במינון אמצעי. בנוכחות תרוםבופיליה בסיכון גבוה / אירועים נשנים טיפול ב-LMWH במינון מונע עד טיפול. 	<ul style="list-style-type: none"> מעקב קליני אם תפ"ו נגרם עקב גורם סיכון חולף לא הורמונאלי (ניתוח / טראומה). טיפול ב-LMWH במינון מונע - אמצעי אם תפ"ו ללא גורם דחף / רקע הורמונאלי / אירוע נשנה. 	<ul style="list-style-type: none"> טיפול מונע ב-LMWH נאלא עם תפ"ו נגרם עקב גורם סיכון חולף לא הורמונאלי (ניתוח / טראומה). טיפול ב-LMWH במינון מוגבר* בנוכחות אנטיטרומבין III, תסמונת אנטיפוספולידי, אירועי תפ"ו נשנים. 	
<ul style="list-style-type: none"> הטרזיגוטיות לפקטור II, V, חסר חלבון S או C - ממעקב קליני ועד טיפול ב-LMWH מניעתי (לפי אנמנזה משפחתית). 	<ul style="list-style-type: none"> הומוזיגוטיות לפקטור V או II עם אנמנזה משפחתית של תפ"ו - טיפול ב-LMWH במינון מונע עד אמצעי. כל שאר התרוםבופיליות - מעקב קליני. 	<ul style="list-style-type: none"> הטרזיגוטיות לפקטור V או II או תסמונת פוספוליפיד - טיפול לפי גורמי סיכון: מעל 3 גורמי סיכון LMWH במינון מונע, מעל 2 גורמי סיכון טיפול ב-LMWH במינון מונע משבוע 28 בלבד. 	תרומבופיליה בסיכון נמוך
<ul style="list-style-type: none"> חסר באנטיטרומבין III או הומוזיגוטיות לפקטור V או II או הטרזיגוט משולב לפקטור II ו-V - טיפול ב-LMWH מונע עד טיפולי (לפי אנמנזה משפחתית). 		<ul style="list-style-type: none"> חסר אנטיטרומבין III, חסר חלבון S או C או הומוזיגוטיות - לשקול טיפול ב-LMWH במינון מניעתי 	תרומבופיליה בסיכון גבוה

ACOG – American college of Obstetrics and Gynecology [21]; ACCP – American College of Chest Physicians [22]; RCOG – Royal College of Obstetrics and Gynecology [23]; LMWH – Low molecular weight heparin.

תפ"ו – תסחיף פקיק מדופן ורידי; תרוםבופיליה בסיכון נמוך – כולל הטרזיגוטיות לפקטור V, הטרזיגוטיות לפקטור II, חסר חלבון S, חסר חלבון C; תרוםבופיליה בסיכון גבוה – הומוזיגוטיות לפקטור V, הומוזיגוטיות לפקטור II, הטרזיגוטיות משולבת לפקטור V ו-II, חסר אנטיטרומבין III. *LMWH במינון מוגבר – מינון 50%-75% ממינון טיפולי.

טבלה 3:

טווח ההמלצות לטיפול במשכב לידה בנשים בסיכון גבוה (לאחר אירוע תפ"ו/ נוכחות תרומבופיליה)

