

P R A C E K A Z U I S T Y C Z N E
położnictwo

Dylematy diagnostyczne i terapeutyczne u ciężarnej z zatorowością płucną

Diagnostic and therapeutic dilemmas in pregnant woman with pulmonary embolism

Michał Kacprzak¹, Marlena Berner-Trąbska², Urszula Kowalska-Koprek², Marzenna Zielińska¹

¹ Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej,

² Klinika Patologii Ciąży

Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

Streszczenie

Stan nadkrzepliwości w okresie ciąży i połogu zwiększa ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo – zatorowej (ŻChZZ). Jedną z jej postaci - zatorowość płucna (ZP) należy do najczęstszych przyczyn zgonów ciężarnych i położnic w krajach rozwiniętych stanowiąc duży problem diagnostyczno-terapeutyczny. Trudności może sprawiać samo rozpoznanie ZP, ze względu na nieswoistość objawów bądź ich brak, badania diagnostyczne narażają płód na promieniowanie jonizujące, a stosowane leczenie grozi ciężarnej powikłaniami krwotocznymi.

Poniżej przedstawiliśmy opis przypadku – ciężarnej pacjentki z zatorowością płucną wysokiego ryzyka zgonu.

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

Abstract

Hypercoagulable state during pregnancy and puerperium is associated with an increased risk of venous thrombo-embolic disease. Pulmonary embolism (PE) is the leading cause of maternal death in the developed world.

Clinical assessment of PE may be difficult due to nonspecific signs and symptoms, especially in pregnant women. Diagnostic procedures using ionizing radiation may be harmful for the fetus while aggressive anticoagulation may expose the mother to bleeding complications

The aim of this paper was to present a case of a 27-year-old pregnant woman with high-risk PE.

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

Adres do korespondencji:

Michał Kacprzak

Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

91-425 Łódź, ul. Sterlinga 1/3

tel./fax: +48 42 66 44 364

e-mail: michal.kacprzak@umed.lodz.pl

Otrzymano: **09.05.2012**

Zaakceptowano do druku: **11.06.2012**

Wprowadzenie

Rozpoznawane są dwie postacie kliniczne zylnej choroby zakrzepowo – zatorowej (ŻChZZ): zakrzepica żył głębokich (ZŻG) i zatorowość płucna (ZP). Obie mają te same czynniki predysponujące, co więcej ta druga jest najczęściej konsekwencją pierwszej, stąd z reguły są rozpatrywane jako całość.

Stan nadkrzepliwości w okresie ciąży i porodu zwiększa ryzyko wystąpienia ŻChZZ. ZŻG kończyn dolnych rozwija się u ciężarnych od 7 do 10 razy częściej niż w dobranej wiekiem populacji pozostałych kobiet, z kolei ZP należy do najczęstszych przyczyn zgonów ciężarnych i położnic w krajach rozwiniętych.

Rozpoznanie ŻChZZ sprawia nieraz trudności ze względu na nieswoistość objawów bądź ich brak. Tym trudniejsze jest ono u kobiet w ciąży. Obrzęki kończyn dolnych i łatwa męczliwość są często wiązane ze stanem odmiennym i nie zawsze skłaniają lekarzy do dalszej diagnostyki, tym bardziej że może ona oznaczać ekspozycję płodu na promieniowanie jonizujące.

Postawienie rozpoznania ZŻG czy też ZP u ciężarnej nie kończy dylematów lekarza prowadzącego. Kolejne pojawiają się przy wyborze leczenia. I tak np. ZP wysokiego ryzyka wiąże się z ciężarem decyzji o włączeniu lub nie leczenia fibrynolitycznego, trudności może sprawiać przeprowadzenie chorej przez okres rozwiązania i porodu.

Przedstawiona poniżej historia choroby jest przykładem tych wątpliwości.

Opis przypadku

27-letnia pacjentka w 27. tygodniu pierwszej ciąży, z tygodniowym wywiadem osłabienia, duszności (do spoczynkowych włącznie) i bólów w klatce piersiowej, została przeniesiona do Kliniki z oddziału perinatologicznego z powodu podejrzenia ZP.

W dniu przyjęcia wystąpił u chorej gwałtowny ból w klatce piersiowej z dusznością, zasłabnięciem i spadkiem ciśnienia tętniczego do wartości 60/30mmHg. Chorej, jeszcze przed przeniesieniem, włączono leczenie heparyną niefrakcjonowaną (HNF).

