

## Diagnostyka i leczenie zatorowości płucnej w okresie ciąży w aspekcie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Diagnosis and treatment of pulmonary embolism in pregnancy, as a part of venous thromboembolism

Justyna Jarnot<sup>1</sup>, Andrzej Madej<sup>2,3</sup>, Ilona Kuczerawy<sup>1</sup>, Magdalena Franc<sup>1</sup>

### STRESZCZENIE

Zatorowość płucna (ZP) jest częstą przyczyną zgonów kobiet w okresie ciąży i porodu. W związku z fizjologicznymi zmianami u kobiet ciężarnych wzrasta ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych. Diagnostyka ZP w tym okresie jest trudna ze względu na niespecyficzne objawy i fizjologiczny wzrost stężenia D-dimerów. W diagnostyce stosuje się badanie ultrasonograficzne układu żyłnego oraz badania wykorzystujące promieniowanie jonizujące, jak tomografia komputerowa i scyntygrafia. Obrazowanie jest bezpieczne dla płodu i powinno być stosowane u pacjentek z niespecyficznymi objawami, mogącymi sugerować ZP. Podstawowe miejsce w leczeniu ZP mają heparyny drobnocząsteczkowe (*low molecular weight heparins* – LMWH).

### SŁOWA KLUCZOWE

zatorowość płucna, ciąża, poród, diagnostyka, leczenie

### ABSTRACT

Pulmonary embolism is a common cause of death among pregnant woman. Physiological changes during pregnancy lead to a higher risk of thromboembolism development. Pulmonary embolism diagnostics is difficult because of its non-specific symptoms and physiological elevated D-dimers concentration. In most cases, venous ultrasonography and examinations with the use of ionized radiation – computer tomography or scintigraphy are usually applied. Imaging is safe and should be performed on all women presenting non-specific chest symptoms during pregnancy. In the treatment of pulmonary embolism, low molecular weight heparins (LMWH) are used.

### KEY WORDS

pulmonary embolism, pregnancy, delivery, diagnosis, treatment

<sup>1</sup>Studium Doktoranckie Wydziału Lekarskiego w Katowicach oraz <sup>2</sup>Zakład Profilaktyki Chorób Kobięcych i Seksuologii Katedry Zdrowia Kobiety Wydziału Nauk o Zdrowiu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach <sup>3</sup>Oddział Chorób Wewnętrznych z Pododdziałem Diagnostyki Kardiologicznej Szpitala Zakonu Bonifratrów w Katowicach

### ADRES DO KORESPONDENCJI:

Lek. Justyna Jarnot  
Studium Doktoranckie Wydziału Lekarskiego w Katowicach  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach  
ul. Medyków 12  
40-752 Katowice  
tel. 888 825 344  
e-mail: justynajarnot@op.pl

Ann. Acad. Med. Siles. 2013, 67, 3, 194–200  
Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
eISSN 1734-025X

## WSTĘP

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ), na którą składają się zakrzepica żył głębokich (ZŻG) oraz zatorowość płucna (ZP), występuje z częstością 0,76–1,72 na 1000 ciąż [1,3]. Często obie postaci współistnieją ze sobą, przy czym ZŻG kończyn dolnych często dotyczy odcinka proksymalnego, wiążąc się z większym ryzykiem ZP niż zakrzepica dystalna.

Około 20–25% przypadków ŻChZZ skutkuje zatorowością płucną, która prowadzi do poważnych następstw [2,3,4], pozostając główną przyczyną zgonów matek ciężarnych w krajach wysoko rozwiniętych. Szacuje się, że częstość zgonów spowodowanych ZP wynosi 1,1–1,5 na 100 000 porodów w Europie i Stanach Zjednoczonych [5,6].

W populacji kobiet ciężarnych zatorowość zdarza się 4–6 razy częściej niż u kobiet nieciężarnych w podobnym wieku [7]. Większość epizodów zatorowości występuje w położu. Nieleczona zatorowość charakteryzuje się znaczną śmiertelnością (18–30%) [8].

