

P R A C E P O G L Ą D O W E
położnictwo

Diagnostyka i leczenie zatorowości płucnej w ciąży

Diagnosis and treatment of pulmonary embolism in pregnancy

Kostrubiec Maciej¹, Niewęłowska Nikola², Pruszczyk Piotr¹

¹ Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

² II Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

Streszczenie

Okres ciąży i połogu zwiększa ryzyko wystąpienia żylnej choroby zatorowo-zakrzepowej. Z uwagi na ryzyko zgonu związane z zatorowością płucną, wszystkie pacjentki z podejrzeniem tej choroby wymagają odpowiedniej diagnostyki i ewentualnego leczenia. W diagnostyce ma zastosowanie ultrasonografia układu żylnego. Jednakże w większości przypadków konieczne jest wykonywanie badań z użyciem promieniowania jonizującego – tomografii komputerowej czy scyntygrafii perfuzyjnej.

W leczeniu zatorowości płucnej ciężarnych kluczowe miejsce mają heparyny drobnocząsteczkowe. Jednak w dramatycznych przypadkach zatorowości płucnej przebiegających ze wstrząsem może być konieczne podanie leczenia trombolitycznego. Po porodzie w leczeniu przeciwzakrzepowym mogą być stosowane zarówno heparyny drobnocząsteczkowe jak i doustne antykoagulanty.

Słowa kluczowe: **ciąża / poród / zatorowość płucna / leczenie / diagnostyka /**

Abstract

Pregnancy and puerperium increase the risk of venous thromboembolic disease. As it is potentially life-threatening, all patients with the suspicion of pulmonary embolism require proper diagnosis and, possibly, treatment. Venous ultrasonography is usually applied. However, in most cases the examinations with the use of ionized radiation – computer tomography or scintigraphy – are indispensable.

In treatment of pulmonary embolism, low molecular weight heparins play the key role. However, in case of dramatic pulmonary embolism with shock and hypotension, thrombolytic therapy may be necessary. Low molecular weight heparins as well as oral anticoagulants can be used after the delivery.

Key words: **pregnancy / delivery / pulmonary embolism / treatment / diagnosis /**

Adres do korespondencji:

Maciej Kostrubiec
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
02-005 Warszawa, ul. Lindleya 4
tel. +48 22 502 11 44; faks +48 22 502 21 42
maciej.kostrubiec@wum.edu.pl

Otrzymano: **07.05.2009**
Zaakceptowano do druku: **15.03.2010**

Wstęp

Częstość występowania u ciężarnych żyłnej choroby zatorowo-zakrzepowej (ŻChZZ), na którą składają się zatorowość płucna (ZP) i zakrzepica żył głębokich (ZŻG), szacuje się od 0,76 do 1,72 na 1000 ciąż. Wskazuje to, iż częstość ŻChZZ jest w tej grupie około 4 razy większa niż w wiekowo dobranej populacji ogólnej [1, 2]. Od 40% do 60% epizodów ZP związanej z ciążą występuje w czasie położu [2, 3].

Obecnie w krajach rozwiniętych ZP należy do głównych przyczyn zgonów ciężarnych. Z uwagi na ryzyko związane z ZP, wszystkie te pacjentki wymagają odpowiedniego leczenia, najczęściej przeciwkrzepliwego. Rozpoczęcie terapii wymaga jednak postawienia rozpoznania, a wiele objawów ZP może być uważanych za związane z ciążą np. duszność, szybsze męczenia, obrzęki kończyn dolnych. Z tego powodu należy podkreślić konieczność zachowania dużej czujności przy opiece nad tą grupą pacjentek.

Diagnostyka

Objawy zatorowości płucnej są podobne jak w populacji ogólnej i obejmują duszność, bóle w klatce piersiowej (najczęściej o charakterze opłucnowym), krwioplucie, a w cięższych przypadkach zasłabnięcie [4, 5, 6].