Przy przyjęciu chora była w stanie ogólnym ciężkim, ze spoczynkową dusznością (pomimo tlenoterapii biernej) i bólami w klatce piersiowej, z silnymi nudnościami, tachykardią, ale już bez cech hipotonii (RR 100/60mmHg).

W wykonanym w trybie pilnym przyłożkowym badaniu echokardiograficznym (ECHO) uwidoczniło się znaczne powiększenie prawej komory (PK; 4,3–4,8cm) z jej dysfunkcją skur-

Tabela I. Wyniki badań laboratoryjnych (troponina, pro-BNP, RKZ) przy przyjęciu do szpitala oraz wyniki badań w kierunku trombofilii.

	Wynik badania	Zakres wartości referencyjnych
Troponina T hs	0,555 ng/ml	0 - 0,014
pro-BNP	196,60 pg/ml	0,00 - 125,00
pH	7,432	7,350 - 7,450
pCO₂	28,4 mmol/l	32,0 - 45,0
pO₂	73,3 mmol/l	75,0 - 100,0
HCO₃	18,5 mmol/l	21,0 - 25,0
BE(B)	-4,2 mmol/l	-2,0 - 2,0
Antytrombina III	62%	80 - 120
Białko C	195%	70 - 130
Białko S	30%	74 - 104

czową, poszerzenie pnia płucnego oraz typowe wcięcie fazy deceleracji dopplerowskiego spektrum przepływu przez zastawkę tętnicy płucnej. Obecna była również niedomykalność zastawki trójdzielnej I/II stopnia z cechami nadciśnienia płucnego (PASP 61mmHg). Asynergia kurczu ścian lewej komory (LK) była wynikiem jej uciśnięcia przez PK. W pniu płucnym ani w jamach serca nie zarejestrowano ech dodatkowych odpowiadających skrzeplinom.

W wykonanym przyłożkowo ultrasonograficznym teście uciskowym (*compression venous ultrasonography*, CUS) uwidoczniło się obecność skrzeplin w prawej żyły udowej. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono wysokie stężenia D-dimerów, troponin i peptydów natriuretycznych. W gazometrii krwi włosniczkowej wykazano hipoksemię i hipokapnię. (Tabela I).

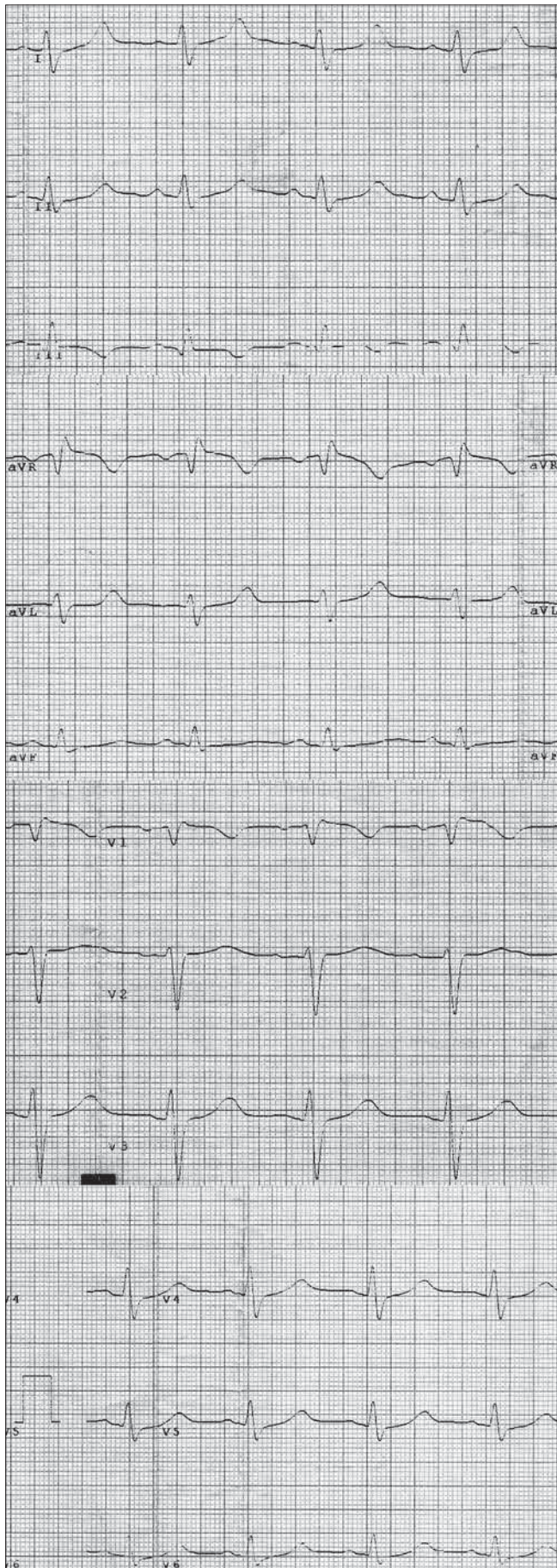
Elektrokardiogram wykazał rytm zatokowy, miarowy, o częstotliwości 115/’, niepełny blok prawej odnogi pęczka Hisa, zespół S₁Q_{III}T_{III} oraz ujemne załamki T w odprowadzeniu V1. (Ryc. 1).