Można ją ograniczyć stosując profilaktykę u kobiet obciążonych zwiększonym ryzykiem ŻChZZ, a także wdrażając odpowiednią diagnostykę w razie wystąpienia objawów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości.

### Zaburzenia hemostazy u kobiet w ciąży

W czasie ciąży i położu w organizmie kobiety zachodzą zmiany, predysponujące do wystąpienia ŻChZZ. Należą do nich fizjologiczne zmiany w układzie krzepnięcia, narastający zastój żylny oraz okołoporodowe uszkodzenie naczyń żylnych miednicy.

U kobiet w ciąży następuje zachwianie równowagi między antykoagulantami a czynnikami zwiększającymi krzepliwość (hemostaza zostaje przesunięta w kierunku prozakrzepowym), co wynika ze wzrostu stężenia estrogenów wpływających na wzrost syntezy czynników prozakrzepowych: I, VII, VIII, IX, X, XII, czynnika von Willebranda, fibrynogenu, przy równoczesnym spadku stężenia naturalnego inhibitora krzepnięcia, jakim jest wolne białko S oraz antytrombiny III. Jednocześnie powstaje nabyta oporność na aktywowane białko C [9,10]. Fizjologiczne upośledzenie fibrynoлізу w okresie ciąży jest uwarunkowane m.in. wzrostem stężenia inhibitorów aktywatora plazminogenu 1 i 2 (PAI-1, PAI-2). U ciężarnych obserwuje się także wzmożoną aktywność hemostatyczną objawiającą się wzrostem wskaźników krzepnięcia, tj. D-dimerów oraz fragmentów protrombiny F1+2 [11]. Zastój żylny pojawia się już we wczesnej ciąży i wynika z wpływu progesteronu na ściany naczyń żylnych. W kolejnych tygodniach istotniejsze stają się mechaniczne czynniki zastój żylny, tj. utrudnienie powrotu żylnego w naczyniach miednicy mniejszej przez powiększającą się macicę. Aż 90% przypadków

ZŻG dotyczy lewej kończyny dolnej, co jest związane z nasileniem ucisku prawej tętnicy biodrowej na lewą żyłę biodrową w miejscu ich skrzyżowania [12]. Istotny jest również spadek prędkości przepływu krwi, szczególnie w żyłach udowych [13], o około 50% między 25 a 29 tygodniem ciąży [14].

### Czynniki ryzyka

Profilaktyka przeciwwzakrzepowa wymaga oceny czynników ryzyka zwłaszcza u kobiet w ciąży, bowiem ryzyko związane z podawaniem leków oraz samą chorobą jest u nich duże. Lista czynników jest bardzo szeroka – od istniejących przed ciążą, po pojawiające się dopiero w okresie ciąży i położu (tab. I) [15].

### Diagnostyka

Najczęstszymi objawami ZP są: duszność, ból w klatce piersiowej, zasłabnięcie, kaszel, krwiotłucie, ból i niesymetryczne obrzęki kończyn dolnych [16]. Jednocześnie należy pamiętać, że objawy te są u kobiet w ciąży częste i nie muszą być związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową.

Ocena stężenia D-dimerów w okresie ciąży ma ograniczoną wartość diagnostyczną. W ciąży fizjologicznej ich wartość rośnie szczególnie w II i III trymestrze. Trzeba jednak pamiętać, że prawidłowe stężenie D-dimerów w wysoce czułych testach pozwala z dużym prawdopodobieństwem wykluczyć ŻChZZ u pacjentek z niskim lub umiarkowanym ryzykiem ZP (wg zmodyfikowanej skali genewskiej, tab. II) [17]. Dodatni wynik oznaczenia D-dimerów u pacjentki z wysokim prawdopodobieństwem ZP zawsze wymaga kolejnych badań diagnostycznych.