ACOG	ACCP	RCOG	אירוע תפ"ו קודם
<ul style="list-style-type: none"> • LMWH במינון מונע לכל הנשים • בנוכחות תרומבופיליה בסיכון נמוך - טיפול ב-LMWH במינון מונע-אמצעי • בנוכחות תרומבופיליה בסיכון גבוה או אירועי תפ"ו נשנים - טיפול ב-LMWH במינון מונע עד טיפולי. 	<ul style="list-style-type: none"> • טיפול ב-LMWH במינון מונע-אמצעי או בנוגדי ויטמין K וערכי INR 2.0-3.0 	<ul style="list-style-type: none"> • LMWH במינון מונע לכל הנשים • טיפול ב-LMWH במינון מוגבר בנוכחות אנטיטרומבין III, תסמונת אנטיפוספולידי, אירועי תפ"ו נשנים. 	
<ul style="list-style-type: none"> • בנוכחות הטרזיגוטיות לפקטור V, הטרזיגוטיות לפקטור II, חסר חלבון S, חסר חלבון C, נוגדני אנטיפוספוליפידים - מעקב קליני. • אם גורמי סיכון נוספים - טיפול ב-LMWH במינון מונע. 	<ul style="list-style-type: none"> • בנוכחות הטרזיגוטיות לפקטור V, הטרזיגוטיות לפקטור II, חסר חלבון S, חסר חלבון C, חסר אנטיטרומבין III, הטרזיגוטיות משולבת V/II - מעקב קליני. • אם אנמזה משפחתית של תפ"ו - טיפול ב-LMWH במינון מונע - אמצעי למשך 6 שבועות. 	<ul style="list-style-type: none"> • בנוכחות הטרזיגוטיות לפקטור V, הטרזיגוטיות לפקטור II - מעקב קליני. • אם תוספת גורם סיכון נמוך אחד או יותר - טיפול ב-LMWH במינון מונע למשך 8 ימים לפחות. • אם אנמזה משפחתית של תפ"ו - טיפול ב-LMWH במינון מניעתי למשך 6 שבועות. 	תרומבופיליה בסיכון נמוך
<ul style="list-style-type: none"> • בנוכחות חסר אנטיטרומבין III, הטרזיגוטיות משולבת פקטור V ו-II או הומוזיגוטיות לפקטור V או II - טיפול ב-LMWH במינון מונע עד אמצעי. 	<ul style="list-style-type: none"> • בנוכחות הומוזיגוטיות לפקטור V או II - טיפול ב-LMWH במינון מונע-אמצעי למשך 6 שבועות. 	<ul style="list-style-type: none"> • בנוכחות חסר אנטיטרומבין III, חסר חלבון S, חסר חלבון C, נוגדני אנטיפוספוליפיד, הטרזיגוטיות משולבת V/II או הומוזיגוטיות לפקטור V או II - טיפול ב-LMWH במינון מניעתי למשך 6 שבועות. 	תרומבופיליה בסיכון גבוה

ACOG – American college of Obstetrics and Gynecology [21]; ACCP – American College of Chest Physicians [22]; RCOG – Royal College of Obstetrics and Gynecology [23]; LMWH – Low molecular weight heparin.

תפ"ו – תסחיף פקיק מדופן ורידי; תרומבופיליה בסיכון נמוך – כולל הטרזיגוטיות לפקטור V, הטרזיגוטיות לפקטור II, חסר חלבון S, חסר חלבון C; תרומבופיליה בסיכון גבוה – הומוזיגוטיות לפקטור V, הומוזיגוטיות לפקטור II, הטרזיגוטיות משולבת לפקטור V ו-II, חסר אנטיטרומבין III. LMWH* במינון מוגבר – מינון 50%-75% ממינון טיפולי.

וטיפול ב-LMWH על פי גורמי סיכון. ככלל, עבור נשים בסיכון גבוה יש להמליץ על טיפול לפחות כמו במהלך ההיריון (טבלה 3). עבור נשים בסיכון נמוך, קיים פער רב בין המלצות הגופים: ה-ACCP ממליץ על טיפול מונע ב-LMWH לאחר ניתוח לחיתוך הדופן בנשים עם גורם סיכון אחד משמעותי או יותר (ריתוק למיטה < 7 ימים, דימום בתר לידתי, קדם עווית ההיריון עם משקל ילוד נמוך בלידה, צורך במנות דם, מחלת חום או מחלת רקע פעילה), או בנשים עם שני גורמי סיכון נמוכים לפחות (השמנת יתר, היריון מרובה עוברים, דמם בתר לידתי, עישון, קדם עווית ההיריון או משקל ילוד נמוך).