Dodatkowo towarzyszyć mogą objawy zakrzepicy żyłnej w tym obrzęki kończyn dolnych. Niestety w prawidłowej ciąży także może występować niewielka duszność, kołatanie serca czy obrzęki, co istotnie utrudnia interpretację objawów zatorowości. Ocena stężenia d-dimeru ma duże znaczenie w diagnostyce ŻChZZ, jednakże należy pamiętać, że fizjologicznie w III tryestrze ciąży jego stężenia zazwyczaj są podwyższone. W związku z tym oznaczanie d-dimeru w tej grupie nie ma zazwyczaj znaczenia diagnostycznego, a jego przypadkowe i nieuzasadnione określanie może być powodem rozpętania zbędnej diagnostyki ŻChZZ. Należy jednak podkreślić, że stwierdzenie prawidłowych stężeń d-dimeru w wysoce czułych testach ma negatywną wartość predykcyjną około 100% i pozwala z dużym prawdopodobieństwem wykluczyć ŻChZZ [7].

W związku z powyższym wydaje się, że do około 30 tygodnia ciąży oznaczanie d-dimeru jest uzasadnione. Według obecnych zaleceń na podstawie prawidłowych wartości d-dimeru w wysoce czułych testach można wykluczyć ZP u pacjentek z jej niskim lub umiarkowanym prawdopodobieństwem klinicznym (np. według skali Wellsa) [8]. (Tabela I).

Mniej czule testy pozwalają wykluczyć ZP jedynie u ciężarnych z małym prawdopodobieństwem tej choroby. Natomiast pacjentki z wysokim prawdopodobieństwem ZP zawsze wymagają wykonania badań obrazowych. Ocena prawdopodobieństwa klinicznego ZP jest konieczna w każdym przypadku, nawet pomimo faktu, że u części pacjentek niektóre oceniane objawy występują częściej niż w populacji ogólnej (np. tachykardia, obrzęki). Należy mocno podkreślić, że wysunięcie istotnego podejrzenia klinicznego ZP zobowiązuje do jego weryfikacji, ponieważ niezasadne leczenie przeciwzakrzepowe naraża na powikłania krwotoczne zarówno matkę jak i dziecko. Natomiast zaniechanie leczenia w przypadkach nierozpoznanej ŻChZZ jest niebezpieczne, gdyż zwiększa ryzyko nawrotu groźnej dla życia ZP.

Podstawą diagnostyki obrazowej u ciężarnych z podejrzeniem ZP jest badanie ultrasonograficzne układu żylnego, pozwalające ujawnić źródło materiału zatorowego [4, 8].

Tabela I. Ocena prawdopodobieństwa zatorowości płucnej (ZP) – skala genewska. (ZŻG – zakrzepica żył głębokich).

Zmienna	Punkty
Czynniki predysponujące:	
Wiek >65 lat	+1
Wcześniejsze ZŻG lub ZP	+3
Operacja lub złamanie w ostatnim miesiącu	+2
Aktywna choroba nowotworowa	+2
Objawy:	
Jednostronna bolesność kończyny dolnej	+3
Krwioplucie	+2
Badanie kliniczne:	
Częstość serca:	
75-94/min.	+3
≥95/min.	+5
Bolesność na przebiegu żył głębokich kończyny dolnej i jednostronny obrzęk	+4
Interpretacja – prawdopodobieństwo ZP	
Niskie	0 do 3
Pośrednie	4 do 10
Wysokie	≥11

Ultrasonografia wykrywa zakrzepicę żylną u około 70% chorych z ZP. Uwidocznienie zakrzepicy potwierdza ŻChZZ i upoważnia do rozpoczęcia leczenia i zaniechania dalszej diagnostyki. W pozostałych przypadkach należy wykonywać badania z wykorzystaniem promieniowania jonizującego. Wykazano, że w czasie badań diagnostycznych ZP (scyntygrafia, tomografia komputerowa) ilość promieniowania jonizującego jest znacznie poniżej dopuszczalnych dawek dla płodu. Dane dotyczące CT wskazują, że dawka promieniowania dla płodu jest mniejsza w porównaniu do scyntygrafii perfuzyjnej płuc i że CT może być bezpiecznie wykonywane u ciężarnych [8]. Scyntygrafia perfuzyjna również może być stosowana u kobiet w ciąży.

