

Czy żylna choroba zakrzepowo-zatorowa w przebiegu ciąży stanowi wskazanie do rutynowego oznaczania i uzupełniania niedoboru antytrombiny?

Is venous thrombembolism during pregnancy an indication for routine assay of antithrombin activity and antithrombin supplementation?

Barlik Magdalena¹, Seremak-Mrozikiewicz Agnieszka¹,
Drews Krzysztof¹, Sobieszczyk Sławomir²

¹ Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

² Pracownia Chorób Układu Krążenia i Zaburzeń Hemostazy Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Streszczenie

W ciąży obserwuje się wzrost stężenia wielu czynników krzepnięcia, co prowadzi do stanu „fizjologicznej” nadkrzepliwości i stanowi naturalne zabezpieczenie przed krwotokiem w czasie porodu. Zmiany te mogą sprzyjać powstaniu żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ).

Antytrombina jest jednym z endogennych inhibitorów krzepnięcia – jako proteaza serynowa inaktywuje trombinę, a wydajność tej reakcji jest potęgowana przez heparynę. Nabyty niedobór antytrombiny obserwuje się w przebiegu zespołu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, zakrzepicy żył głębokich, nowotworów, zespołu nerczycowego, niewydolności nerek, chorób wątroby, długotrwałej terapii estrogenami, a także po dializie, plazmaferezie czy zastosowaniu krążenia pozaustrojowego. Istnieją również przypadki wrodzonego niedoboru antytrombiny, będące przyczyną trombofilii.

W pracy opisano przebieg ciąży i porodu u kobiety z zakrzepicą żył kończyny dolnej lewej i nabytym niedoborem antytrombiny oraz zastosowane postępowanie lecznicze. Rozważono zasadność rutynowego oznaczania i uzupełniania niedoboru antytrombiny w zakrzepicy u ciężarnych. Takie działanie może być pomocne u ciężarnych otyłych, u których trudno jest ustalić terapeutyczną dawkę heparyny. Jak dotąd nie zostały ustalone schematy terapii ciężarnych z nabytym niedoborem antytrombiny.

Słowa kluczowe: **cięża / zakrzepica / antytrombina /**

Adres do korespondencji:

Agnieszka Seremak-Mrozikiewicz
Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
ul. Polna 33, 60-535 Poznań
tel. 0618419613; fax: 0618474651
e-mail: asm@data.pl

Otrzymano: 02.04.2009
Zaakceptowano do druku: 15.12.2009

Summary

During pregnancy the concentrations of many coagulation factors are increased what leads to a „physiological” hypercoagulability status and constitutes a natural protection against delivery hemorrhage. These changes may be conducive to venous thrombembolism.

Antithrombin is one of the endogenous clotting inhibitors. As a serine protease, it inactivates thrombin and the efficiency of this reaction is intensified by heparin. Acquired antithrombin deficiency is caused by disseminated intravascular coagulation syndrome, deep vein thrombosis, neoplasms, nephritic syndrome, renal failure, liver diseases, long-term estrogen treatment, dialysis or extracorporeal circulation. There are also cases of inherited antithrombin deficiency which leads to thrombophilia.

The following study presents a course of pregnancy and postpartum of a woman with deep vein thrombosis and acquired antithrombin deficiency, as well as the applied treatment. The legitimacy of routine assay of antithrombin activity and antithrombin supplementation in pregnant women with thrombosis was considered. This procedure may be helpful when dealing with obese pregnant patients as it is difficult to identify and establish a therapeutic dose of heparin in their cases. Therapy guidelines for pregnant patients with thrombosis and acquired antithrombin deficiency have not been established yet.