ה-RCOG ממליץ על שיטת ריבוד שונה: המלצה לעשרה ימי טיפול מונע ב-LMWH תינתן באחד מהמצבים הבאים: ניתוח חיתוך הדופן תוך כדי לידה, BMI < 40, ניתוח נוסף לאחר לידה, אשפוז נשנה, מחלת רקע פעילה או אם קיימים שני גורמי סיכון נמוך ויותר: BMI < 30, גיל < 35 שנה, ולדנות < 2 לידות, עישון, ניתוח חיתוך דופן אלקטיבי, דליות, זיהום פעיל, ריתוק למיטה, קדם עווית ההיריון, מרובה עוברים, לידה > 37 שבועות, תמותת עובר ברחם, לידה מכשירנית, דימום בתר לידתי או לידה שמשכה < 24 שעות. בנשים עם שלושה גורמי סיכון משמעותיים ויותר, ניתן להמשיך טיפול מעבר לעשרה ימים ועד שישה שבועות לאחר לידה (משכב לידה). ביולדות עם פחות משני גורמי סיכון נמוך לא נדרש טיפול מונע בתרופות. מועד חידוש הטיפול הפרמקולוגי לאחר הלידה יינתן גם הוא בתלות במידת הסיכון ובמינון:

כשלעצמו לתפ"ו ביחס צולב של 3.7 עם רב"ס 3.0-4.6 [16], קיימת עדיפות ללידה לדנית (וגינלית).

אין המלצה חד משמעית להשראת לידה לכלל הנשים המטופלות ב-LMWH. השראת לידה יכולה להועיל לנשים המצויות בסיכון משמעותי לתפ"ו (העולה בנשים הרות) או לנשים המטופלות במינון גבוה של LMWH, על מנת לתזמן "חלון ללא טיפול" שמטרתו להפחית את הסיכון לדמם סביב הלידה ולאפשר אלחוש איזורי. טווח "החלון" צריך להינתן באופן אישי לכל אישה הרה בדיון רב תחומי בין הרופא המיילד ומומחה הקרישה. מקובל להמליץ על השהיית טיפול ב-LMWH ל-12 שעות במינון מונע ול-24 שעות בכל מינון מעבר לכך [27]. המלצה זו נובעת בעיקר מהחשש ל-SEH (spinal epidural hematoma) ומבוססת על המלצות לאלחוש איזורי באוכלוסיה הכללית, מבלי להביא בחשבון את הפרמקוקינטיקה של LMWH בהיריון ואת השפעות הלוואי שעלולות להיגרם לאם ולעובר בעקבות מניעת אלחוש איזורי בלידה. בסקירה שפורסמה לאחרונה לא נמצא ולו אירוע אחד של SEH בנשים הרות שעברו אלחוש איזורי במקביל לטיפול ב-LMWH [28].

מניעת אירועי תפ"ו במשכב הלידה

שיעור של כ-50% מאירועי התפ"ו בהיריון מתרחשים לאחר הלידה, עם סיכון יומי גבוה יותר ביחס להיריון [24]. עבור כל הנשים יש להמליץ על ניידות מהירה, הקפדה על מיום

טיפול פרמקולוגי יינתן בהתאמה אישית בבחינת הסיכון לעומת התועלת ותוך הלימה לטווח הטיפול שמציעים בספרות הגופים השונים. ●

מחברת מכותבת: רינת גבאי בן זיו

היחידה לרפואת האם והעובר, מחלקת נשים ויולדות

מרכז רפואי הלל יפה, השלום, חדרה 38100

טלפון: 04-6304248

פקס: 04-6304948

דוא"ל: rinatg@hy.health.gov.il, gabbayrinat@gmail.com

במינון מונע 6-12 שעות לאחר לידה ולפחות ארבע שעות מהוצאת צנתר על קשיתי (אפידורלי) (ובתנאי שלא מדובר היה בדקירה טראומטית או במספר דקירות), ובמינון טיפולי 24 שעות לאחר לידה ולאחר הוצאת צנתר על קשיתי [11].