Na podstawie wykonanych badań postawiono rozpoznanie ZP wysokiego ryzyka. Wobec całości obrazu klinicznego (ustąpienie hipotonii, ciąża) nie włączono leczenia trombolitycznego,

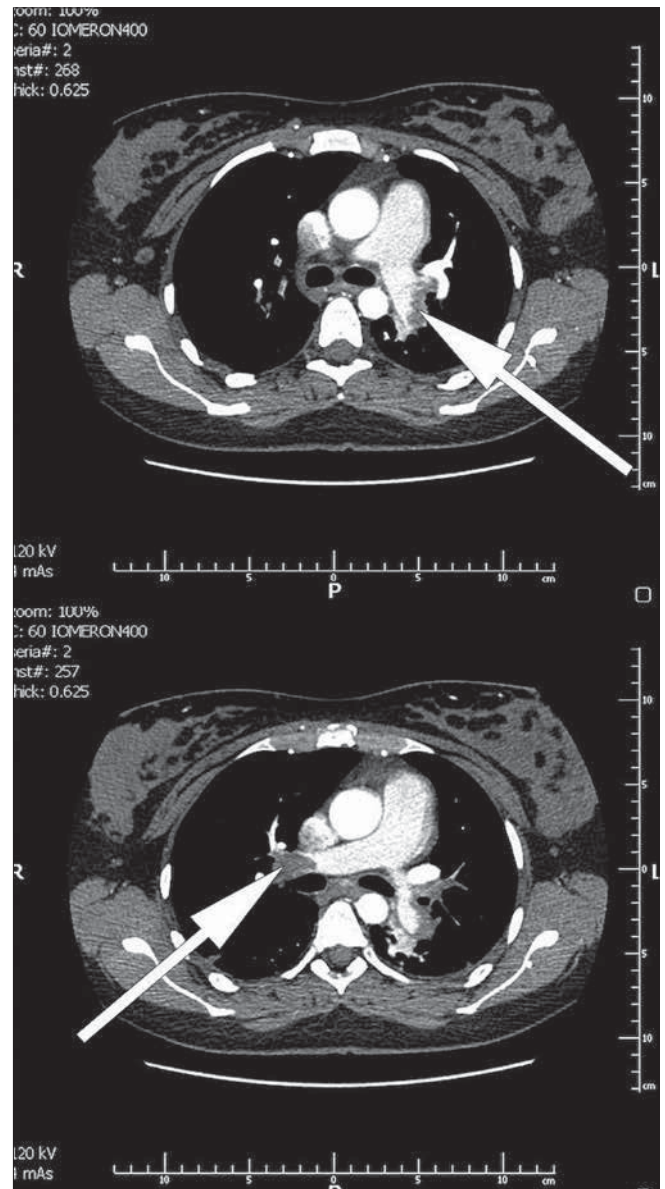
Tabela II. Stratyfikacja ryzyka wystąpienia wczesnego zgonu u chorych z ZP i zalecane opcje terapeutyczne – na podstawie [7] – zmienione.