Key words: **pregnancy / thrombosis / antithrombin /**

Wstęp

W okresie ciąży obserwuje się wzrost stężenia wielu czynników krzepnięcia, a przede wszystkim fibrynogenu, czynnika VII, VIII, X, XII, XIII, jak również wzrost oporności na działanie aktywowanego białka C oraz spadku aktywności fibrynolitycznej osocza [1]. Prowadzi to do stanu „fizjologicznej” nadkrzepliwości, która stanowi naturalne zabezpieczenie przed krwotokiem podczas porodu [2]. Zmiany te u ciężarnych przy istniejącej trombofilii lub nakładających się „czynnikach okolicznościowych”, takich jak na przykład otyłość, mogą być przyczyną żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ). Właściwe i szybkie rozpoznanie ŻChZZ u ciężarnych może napotykać trudności diagnostyczne, ze względu na „maskowanie” niektórych objawów - podczas prawidłowego przebiegu ciąży również występują objawy przypominające zakrzepicę, takie jak ból i obrzęk kończyn dolnych, czy duszność wywołana uniesieniem przepony. U ciężarnych najczęściej zakrzepica pojawia się w lewej kończynie dolnej w związku z uciskiem lewej tętnicy biodrowej na lewą żyłę biodrową [3].

Antytrombina (AT) jest jednym z endogennych inhibitorów krzepnięcia. Jest to glikoproteina syntetyzowana w głównej mierze w wątrobie, ale też w komórkach śródbłonka naczyń, megakariocytach i płytkach krwi. Białko to należy do tzw. serpin, czyli rodziny proteaz serynowych inaktywujących trombinę. Antytrombina tworzy z trombiną kompleks w stosunku 1:1, wydajność tej reakcji jest potęgowana około 1000-krotnie przez heparynę. W obecności heparyny antytrombina inaktywuje również czynniki Xa, XIIa, XIa, IXa oraz VIIa.

Ponadto ma zdolność uwalniania ze śródbłonka naczyń prostacykliny, przez co wpływa na hamowanie agregacji płytek, spadek uwalniania czynników płytkowych, zmniejszenie adhezji leukocytów do śródbłonka, stabilizację błon komórkowych, a tym samym ograniczanie uwalniania enzymów lizosomalnych, wolnych rodników i cytokin. Wyjaśnia to szeroko pojęte działanie przeciwzapalne antytrombiny, które wyraża się również w inaktywacji układu dopełniacza. Omawiana glikoproteina tworzy usuwany z krążenia kompleks z elastazą – enzymem proteolitycznym uwalnianym w czasie odpowiedzi zapalnej, odpowiedzialnym za uszkodzenie drobnych naczyń krwionośnych.

Nabyty niedobór antytrombiny obserwuje się w przebiegu zespołu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, zakrzepicy żył

głębokich, nowotworów, zespołu nerczycowego, niewydolności nerek, chorób wątroby, długotrwałej terapii estrogenami, a także po dializie, plazmaferezie czy zastosowaniu krążenia pozaustrojowego. Istnieją również sytuacje, w których poziom antytrombiny wzrasta – ostre zapalenie wątroby, cholestaza, niedobór witaminy K, stosowanie doustnych antykoagulantów czy stan po przeszczepie nerki.

Celem pracy było opisanie przebiegu ciąży i porodu u kobiety z zakrzepicą żył kończyny dolnej lewej oraz nabytym niedoborem antytrombiny, zastosowane postępowanie lecznicze oraz rozważenie zasadności oznaczania aktywności antytrombiny i uzupełniania niedoboru tej glikoproteiny.

Opis przypadku

Pierwiastka, lat 36 w 24 t.c., po epizodzie zakrzepicy żył głębokich kończyny dolnej lewej w przebiegu ciąży, z rozpoznaniem niedoboru antytrombiny, została przyjęta do Kliniki Perinatologii i Chorób Kobiety Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu celem oceny prawidłowości przebiegu ciąży, wykonania badań diagnostycznych i weryfikacji prowadzonego dotychczas leczenia.

U opisywanej ciężarnej w 8 t.c. wystąpił obrzęk oraz bolesność uciskowa kończyny dolnej lewej. Pacjentka, z nadmierną masą ciała (BMI 29,7kg/m²) dotąd nie chorowała.

W dopplerowskim badaniu ultrasonograficznym żył kończyny dolnej lewej stwierdzono zmiany zakrzepowe wypełniające całe światło naczyń i ciągnące się od żyły biodrowej poprzez żyłę udową i podkolanową. W badaniu nie wykazano przepływu przyściennego. W toku badań laboratoryjnych stwierdzono zmniejszoną aktywność antytrombiny (aktywność AT wynosiła 53,1%), wyniki badania koagulologicznego przedstawiały się następująco: płytki – 241tys./mm³, APTT – 22,9s, fibrynogen 455mg/dl, a następnie 721mg/dl, D-dimery 15586ng/ml, a następnie 6868ng/ml.