Leczenie zatorowości płucnej w czasie ciąży

Skuteczność różnych metod terapii w ŻChZZ została przebadana jedynie w grupach nieciążarnych dorosłych. Natomiast zalecenia dotyczące leczenia ciężarnych są ze zrozumiałych względów oparte na badaniach obserwacyjnych, opiniach ekspertów, albo są ekstrapolacją randomizowanych badań nieciążarnych osób. Ze względu na ryzyko związane ze stosowaniem pochodnych kumaryny, leczenie ŻChZZ w ciąży powinno być oparte na stosowaniu heparyny niefrakcjonowanej (UHF) lub heparynie dorobnocząsteczkowej (LMWH) [4, 8]. W przeciwieństwie do acenokumarolu i warfaryny, zarówno UHF jak i LMWH nie przechodzą przez łożysko. Ryzyko teratogennego działania warfaryny/acenokumarolu występuje przede wszystkim pomiędzy 6 a 12 tygodniem ciąży zwłaszcza w dawkach >5mg/dobę [9]. Jednak także w 2 i 3 tryestrze obserwowano u płodów powikłania leczenia doustnymi antykoagulantami.

Opisywane wady płodu po leczeniu pochodnymi kumaryny pomiędzy 6 a 9 tygodniem ciąży obejmują: hipoplazję twarzy, ogniskowe wapnienie chrząstki, skoliozę, krótkie proksymalne kości kończyn i krótkie paliczki kości dłoni [10]. Natomiast podawanie warfaryny lub acenokumarolu w drugim tryestrze lub

na początku trzeciego trymestru jest związane z występowaniem u płodu krwotoków wewnątrzczaszkowych i schizencefalii [4].

Przez wiele lat ZP u ciężarnych była leczona heparyną niefrakcjonowaną, jednak z uwagi na niewątpliwe zalety, obecne zalecenia rekomendują LMWH [8, 11, 12]. Korzyści ze stosowanie LMWH obejmują mniejsze ryzyko krwawienia, łatwiejsze dostosowanie dawki według masy ciała bez konieczności monitorowania APTT (czas częściowej tromboplastyny po aktywacji) oraz mniejsze ryzyko trombocytopenii indukowanej heparyną (HIT) i rozwoju osteoporozy [4, 11]. Pełna dawka lecznicza powinna być podawana przez minimum 5 dni. (Tabela II).

Tabela II. Dawki heparyn drobnocząsteczkowych stosowane w leczeniu zatorowości płucnej w ciąży.

LMWH	Pełna dawka lecznicza	Dawka „wtórno-profilaktyczna”
enoksaparyna	1mg/kg m.c. 2xdz.	40mg 2xdz.
dalteparyna	100U/kg m.c. 2xdz.	5000U 2xdz.

Niektóre dane sugerują, że następnie można zmniejszyć dawkę do tzw. „dawki wtórno-profilaktycznej”, ale nie zostało to jednoznacznie dowiedzione [11].

U kobiet w ciąży wzrasta filtracja nerkowa, co prowadzi do skrócenia czasu półtrwania LMWH i w przypadku podawania LMWH w jednej dawce na dobę, mogłoby prowadzić do zbyt niskiego stężenia leku we krwi [13]. Z tego powodu ciężarne powinny otrzymywać LMWH według masy ciała dwa razy dziennie [4, 8, 14].

Według zaleceń amerykańskich w czasie ciąży nie jest konieczne monitorowanie stężenia aktywności czynnika anty-Xa, z wyjątkiem pacjentek o bardzo dużej masie ciała lub z nieprawidłową funkcją nerek [4].

Natomiast aktualne zalecenia Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego rekomendują rozważenie oznaczenia aktywności anty-Xa u ciężarnych otrzymujących LMWH. Zazwyczaj krew na to oznaczenie jest pobierana po 4 godzinach od porannej dawki leku, kiedy aktywność anty-Xa jest największa. Docelowy zalecany poziom anty-Xa wynosi od 0,6 do 1,0IU/ml przy podawaniu LMWH dwukrotnie w ciągu dnia, a w przypadku podawania leku raz dziennie pomiędzy 1,0 a 2,0IU/ml [8].