		Ryzyko wystąpienia wczesnego zgonu w przebiegu ZP			
		Wysokie (>15%)	Niewysokie		
			Pośrednie (3-15%)		Niskie (<1%)
Wskaźniki ryzyka	Wstrząs lub utrzymująca się hipotonia	+	-		
	Dysfunkcja PK (echokardiografia, BNP)	+	+	+	-
	Uszkodzenie mięśnia serca (troponiny)	+	+	-	+
Zalecane leczenie		tromboliza, heparyna niefrakcjonowana	heparyny drobnocząsteczkowe		

Michał Kacprzak et al. Dylematy diagnostyczne i terapeutyczne u ciężarnej z zatorowością płucną.



Rycina 1. Elektrocardiogram spoczynkowy przy przyjęciu do szpitala.



Rycina 2. Angio-CT tętnic płucnych, faza z kontrastem. Strzałkami zaznaczono masywne skrzepliny w świetle obu tętnic płucnych.

natomiast kontynuowano leczenie HNF *iv*. W ciągu kolejnych kilkunastu godzin hospitalizacji uzyskano względną stabilizację stanu hemodynamicznego manifestującą się: zmniejszeniem duszności i bólów w klatce piersiowej, dalszym wzrostem ciśnienia tętniczego (do 120/80mmHg), ustąpieniem hipoksemii.

W kolejnych dniach hospitalizacji obserwowano dalszą poprawę stanu klinicznego chorej. Skuteczność stosowanej terapii potwierdziły kolejno wykonywane badania echokardiograficzne.

Ze względu na ryzyko związane z transportem do innego ośrodka, angio-CT klatki piersiowej wykonano w czwartej dobie hospitalizacji. W badaniu potwierdzono obraz masywnej ZP - obecne skrzepliny grubości ok. 15mm w dystalnych odcinkach obu tętnic płucnych, cechy rozległej zatorowości także w ich drobniejszych gałęziach. (Rycina 2).

W ultrasonograficznym badaniu dopplerowskim żył kończyn dolnych uwidoczniło się rozległe zmiany zakrzepowe w prawej kończynie dolnej.

Michał Kacprzak et al. Dylematy diagnostyczne i terapeutyczne u ciężarnej z zatorowością płucną.

W badaniach laboratoryjnych w kierunku trombofilii stwierdzono niskie wartości antytrombiny III i białka S. Pacjentka okazała się być heterozygotą ¹⁶⁹¹AG pod względem mutacji FV506 czynnika V (mutacja Leiden).

Po 14 dniach terapii HNF zmieniono na enoksaparynę w dawce terapeutycznej dostosowanej do masy ciała.

W 30. tygodniu ciąży chorą wypisano do domu z zaleceniem kontynuacji leczenia enoksaparyną. W 36. tygodniu ciąży, przyjęto ją do Kliniki Patologii Ciąży celem planowanego rozwiązania drogą cięcia cesarskiego.

W badaniu ginekologiczno-położniczym stwierdzono miękką macicę, wielkością odpowiadającą VIII miesiącowi ciąży, wody płodowe zachowane, część pochwową zachowaną, zamkniętą. W badaniu KTG stwierdzono normokardię płodową.

Po wstrzymaniu podawania enoksaparyny na 24 godziny przed planowanym porodem, wykonano bez powikłań cięcie cesarskie. Urodzono płód żywy, donoszony płci męskiej (SŻ 3400 g, 54 cm, Apgar 10) w stanie ogólnym dobrym. Po 12 godzinach od zabiegu operacyjnego ponownie włączono enoksaparynę w dawce terapeutycznej.

Kilka dni po porodzie u chorej przeprowadzono ponowną ocenę stanu hemodynamicznego. W badaniu echokardiograficznym uwidoczniło prawidłową funkcję skurczową nieco powiększonej prawej komory (2,7cm). Kurczliwość ścian LK była prawidłowa (frakcja wyrzutowa LK – EF - 70%). W kontrolnym badaniu ultrasonograficznym żył kończyn dolnych, po stronie prawej uwidoczniło ograniczone zmiany pozakrzepowe w dystalnej części układu, bez cech aktywnego procesu. Opisywane uprzednio skrzepliny uległy organizacji i rekanalizacji.

Pacjentce włączono leczenie doustnym antykoagulantem pod kontrolą INR (docelowa wartość 2,0-3,0). Chorą skierowano do dalszej opieki w poradni kardiologicznej i hematologicznej.

Dyskusja

Przyjmuje się, że do ZP dochodzi z częstością od 0,3 do 1 na 1000 porodów. Okresem najwyższego ryzyka ZP są pierwsze dni połogu, szczególnie po porodzie drogą cięcia cesarskiego.