Ponadto w badaniach pracownianych stwierdzono niewielkiego stopnia niedokrwistość (Hb 10,2g/dl, Htk - 31,1%). W ultrasonograficznym badaniu położniczym w jamie macicy stwierdzono obecność pęcherzyka ciążyowego z widocznym echem płodu o średnicy 6mm, CRL 17mm, co odpowiadało 8 tygodniowi ciąży. Rozpoznano zakrzepicę żył głębokich kończyny dolnej lewej i zastosowano leczenie zachowawcze:

Czy żylna choroba zakrzepowo-zatorowa w przebiegu ciąży...

początkowo heparynę niefrakcjonowaną we wlewie dożylnym, preparaty osocza a następnie nadroparynę w dawce 2850 j.m. 1 raz dziennie.

Po 14 dniach ciężarna została przekazana do Oddziału Chorób Wewnętrznych i Hematologii celem dalszego leczenia. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono obniżoną aktywność antytrombiny (minimalna aktywność 53,1%, przy normie 80,0-120,0%), bez odchyżeń w badaniu echokardiograficznym serca. Kontynuowano leczenie przeciwkrzepliwe – heparyną niefrakcjonowaną, a następnie enoksaparyną. Zaistniała konieczność uzupełnienia niedoboru antytrombiny – podano dożylnie 4500 jednostek preparatu w 3 podaniach. Stan chorej ulegał stopniowej poprawie. Badanie dopplerowskie żył kończyn dolnych wykazało cechy włóknienia i rekanalizacji skrzepliny. Wykonano konsultację położniczą z badaniem ultrasonograficznym, w którym stwierdzono: wiek ciążowy na podstawie CRL - 59mm, co odpowiadało 12 t.c., czynność serca płodu obecna, zarys główki, tułowia i kończyn prawidłowe. Ciężarną wypisano po 3 tygodniach w stanie ogólnym dobrym z zaleceniem stosowania enoksaparyny 100mg 1 raz dziennie podskórnie, oznaczania aktywności AT początkowo co 2 tygodnie, a następnie raz w miesiącu celem utrzymania jej aktywności >70% oraz kontrolnego badania ultrasonograficznego dopplerowskiego żył kończyn dolnych raz na miesiąc. Ciężarna nadal była objęta opieką Poradni Hematologicznej. Aktywność antytrombiny wahała się w granicach 73,6%-81,2%.

W 24 t.c. ciężarna przyjęta do kliniki, pod której opieką pozostawała do końca czasu trwania ciąży. Przebieg ciąży oceniany w kolejnych badaniach położniczych, ultrasonograficznych (ocena biometrii płodu, przepływów w naczyniach pępowinowych, mózgowych, macicznych), a w późniejszym okresie ciąży także kardiokograficznych, pozostawał prawidłowy. Dodatkowo, w celu poszukiwania innych przyczyn trombofilii, wykonano analizę obecności czynnika V krzepnięcia (Leiden 1691G>A), protrombiny (20210G>A), czynnika VII krzepnięcia krwi (R353Q) oraz genu reduktazy metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR - metylenotetrahydrofolate reductase) (677C>T), z zastosowaniem metody reakcji łańcuchowej polimerazy oraz polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych (PCR/RFLP - polymerase chain reaction/restriction fragment length polymorphism).

Uzyskano następujące wyniki: czynnik V – homozygota niezmutowana (GG), czynnik II – homozygota niezmutowana (GG), czynnik VII – homozygota niezmutowana (GG), MTHFR – heterozygota (CT). Zgodnie ze wskazaniami konsultacji hematologicznych kontynuowano leczenie enoksaparyną 100 mg podskórnie raz dziennie oraz zalecano kontrolę aktywności AT 1-2 razy w tygodniu (w razie spadku aktywności antytrombiny poniżej 60-65% podanie preparatu AT). W kolejnych oznaczeniach aktywność antytrombiny utrzymywała się w granicach 72%-86%.