Fondaparinux został zakwalifikowany do stosowania w ciąży do leków klasy B (ani badania na zwierzętach ani na ludziach nie wykazały szkodliwego działania na płód, nie są jednak dostępne odpowiednie badania w grupie kobiet ciężarnych). Jednakże z uwagi na małą liczbę badań i obserwacji stosowania go w ciąży oraz nieznaczne przechodzenie przez łożysko, lek ten nie jest obecnie zalecany do leczenia ZP u kobiet ciężarnych [8, 11, 15]. Leczenie izolowanej zakrzepicy żył podudzia jest kontrowersyjne, jednak z uwagi na bezpieczeństwo pacjentek i ryzyko progresji zakrzepicy niektórzy eksperci, w przypadku obecności objawów, sugerują leczenie pełną dawką LMWH [4].

Wszczepienie czasowego filtra do żyły głównej dolnej powinno być ograniczone do pacjentek z przeciwwskazaniami do antykoagulacji i u ciężarnych, u których masywna zakrzepica żylna zostanie rozpoznana na mniej niż 2 tygodnie przed porodem [4, 14].

Leczenie przeciwzakrzepowe w czasie porodu i w połogu

Trudność prowadzenia leczenia przeciwzakrzepowego pod koniec ciąży wynika z nieprzewidywalności czasu porodu, a ponadto zarówno cesarskie cięcie jak i poród drogami natury wiąże się z krwawieniem i często stosowane jest znieczulenie przewodowe. Takie znieczulenie nie powinno być podawane kobiecie otrzymującej pełne leczenie przeciwzakrzepowe, z uwagi na istotne ryzyko wystąpienia krwiaka kanału rdzenia kręgowego.

Blokadę centralną można zastosować, gdy ostatnia dawka LMWH była podana na przynajmniej 12 godzin wcześniej [8]. Część autorów sugeruje odstęp 12 godzin od dawki profilaktycznej i 24 godziny od dawki terapeutycznej LMWH, dotyczy to także aktualnie obowiązujących polskich wytycznych postępowania. [4, 11] Z tego też powodu, wydaje się rozsądne zalecenie kobiecie otrzymującej takie leczenie aby, nie przyjmowała kolejnej dawki LMWH po rozpoczęciu bólów porodowych. Ponadto rozwiązaniem tego problemu może być planowa indukcja porodu lub planowe cięcie cesarskie. Z kolei wlew heparyny niefrakcjonowanej powinien zostać zatrzymany na 6 godzin przed wykonaniem znieczulenia przewodowego, przed podaniem którego należy jeszcze potwierdzić prawidłowy czas APTT [4].

Przy nieobecności krwawienia leczenie LMWH może zostać powtórnie rozpoczęte po około 12 godzinach po porodzie. Ponowne włączenie leczenia przeciwzakrzepowego powinno mieć miejsce 12-24 godziny po usunięciu cewnika z przestrzeni zewnątrzoponowej [4, 8].

Według europejskich wytycznych kontynuacja leczenia przeciwzakrzepowego LMWH lub doustnymi antykoagulantami jest zalecana przez okres przynajmniej 3 miesięcy po porodzie [8]. Z kolei amerykańskie zalecenia wskazują na konieczność leczenia jedynie przez 6 tygodni po porodzie i łącznie (w czasie ciąży i w połogu) przynajmniej przez 6 miesięcy [4, 11].

Należy podkreślić, że nie tylko heparyny niefrakcjonowane oraz drobnocząsteczkowe, ale również acenokumarol i warfaryna mogą być podawane matkom karmiącym piersią. Leczenie doustnymi antykoagulantami powinno być prowadzone z docelowym INR pomiędzy 2,0 a 3,0. Warto również zalecać po porodzie noszenie rajstop/pończoch o stopniowanym ucisku przez około 2 lata, co pozwala na zmniejszenie częstości występowania zespołu pozakrzepowego o około 50% [16].

Leczenie zatorowości płucnej występującej tuż przed lub w czasie porodu

Pacjentki w zaawansowanej ciąży z istotnym podejrzeniem ostrej ZP powinny niezwłocznie otrzymać tlen do oddychania (docelowo saturacja krwi >95%) i dożylny wlew z heparyny [4]. Ponadto wskazane jest przeniesienie chorej do doświadczonego ośrodka, dysponującego poza oddziałem położniczym, także oddziałem intensywnej opieki noworodkowej i oddziałem kardiologicznym. Niezwłocznie po rozpoczęciu porodu lub po podjęciu decyzji o wykonaniu pilnego cięcia cesarskiego, należy zatrzymać wlew z heparyny a w razie konieczności podać protaminę. Nie powinno rozpoczynać się cięcia cesarskiego dopóki pacjentka ma istotnie zmniejszoną krzepliwość krwi, gdyż może to prowadzić do niekontrolowanego krwawienia i zgonu matki [4].