Za najważniejsze czynniki ryzyka ZP w okresie ciąży i połogu uznaje się przebyty epizod idiopatycznej ŻChZZ (zarówno ZP jak i ŻŻG) oraz trombofilie, w szczególności homozygotyczne postaci mutacji Leiden czynnika V oraz mutacji genu G20210A protrombiny (odpowiednio 34- i 26-krotny wzrost ryzyka). Mniej istotnymi czynnikami ryzyka są: wywiad rodzinny w kierunku ŻChZZ, wiek powyżej 35rż, otyłość (BMI >30kg/m²), palenie papierosów, a także ciąża wielopłodowa i unieruchomienie [1, 2].

Dylematy diagnostyczne

ZP pojawia się z reguły w 3–7 dni od początku ŻŻG, jeżeli jest nią poprzedzona. Jej przebieg może być dramatyczny. Choroba w 7-10% kończy się zgonem, przy czym w większości przypadków śmiertelnych (90%) pozostaje klinicznie nierozpoznana a więc nieleczona. Z kolei zbyt pochopne rozpoznanie ZP, nieumiejętne oszacowanie ryzyka ZP mogą skutkować niepotrzebnym narażeniem pacjentki na groźne powikłania krwotoczne będące następstwem włączonego leczenia. Stąd tak niezmiernie ważne jest postawienie prawidłowej diagnozy.

Objawy kliniczne ZP u kobiet ciężarnych są takie same jak w populacji generalnej. Jednak duszność i obrzęki kończyn dolnych związane z fizjologicznymi zmianami hemodynamicznymi

w przebiegu ciąży jak i powiększającą się macicą, często zgłaszane przez kobiety ciężarne, mogą uśpić czujność lekarza [3]. Również skale prawdopodobieństwa klinicznego ZP, takie jak zmodyfikowana skala genewska czy skala Wellsa, nie będą pomocne, gdyż pacjentki ciężarne były wyłączone z badanych populacji. Objawy ZP, które wystąpiły u przedstawianej chorej, były typowe, natomiast ŻŻG przebiegła bezobjawowo.

W celu postawienia prawidłowego rozpoznania lekarz, oprócz oceny klinicznej, powinien korzystać z dodatkowych badań diagnostycznych. Aktualne rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) zalecają wykonanie oznaczenia D-dimerów i ultrasonograficznego testu uciskowego u wszystkich ciężarnych z podejrzeniem ŻChZZ (wskazanie klasy 1/C) [2].

Oznaczenie D-dimerów

W populacji ogólnej, oznaczenie D-dimerów za pomocą wysokoczułych testów jest pierwszym badaniem służącym wykluczeniu ZP u chorych z niskim bądź pośrednim prawdopodobieństwem klinicznym choroby. Prawidłowe stężenie D-dimerów pozwala u tych chorych odstąpić od postawionego podejrzenia. Należy jednak pamiętać, że podwyższone stężenie D-dimerów nie jest jednoznaczne z rozpoznaniem ŻChZZ, gdyż może ono pojawiać się w wielu innych jednostkach chorobowych (nowotwory, infekcje, stan zapalny, tętniaki).

U kobiet ciężarnych poziomy D-dimerów stopniowo wzrastają w trakcie trwania ciąży, a następnie zmniejszają się w trakcie połogu. Brak jest uznanych wartości odcięcia stężenia D-dimerów dla wykluczenia ŻChZZ. Istnieją również doniesienia o fałszywie ujemnych oznaczeniach D-dimerów u pacjentek ciężarnych z potwierdzoną tomograficznie ZP [4]. Dlatego też większość autorów jak i aktualne wytyczne uznają, iż ujemny wynik oznaczenia D-dimerów może wykluczyć ŻChZZ jedynie w przypadku ujemnego wyniku CUS.

Badania obrazowe

Ultrasonograficzny test uciskowy

CUS jest prostą i nieinwazyjną metodą przydatną w diagnostyce proksymalnej ŻŻG. W przypadku podejrzenia ZP u ciężarnych, uwidocznienie niepełnej kompresji żył w pachwinie bądź w dole podkolanowym, w połączeniu z dodatnim oznaczeniem D-dimerów jest wystarczającą przesłanką do potwierdzenia ŻChZZ [5].