W 39 tygodniu ciąży planowo rozwiązano drogą cięcia cesarskiego ze wskazań: niekorzystne prognostyczne warunki do prowadzenia porodu drogami natury. Urodzono płód płci męskiej, o masie 2570g, oceniony na 10 punktów w skali Apgar w 1 i 5 min. życia. Na 24 godziny przed planowanym porodem odstawiono podawanie enoksaparyny. Po porodzie aktywność antytrombiny wahała się w przedziale 53%-97%. W połogu ponownie włączono enoksaparynę w dawce 100mg jeden raz dziennie podskórnie przez pierwsze 5 dni, a następnie zastosowano acenokumarol w dawce 6mg dziennie, który stosowano pod kontrolą wskaźnika

INR (wartości terapeutyczne pomiędzy 2 do 3). Położnicę wypisano wraz z dzieckiem w stanie ogólnym dobrym do domu z zaleceniem kontynuacji leczenia przez minimum 6 tygodni oraz kontroli w Poradni Hematologicznej. Oznaczona 6 miesięcy po porodzie aktywność AT wynosiła 88,5%.

Dyskusja

W opisanym w pracy przypadku u ciężarnej, po wystąpieniu epizodu zakrzepicy, zastosowano leczenie, początkowo w fazie ostrej heparyną niefrakcjonowaną, a następnie do końca ciąży - heparyną drobnocząsteczkową. W przebiegu ciąży podawano preparat antytrombiny w czasie czynnego procesu zakrzepowego (3 podania, łącznie 4500 jednostek).

U opisywanej pacjentki prawdopodobną przyczyną niedoboru antytrombiny była zakrzepica naczyń kończyny dolnej lewej, która wystąpiła na początku ciąży. Nie zaobserwowano natomiast obecności u ciężarnej chorób wątroby, chorób nerek z nadmierną utratą białka z moczem, które to powikłania również mogą być czynnikami sprawczymi nabytego niedoboru antytrombiny. Wykluczono również trombofilie nabytą i najczęściej występujące trombofilie wrodzone jako przyczyny wystąpienia ŻChZZ w przebiegu ciąży u opisywanej pacjentki. Ze względu na dużą liczbę mutacji warunkujących wystąpienie niedoboru AT nie przeprowadzono badań genetycznych w kierunku wrodzonego niedoboru AT u omawianej ciężarnej. Uważa się, że wrodzony niedobór antytrombiny uwarunkowany jest wystąpieniem ponad 100 różnych mutacji, przy czym nie do końca pewne jest, która z nich występuje najczęściej (najczęściej wskazuje się następujące mutacje w genie AT: P439T, T98I, A404T, T9833A).

Wątpliwość jednak budzi rozpoznanie u pacjentki niedoboru antytrombiny. Badanie stężenia i aktywności antytrombiny zleca się w przypadku podejrzenia jej niedoboru lub gdy pacjent nie reaguje na dawki terapeutyczne heparyny. Wynika to z faktu, że niedobór AT może manifestować się jako oporność na heparynę, ponieważ działanie przeciwkrzepliwe heparyny zależy właśnie od obecności antytrombiny. Zwraca uwagę również fakt, że u chorych długotrwale leczonych heparyną stężenie antytrombiny spada, co paradoksalnie może sprzyjać rozwojowi zakrzepicy. Ponadto badanie aktywności AT powinno się wykonywać po zakończeniu leczenia przeciwzakrzepowego – zakrzepica sama w sobie bowiem jest czynnikiem mogącym wywołać przejściowy spadek stężenia tej glikoproteiny. Przy czym ogólnie przyjętymi wskazaniami do podawania preparatów AT są wrodzony niedobór AT oraz oporność na heparynę.