Leczenie fibrynolityczne zatorowości płucnej u kobiet w ciąży

W przypadku ciężarnych pacjentek niestabilnych hemodynamicznie, z ZP wysokiego ryzyka, zwłaszcza gdy stan płodu wskazuje na konieczność pilnego cięcia cesarskiego, strategia postępowania powinna być uzgodniona przez położnika, anestezjologa, kardiologa i kardiochirurga [17]. Leczenie powinno być wybrane indywidualnie i dostosowane do zmieniających się okoliczności. W ramach leczenia ZP należy rozważyć chirurgiczną embolektomię, przeszskórne rozkawałkowanie skrzeplin oraz wszczępienie filtra do żyły głównej dolnej. Chociaż uważa się, że w takich przypadkach leczenie trombolityczne jest przeciwwskazane, jednak są pojedyncze doniesienia o skutecznym i przebiegającym bez powikłań, podaniu leku fibrynolitycznego w czasie porodu [18, 19].

Należy mocno podkreślić, że wstrząs jest stanem bezpośredniego zagrożenia życia zarówno ciężarnej jak i płodu, a śmiertelność w takiej sytuacji przekracza 20-30%. W związku z tym jesteśmy przekonani o konieczności zastosowania w takiej sytuacji leczenia trombolitycznego. Oczywiście w mniej dramatycznych przypadkach takie postępowanie jest przeciwwskazane.

Doświadczenie dotyczące fibrynolizy u kobiet w ciąży jest niewielkie, jednak takie leczenie może być terapią ratującą życie u pacjentek z ZP przebiegającą ze wstrząsem i ciężką niewydolnością krążeniowo-oddechową [20, 21].

W pracy opisującej 36 raportów dotyczących 172 kobiet leczonych fibrynolitycznie w czasie ciąży, u 1/3 z nich wskazaniem była masywna zatorowość płucna (według nowych zaleceń – ZP wysokiego ryzyka) [22]. Najczęściej podawanym lekiem była streptokinaza, która podobnie jak inne leki fibrynolityczne nie przechodzi przez łożysko. Całkowite ryzyko krwawienia wynosi około 8% i najczęściej jest to krwawienie z dróg rodnych. Takie ryzyko krwawienia wydaje się akceptowalne biorąc pod uwagę śmiertelność pacjentek z ZP we wstrząsie leczonych tylko heparyną [8]. Uważa się, że podanie leku trombolitycznego może prowadzić do oddzielenia się łożyska, jednak jak dotąd nie opisano w literaturze takiego powikłania. Podobnie, leczenie trombolityczne jest przeciwwskazane w ciągu 10 dni po porodzie (naturalnym i zabiegowym), jednak opisywano przypadki skutecznego leczenia fibrynolitycznego bez istotnych powikłań podanego 1 godzinę po porodzie siłami natury oraz 12 godzin po cesarskim cięciu [23].

Opisywano także przypadki zakończonej sukcesem fibrynolizy zastosowanej w czasie porodu, jednak powinna ona być w takich przypadkach stosowana tylko w wyjątkowo ciężkich przypadkach i gdy nie ma możliwości wykonania pilnej embolektomii [8, 18].

Podsumowanie

Zatorowość płucna w krajach rozwiniętych należy do jednej z głównych przyczyn zgonów ciężarnych. Wysłunięcie podejrzenia klinicznego ZP zobowiązuje do jego weryfikacji, ponieważ niezasadne leczenie przeciwzakrzepowe naraża na powikłania krwotoczne matkę oraz dziecko. Natomiast odstępianie od leczenia w przypadkach nierozpoznanej ŻChZZ, jest niebezpieczne, gdyż zwiększa ryzyko nawrotu groźnej dla życia ZP.

W diagnostyce ma zastosowanie ultrasonografia układu żylnego. Jednakże w większości przypadków konieczne jest wykonywanie badań z użyciem promieniowania jonizującego –

tomografii komputerowej czy scyntygrafii perfuzyjnej. Dawka promieniowania pochłaniana podczas nich jest bezpieczna dla płodu.