Tomografia komputerowa (CT) i scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna

Choć badania obrazowe z użyciem promieniowania jonizującego są względnie przeciwwskazane w ciąży, ich wykonanie w sytuacji zagrożenia życia matki jest w pełni uzasadnione. W przypadku angiografii CT jak i scyntygrafii perfuzyjnej płuc, dawki pochłonięte przez płód są wielokrotnie niższe od poziomu uznawanego za bezpieczny dla płodu (0,1Gy).

Wielorządowa angiografia CT umożliwia ocenę tętnic płucnych co najmniej do poziomu tętnic segmentalnych. Jej wykonanie wiąże się z mniejszym narażeniem płodu na promieniowanie jonizujące w porównaniu do scyntygrafii perfuzyjnej, kosztem większego narażenia na promieniowanie tkanek sutka ciężarnej. Ponadto – pozwala na zobrazowanie innych, potencjalnie zagrażających życiu stanów takich jak ostre rozwarstwienie aorty i postawienie alternatywnego rozpoznania [3, 6].

Michał Kacprzak et al. Dylematy diagnostyczne i terapeutyczne u ciężarnej z zatorowością płucną.

Echokardiografia (ECHO)

Powiększenie PK i jej przeciążenie ciśnieniowe występuje u co najmniej 25% chorych z ZP i towarzyszy ZP wysokiego i pośredniego ryzyka. Objaw ten nie jest niestety patognomiczny dla ZP i może występować w przebiegu różnych chorób serca lub płuc.

ECHO jest niezwykle pomocne u chorych z podejrzeniem ZP niestabilnych hemodynamicznie czyli będących we wstrząsie lub z hipotonią. Brak cech przeciążenia PK pozwala wykluczyć ZP jako przyczynę destabilizacji hemodynamicznej i odwrotnie, ich obecność potwierdza rozpoznanie i usprawiedliwia wdrożenie leczenia fibrynolitycznego. U chorych z podejrzeniem ZP stabilnych hemodynamicznie ECHO ma mniejszą wartość i z tego powodu nie jest zalecane w algorytmie diagnostycznym.

ECHO odegrało istotną rolę u opisywanej chorej. Obraz echokardiograficzny w połączeniu z wywiadem, objawami przedmiotowymi, wynikami badań laboratoryjnych i testu CUS pozwolił na postawienie z wysokim prawdopodobieństwem rozpoznania ZP wysokiego ryzyka. Było to niezmiernie ważne, ze względu na brak możliwości wykonania w szpitalu angiografii CT i wobec stanu ogólnego chorej uniemożliwiającego transport do innego ośrodka. Taką strategię diagnostyczną w przypadku ZP wysokiego ryzyka i braku natychmiastowej dostępności CT zalecają również rekomendacje ESC.

Dylematy terapeutyczne

Zgodnie z wytycznymi, chorzy z ZP z towarzyszącym wstrząsem kardiogenym lub utrzymującą się, a więc trwającą dłużej niż 15 minut, hipotonią znajdują się w grupie chorych wysokiego ryzyka zgonu. (Tabela II). Takim pacjentom zaleca się podanie leczenia trombolitycznego. U chorych, którzy odzyskują stabilne ciśnienie krwi, oceny ryzyka należy dokonać indywidualnie. U opisywanej chorej hipotonia była przemijająca, chociaż trudno było określić czas jej trwania. Ciężki stan ogólny nakłaniał do decyzji rozpoczęcia fibrynolizy, z kolei opory budził fakt, że chora była w ciąży.

Leczenie trombolityczne ZP u ciężarnych niesie wiele obaw. Choć zarówno streptokinaza jak i alteplaza, w stosowanych dawkach nie przenikają przez łożysko, tradycyjnie ciąża lub pierwszy tydzień połogu stanowią względne przeciwwskazanie do podania trombolizy. Szczególnie istotne w tej grupie pacjentek są zagrażające powikłania krwotoczne.