לסיכום

אירועי תפ"ו בהיריון קשורים בתמותה של האם ולפחות בחלקם ניתנים למניעה. מודעות, הערכת סיכון, הקפדה על ניידות ומיום (הידרציה) הם הבסיס למניעה בכל הנשים.

ביבליוגרפיה

1. *Blondon M, Harrington LB, Boehlen F & al, Pre-pregnancy BMI, delivery BMI, gestational weight gain and the risk of postpartum venous thrombosis. J Pharm Pract. 2014;27(3):243-52.*
2. *Armstrong EM, Bellone JM, Honsby LB & al, Pregnancy-Related Venous Thromboembolism. Thromb Res. 2016;145:151-6.*
3. *Kevane B, Donnelly J, D'Alton M & al, Risk factors for pregnancy-associated venous thromboembolism: a review. J Perinat Med. 2014;42(4):417-25.*
4. *Liu S, Rouleau J, Joseph KS & al, Maternal Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. Epidemiology of pregnancy-associated venous thromboembolism: a population-based study in Canada. J Obstet Gynaecol Can 2009;31:611-20.*
5. *Blondon M, Harrington LB, Righini M & al, Racial and ethnic differences in the risk of postpartum venous thromboembolism: a population-based, case-control study. J Thromb Haemost. 2014;12(12):2002-9.*
6. *Robertson L, Wu O, Langhorne P & al, The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. Br J Haematol, 2006;132:171-96.*
7. *Gerhardt A, Scharf RE & Zotz RB, Effect of hemostatic risk factors on the individual probability of thrombosis during pregnancy and the puerperium. Thromb Haemost 2003;90:77-85.*
8. *Pabinger I, Grafenhofer H, Kyrle PA & al, Temporary increase in the risk for recurrence during pregnancy in women with a history of venous thromboembolism. Blood 2002;100:1060-2.*
9. *Larsen TB, Sørensen HT, Gislum M & Johnsen SP, Maternal smoking, obesity, and risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: a population-based nested case-control study. Thromb Res 2007;120:505-9*
10. *Rabinerson D, Gabbay-Benziv R & Rasooly I, Paid sickness absence during pregnancy--a justifiable social right for pregnant women or an unneeded social right leading to misuse? Harefuah. 2014;153(1):52-5, 63.*
11. *Bates SM, Middeldop S, Rodger M & al, Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism, J Thromb Thrombolysis. 2016;41(1):92-128.*
12. *Barbar S, Noventa F, Rossetto V & al, A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. J Thromb Haemost. 2010;8(11):2450-7.*
13. *Abdul Sultan A, West J, Tata LJ & al, Risk of first venous thromboembolism in pregnant women in hospital: population based cohort study from England. BMJ. 2013;347:f6099.*
14. *Kamel H, Navi BB, Sriram N & al, Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. N Engl J Med. 2014 3; 370(14):1307-15.*
15. *Abdul Sultan A, West J, Stephansson O & al, Defining venous thromboembolism and measuring its incidence using Swedish health registries: a nationwide pregnancy cohort study. BMJ Open. 2015 11;5(11):e008864.*
16. *Blondon M, Casini A, Hoppe KK & al, Risks of Venous Thromboembolism after Cesarean Sections: A Meta-Analysis. Chest. 2016; 150(3):572-96.*
17. *Knight M, UKOSS. Antenatal pulmonary embolism: risk factors, management and outcomes. BJOG. 2008; 115(4):453-61.*
18. *Lindqvist PG, Bremme K & Hellgren M, Working Group on Hemostatic Disorders (Hem-ARG), Swedish Society of Obstetrics and Gynecology. Efficacy of obstetric thromboprophylaxis and long-term risk of recurrence of venous thromboembolism. Acta Obstet Gynecol Scand. 2011 ;90(6):648-53.*
19. *Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G & al, Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. BJOG. 2011;118 Suppl 1:1-203.*
20. *Palmerola KL, D'Alton ME, Brock CO & Friedman AM, A comparison of*