W leczeniu zatorowości płucnej ciężarnych kluczowe miejsce ma zastosowanie pełnej dawki heparyn drobnocząsteczkowych podawanych dwa razy dziennie. Jednak w dramatycznych przypadkach zatorowości płucnej przebiegających ze wstrząsem należy zastosować leczenie trombolityczne.

Po porodzie w leczeniu przeciwzakrzepowym mogą być stosowane zarówno heparyny drobnocząsteczkowe jak doustne antykoagulanty – w obu przypadkach możliwe jest karmienie piersią.

Piśmiennictwo

1. Heit J, Koberg C, James A, [et al.] Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med.* 2005, 143, 697-706.
2. James A, Jamison M, Brancazio L, [et al.] Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 2006, 194, 1311-1315.
3. Simpson E, Lawrenson R, Nightingale A, [et al.] Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. *BJOG.* 2001, 108, 56-60.
4. Marik P, Plante L. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med.* 2008, 359, 2025-2033.
5. Łabys A, Kalbarczyk A, Piaszczyk A, [i.wsp.]. Zatorowość płucna - trudny problem diagnostyczny. *Pol Arch Med Wewn.* 2007, 117, 8-12.
6. Pruszczyk P. Zatorowość płucna - podstępny naśladowca. *Kardiol Pol.* 2006, 64, 743-744.
7. Chan W, Chunilal S, Lee A, [et al.] A red blood cell agglutination D-dimer test to exclude deep venous thrombosis in pregnancy. *Ann Intern Med.* 2007, 147, 165-170.
8. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, [et al.] 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, 2276-2315.
9. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, [et al.] Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007, 28, 230-268.
10. Wesseling J, van Driel D, Heymans H, [et al.] Coumarins during pregnancy: long-term effects on growth and development of school-age children. *Thromb Haemost.* 2001, 85, 609-613.
11. Bates S, Greer I, Pabinger I, [et al.] Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008, 133, 844S-886S.
12. Duhl A, Paidas M, Ural S, [et al.] Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2007, 197, 457-421.
13. Casele H, Laifer S, Woelkers D, [et al.] Changes in the pharmacokinetics of the low-molecular-weight heparin enoxaparin sodium during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1999, 181, 1113-1117.
14. Baglin T, Brush J, Streiff M. Guidelines on use of vena cava filters. *Br J Haematol.* 2006, 134, 590-595.
15. Dempfle C. Minor transplacental passage of fondaparinux in vivo. *N Engl J Med.* 2004, 350, 1914-1915.
16. Brandjes D, Buller H, Heijboer H, [et al.] Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet.* 1997, 349, 759-762.
17. Klasa-Mazurkiewicz D, Emerich J, Konefka T, [et al.] Dramatic course of massive pulmonary embolism in a woman at 31st gestational week. Case report. *Ginekol Pol.* 2000, 71, 628-631. Polish.
18. Fagher B, Ahlgren M, Astedt B. Acute massive pulmonary embolism treated with streptokinase during labor and the early puerperium. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1990, 69, 659-661.
19. Hall R, Young C, Sutton G, [et al.] Treatment of acute massive pulmonary embolism by streptokinase during labour and delivery. *Br Med J.* 1972, 4, 647-649.
20. Leonhardt G, Gaul C, Nietsch H, [et al.] Thrombolytic therapy in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis.* 2006, 21, 271-276.
21. Kukla P, Borowicz J, Szczuka K, [i.wsp.]. Masywny zator tętnicy płucnej u młodej kobiety w pierwszym trymestrze ciąży. Skuteczne leczenie streptokinazą. Powikłanie masywnym krwawieniem z dróg rodnych. *Kardiol Pol.* 2004, 60, 505-509.
22. Turrentine M, Braems G, Ramirez M. Use of thrombolytics for the treatment of thromboembolic disease during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 1995, 50, 534-541.
23. Stefanovic B, Vasiljevic Z, Mitrovic P, [et al.] Thrombolytic therapy for massive pulmonary embolism 12 hours after cesarean delivery despite contraindication? *Am J Emerg Med.* 2006, 24, 502-504.