W literaturze znaleźć można opisy przypadków i przeglądy piśmiennictwa dotyczące podawania leków trombolitycznych u ciężarnych z różnych zarejestrowanych wskazań - najczęściej ZZG, rzadziej ZP, zakrzepicy sztucznej zastawki czy zawału serca. Najczęściej stosowanym lekiem była streptokinaza. Leczenie to w 90% okazywało się skuteczne, ale w około 3-8% przypadków obserwowano powikłania krwotoczne, głównie z dróg rodnych. Do utraty ciąży bądź śmierci płodu dochodziło stosunkowo rzadko (od 1,7 do 5,8%), a część tych zdarzeń nie miała bezpośredniego związku ze stosowaną trombolizą [8, 9]. Stosowanie alteplazy u ciężarnych wiązało się z podobną częstością powikłań krwotocznych jak w grupie pozostałych chorych (ok. 11%). Obserwowano wysoki odsetek śmierci płodów (23%), jednak jedynie w 8% ciąży miało to związek ze stosowanym leczeniem trombolitycznym [10].

Jeżeli analizę wyników leczenia trombolitycznego u ciężarnych ograniczy się jedynie do ZP to są one znacznie mniej

pomyślne. Powikłania krwotoczne były rejestrowane u 30% ciężarnych. U 38% chorych obserwowano porody przedwczesne, natomiast śmiertelność płodów wynosiła 15%. Tak duża ilość powikłań związana była prawdopodobnie w dużej części z hipoksemią i niestabilnością hemodynamiczną wklajającą masywną ZP, a nie z samym leczeniem trombolitycznym [11].

U opisywanej chorej, wobec ustąpienia hipotonii odstąpiono ostatecznie od leczenia fibrynolitycznego. Kontynuowano leczenie HNF włączoną w okresie hipotonii. HNF, zgodnie z rekomendacjami ESC, jest preferowana we wstępnej antykoagulacji u chorych z ZP wysokiego ryzyka.

Okres okołoporodowy i połogu

Zgodnie z wytycznymi, w okresie okołoporodowym zaleca się zamianę heparyny drobnocząsteczkowej na HNF na przynajmniej 36 godzin przed planowanym porodem. Wlew heparyny należy wstrzymać na 4-6 godzin przed porodem, a następnie ponownie włączyć po 6 godzinach od zakończenia porodu drogami natury, a po 12 godzinach od zakończenia cięcia cesarskiego.

W kolejnych dobach należy włączyć leczenie doustnym antykoagulantem i kontynuować jego stosowanie przez co najmniej 3 miesiące. Leki te nie przenikają do kobiecego mleka i mogą być stosowane u kobiet karmiących [2, 12].

Podsumowanie

Wystąpienie ZP u kobiety ciężarnej wiąże się z koniecznością podejmowania pilnych i trudnych decyzji. Dokładna ocena ryzyka zgonu i stanu pacjentki ułatwia lekarzowi podjęcie odpowiednich działań w zakresie diagnostyki i leczenia.

Piśmiennictwo

1. Bourjeily G, Paidas M, Khalil H, [et al.]. Pulmonary embolism in pregnancy. *Lancet*. 2010, 375, 500-512.
2. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, [et al.]. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011, 32, 3147-3197.
3. Durán-Mendicuti A, Sodickson A. Imaging evaluation of the pregnant patient with suspected pulmonary embolism. *Int J Obstet Anesth*. 2011, 20, 51-59.
4. To M, Hunt B, Nelson-Piercy C. A negative D-dimer does not exclude venous thromboembolism (VTE) in pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2008, 28, 222-223.
5. Nijkeuter M, Ginsberg J, Huisman M. Diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2006, 4, 496-500.
6. Brown H, Hiett A. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: diagnosis, complications, and management. *Clin Obstet Gynaecol*. 2010, 53, 345-359.
7. 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.
8. Turrentine M, Braems G, Ramirez M. Use of thrombolytics for the treatment of thromboembolic disease during pregnancy. *Obstet Gynaecol Surv*. 1995, 50, 534-541.
9. Ahearn G, Hadjiladis D, Govert J, Tapsan V. Massive pulmonary embolism during pregnancy successfully treated with recombinant tissue plasminogen activator: a case report and review of treatment options. *Arch Intern Med*. 2002, 162, 1221-1227.
10. Leonhardt G, Gaul C, Nietsch H, [et al.]. Thrombolytic therapy in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis*. 2006, 21, 271-276.
11. te Raa G, Ribbert L, Snijder R, Biesman D. Treatment options in massive pulmonary embolism during pregnancy; a case-report and review of literature. *Thromb Res*. 2009, 124, 1-5.
12. Kostrubiec M, Niewęgłowska N, Pruszczyk P. Diagnostyka i leczenie zatorowości płucnej w ciąży. *Ginekol Pol*. 2010, 81, 283-286.