Podstawą rozpoznania oporności na heparynę jest potrzeba podawania >35000 j.m. heparyny/dobę w celu osiągnięcia terapeutycznej wartości APTT. Dotyczy to 25% osób leczonych z powodu ŻChZZ [4]. Oporność ta może mieć dwojaki charakter – kliniczny, gdy pomimo utrzymywania zamierzonego poziomu APTT dochodzi do nawrotów zakrzepicy (nowotwory, nadpłytkowość, krążący antykoagulant toczniowy) oraz częstsza laboratoryjna postać – gdy mimo stosowania odpowiednich dawek heparyny, APTT nie ulega zmianie (błędy w podawaniu heparyny, spadek poziomu antytrombiny, wzrost poziomu czynnika VIII krzepnięcia i fibrynogenu – jak ma to miejsce w przebiegu ciąży, obecność przeciwciał przeciw heparynie, jednoczesne podawanie nitrogliceryny we wlewie dożylnym). W ciąży, ze względu na szereg zmian fizjologicznych związanych z tym stanem, spada wrażliwość na leki przeciwkrzepliwe, stąd wynika konieczność

ciągłego monitorowania pacjentki z zakrzepicą i nieustannej weryfikacji leczenia. Istotne jest, że w związku z przyrostem masy ciała w ciąży zmienia się objętość dystrybucji dla heparyny drobnocząsteczkowej, co wymusza potrzebę zmiany dawki. Dawkę tę można zmieniać proporcjonalnie do przyrostu masy ciała (zgodnie z podanym przez producenta leku przeliczeniem dawki na masę ciała).

Drugi, aczkolwiek mało dostępny, sposób ustalenia odpowiedniej dawki polega na oznaczeniu raz w tygodniu, w 4 godziny po porannym wstrzyknięciu heparyny drobnocząsteczkowej aktywności anti-Xa w osoczu i stosowaniu takiej dawki leku, aby aktywność anti-Xa utrzymywała się w granicach 0,5-1,2j./ml. Wrażliwość na heparynę spada, gdy masa ciała przekracza 100kg. Jednakże w ciąży trzeba mieć na uwadze fakt, że pomiar APPT nie jest do końca wiarygodnym wykładnikiem działania heparyny – APTT może być prawidłowy przy dużym stężeniu heparyny we krwi, co może fałszywie sugerować brak zamierzonego efektu terapeutycznego. Jednak zaniżone wyniki APTT są spowodowane wzrostem stężenia w ciąży czynnika VIII i fibrynogenu [3].

Ponadto przydatność oznaczeń aktywności anti-Xa wynika z jeszcze innego faktu. Im większa masa cząsteczkowa heparyny, tym szybciej jest ona usuwana z krążenia, w organizmie są gromadzone cząsteczki o mniejszej masie, które cechuje mniejsza aktywność antytrombinowa w porównaniu z aktywnością anti-Xa. Ilość kumulowanych w ustroju cząsteczek mierzy się oznaczając aktywność anti-Xa, natomiast ich wpływ na APTT nie ma większego znaczenia [4].

Według Fox i wsp. wszystkie kobiety ciężarne, którym podaje się heparynę drobnocząsteczkową powinny być monitorowane pod względem aktywności anti-Xa [5].

W leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u ciężarnej konieczne jest wzięcie pod uwagę kilku aspektów. Należy rozważyć czy objawy i wyniki badań z pewnością wskazują na rozpoznanie żyłnej choroby zakrzepowo – zatorowej. Ponadto ocena ryzyka wystąpienia najgroźniejszych powikłań, jakim jest zator tętnicy płucnej czy też nawrót choroby powinna uwzględniać istnienie dodatkowych czynników ryzyka, np. znacznego stopnia otyłości, wymogu leżenia w łóżku, palenia papierosów, stosowania terapii hormonalnej przed ciążą. W związku z tym należy traktować każdą ciężarną indywidualnie. W prezentowanym przypadku czynnikiem ryzyka była otyłość ciężarnej.

Zgodnie z wytycznymi *American College of Chest Physicians* (2008) do leczenia zakrzepicy żył głębokich u ciężarnych należy zastosować heparynę niefrakcjonowaną lub heparynę drobnocząsteczkową we wstrzyknięciach podskórnych przez cały okres trwania ciąży, a następnie w położu kontynuować leczenie doustnymi antykoagulantami przez 6 tygodni (minimalny czas trwania całej terapii – 6 miesięcy) [6]. Ginsberg i wsp. do wtórnej profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo – zatorowej u ciężarnych zalecają heparynę drobnocząsteczkową raz dziennie w dawce o połowę mniejszej od dawki terapeutycznej. Natomiast po porodzie – doustny antykoagulant przez 6 tygodni [3].