- recommendations for pharmacologic thromboembolism prophylaxis after caesarean delivery from three major guidelines. *BJOG*. 2016;123(13):2157-2162.
21. American College of Obstetricians and Gynecologists women's healthcare physicians. ACOG practice bulletin no 197: inherited thrombophilias in pregnancies. *Obstet Gynecol*, 2018;132:e18-e34.
22. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S & al, VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e691S-e736S.
23. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. RCOG green top guidelines (2015).
24. 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(2):233.e1-7.
25. 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;6:632-7.
26. Clark SL, Christmas JT, Frye DR & al, Maternal mortality in the United States: predictability and the impact of protocols on fatal postcesarean pulmonary embolism and hypertension-related intracranial hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Jul;211(1):32.e1-9.
27. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC & al, Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition). *Reg Anesth Pain Med*. 2010;35:64-101.
28. Leffert LR, Dubois HM, Butwick AJ & al, Neuraxial Anesthesia in Obstetric Patients Receiving Thromboprophylaxis With Unfractionated or Low-Molecular-Weight Heparin: A Systematic Review of Spinal Epidural Hematoma. *Anesth Analg*. 2017 Jul;125(1):223-231.

כרוניקה

טיפול באסטרוגן בלדן (vagina) ומחלות כרוניות



נמצא כי הסיכון ללקות במחלות לב וכלי דם (כולל אוטם שריר הלב, אירוע מוח או קרישי דם), הסיכון ללקות במחלות ממאירות (כולל שד, שחלות או חלחולת) וכן שברים בעצם הירך, לא היה שונה סטטיסטית בקרב הנוטלות אסטרוגן לעומת הסיכון של קבוצת הבקרה. למעשה, לא נמצאה הגברה משמעותית בסיכון לגבי כל לקות רפואית שנבדקה. גם בנייתוח רגישות, כשהחוקרים בדקו קשר בין נטילת אסטרוגן לבין המחלות הללו בנשים שעברו כריתת רחם, היו התוצאות שהתקבלו דומות.

איתן ישראלי

שילפה וחב' (Menopause 2018; Doi:1097/GME00000000001284) ערכו מחקר מעקב במשך 18 שנה (1982-2012) במסגרת מחקר הבריאות של אחיות, כדי לברר האם טיפול בתרופות אסטרוגניות בלדן קשור בתחלואה מוגברת, כולל מחלות לב וכלי דם, סרטן או שברים בעצם הירך.

באמצעות שאלונים דו שנתיים עקבו החוקרים אחר 900 נשים בגיל חדילת אורח שנטלו תרופות אסטרוגניות אך לא קיבלו טיפול מערכתי בהורמונים, בהשוואה ל-53,000 נשים שלא נטלו תרופות אלה. במשך 18 שנות המעקב, לאחר תיקון לערפלים,

כרוניקה

אנטישמיות בבית חולים בשבדיה



עובדים יהודיים אחרים התפטרו עקב יחס דומה. דוברת בית החולים הודיעה כי לקרולינסקה יש "אפס סובלנות" כלפי כל צורות התנהגות בלתי ראויה, וכי הם ינקטו פעולות חקירה כל פעם שמצב כזה יתגלה.

<https://www.timesofisrael.com/swedish-hospital-official->

[quits-over-alleged-anti-semitic-bullying-by-surgeon](https://www.timesofisrael.com/swedish-hospital-official-)

איתן ישראלי

מנהל מחלקה בבית החולים האוניברסיטאי של קרולינסקה התפטר מתפקידו לאחר שהיה מושא להצקות אנטישמיות מצד אחד המנתחים. נמסר כי המנתח פרסם הודעות אנטישמיות בפייסבוק כנגד המנהל. מרכז שמעון ויזנטל שלח באוקטובר מכתב מחאה לבית החולים המאשים את המנתח באנטישמיות.

הנהלת בית החולים ידעה על גילויי האנטישמיות כלפי עובד אחד לפחות מחודש פברואר, אך התעלמה מהבעיה. לפחות שני