Natomiast w przypadku udokumentowanej wrodzonej trombofilii, jak na przykład wrodzony niedobór antytrombiny, leczenie musi przebiegać w bardziej zindywidualizowany sposób. Poniżej przytoczone prace ukazują różnorodny sposób postępowania w takich sytuacjach. (Tabela I).

Tabela I. Sposoby postępowania u ciężarnych z wrodzonym niedoborem antytrombiny III.

Autor	Zastosowane leczenie
Yamada i wsp. [7]	1. infuzje antytrombiny III 2. kwas acetylosalicylowy + heparyna drobnocząsteczkowa
Leal – Tijerin i wsp. [8]	1. siarczan protaminy 3 godziny przed porodem (znielowanie działania heparyny u pacjentki nieregularnie pobierającej leki przeciwkrzepliwe) 2. wznowione podanie heparyny 8 godzin po porodzie
De Stefano i wsp. [9]	1. doustne antykoagulanty (16-18 do 36-37 tc) 2. heparyna drobnocząsteczkowa (przed 16-18 tc oraz po 36-37 tc) 3. pojedyncza infuzja antytrombiny w okresie okołoporodowym
Hidaka i wsp. [10]	1. heparyna drobnocząsteczkowa 2. infuzje antytrombiny III 3. umieszczenie filtru w żyłę głównej dolnej

Wnioski

Zasadność wdrażania rutynowego oznaczania i uzupełniania niedoboru antytrombiny u wszystkich ciężarnych z zakrzepicą nadal pozostaje problemem dyskusyjnym, to postępowanie wydaje się bardziej właściwe u pacjentek z trombofilią uwarunkowaną wrodzonym niedoborem antytrombiny.

Rutynowe oznaczanie i uzupełnianie niedoboru antytrombiny w zakrzepicy u ciężarnych może być pomocne u ciężarnych otyłych, u których trudno jest ustalić terapeutyczną dawkę heparyny.

Konieczne wydaje się ustalenie schematów terapii przeciwzakrzepowej u ciężarnych z nabytym niedoborem antytrombiny.

Praca finansowana ze środków pieniężnych grantu N 407 048 32/2054.

Piśmiennictwo

- Obrzut B, Obrzut M, Naróg M, [i wsp.]. Diagnostyka i leczenie zakrzepicy żył głębokich u ciężarnych. *Gin Prakt.* 2005, 84, 16-21.
- Patnaik M, Haddad T, Morton C. Pregnancy and thrombophilia; *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2007, 5, 753-765.
- Ginsberg J, Greer I, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest.* 2001, 119, Suppl 1, 122-131.
- The Sixth (2000) ACCP guidelines for antithrombotic therapy for prevention and treatment of thrombosis. *Chest.* 2001, 119, Suppl 1, 1S-2S.
- Fox N, Laughon S, Bender S, [et al.]. Anti-factor Xa plasma levels in pregnant women receiving low molecular weight heparin thromboprophylaxis. *Obstet Gynecol.* 2008, 112, 884-889.
- 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, Suppl 6, 844S-886S.
- Yamada T, Yamada H, Morikawa M, [et al.]. Management of pregnancy with congenital antithrombin III deficiency: two case reports and a review of the literature. *J Obstet Gynaecol Res.* 2001, 27, 189-197.
- Leal-Tijerina G, Alvarado-Barrientos M, Soss-Gillaumin A. Hereditary antithrombin III deficiency. Report of an obstetric case and review of the literature. *Ginecol Obstet Mex.* 1996, 64, 177-183. Spanish.
- De Stefano V, Leone G, De Carolis S, [et al.]. Management of pregnancy in women with antithrombin III congenital defect: report of four cases. *Thromb Haemost.* 1988, 59, 193-196.
- Hidaka N, Hachisuga M, Tsukimori K, [et al.]. Intrapartum placement of an inferior vena cava filter for a woman with hereditary antithrombin III deficiency: its role in prevention of fatal pulmonary embolism. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008, 34, 95-99.
- Uszyński M, Uszyński W, Sztenc S. Obstetric aspects of hereditary thrombophilias: epidemiology, complications and prophylaxis. *Ginekol Pol.* 2003, 74, 398-411. Polish.