Kolejnym etapem diagnostyki jest badanie ultrasonograficzne żył kończyn dolnych w celu ujawnienia źródła materiału zatorowego. Uwidocznienie zakrzepicy uzasadnia rozpoczęcie leczenia antykoagulacyjnego, bez konieczności wykonywania badań obrazowych klatki piersiowej i narażania płodu na promieniowanie jonizujące. Zgodnie z wynikami badań, materiał zatorowy można uwidocznić u 23–52% ciężarnych z potwierdzonym rozpoznaniem ZP [18].

W diagnostyce ZP zastosowanie znajduje nieinwazyjne i łatwo dostępne badanie echokardiograficzne. Pozwala ono wykluczyć inne niż ZP przyczyny wstrząsu lub hipotonii, np. rozwarstwienie aorty, zawał serca czy ostra tamponada. U około 25–50% pacjentów z potwierdzoną ZP badanie to wykazuje przeciążenie prawej komory (powiększenie prawej komory, zaburzenie proporcji między prawą a lewą komorą, podwyższone ciśnienie w prawej komorze, zmiana spektrum przepływu płucnego, objaw 60/60, objaw McConnella) będące pośrednią cechą zatorowości. Rzadziej stwierdza się obecność skrzepliny w tętnicy płucnej lub w jamach prawego serca [19].

**Tabela I.** Czynniki ryzyka żylnych chorób zatorowo-zakrzepowych w ciąży i porodu [31,32]  
**Table I.** Risk factors for venous thromboembolism in pregnancy and puerperium [31,32]

Czynniki niezwiązane z ciążą	Czynniki związane z ciążą, porodem i położeniem
<p><b>Przebyta ŻChZZ</b>                      Trombofilia wrodzona (niedobór antytrombiny, niedobór białka C, niedobór białka S, czynnik V Leiden, gen protrombiny G20210 A)                      Trombofilia nabyta (zespół antyfosfolipidowy)                      Wiek &gt; 35 lat                      Otyłość (BMI &gt; 30 kg/m<sup>2</sup>)                      Palenie tytoniu                      Liczne ciąże (&gt; 4)                      Krótkie odstępy między ciążami (&lt; 12 miesięcy)                      Stosowanie środków hormonalnych (doustne środki antykoncepcyjne (&gt; 5 lat)                      Duże żylaki                      Porażenie lub niedowład kończyn                      Sierpowatokrwinkowość                      Choroby zapalne (np. zapalenie jelit)                      Zespół nerczycowy                      Niewydolność serca                      Toczeń rumieniowaty                      Zaburzenia metabolizmu glukozy                      Choroby mieloproliferacyjne (np. trombocytoza, policytemia)                      Choroby nowotworowe, leczenie przeciwnowotworowe</p>	<p><b>zabiegi chirurgiczne w ciąży lub porodu</b>  <b>unieruchomienie &gt; 4 dni</b>                      zespół hiperstymulacji jajników                      odwodnienie (niepowściągliwe wymioty)                      długotrwałe podróże z unieruchomieniem &gt; 4 h                      poważne zakażenia w czasie ciąży np. odmiedniczkowe zapalenie nerek                      duży przyrost masy ciała (&gt; 12% masy ciała przed ciążą)                      ciąża mnoga                      techniki wspomaganego rozrodu                      duża utrata krwi (&gt; 500 ml), wymagająca transfuzji krwi                      przedłużający się poród                      poród przedwczesny                      stan przedrzucawkowy                      przedwczesne odklejanie łożyska                      poród zabiegowy (kleszczowy, próżnościąg)                      operacyjne ukończenie ciąży (zwłaszcza cięcie cesarskie w trybie nagłym)                      poporodowe zakażenia                      zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych</p>

**Tabela II.** Ocena prawdopodobieństwa zatorowości płucnej według zmodyfikowanej skali genewskiej  
**Table II.** Estimating risk of pulmonary embolism using Revised Geneva Score

Zmienna	Punkty
<b>Czynniki predysponujące:</b>	
wiek > 65 lat	+1
wcześniejsze ZŻG lub ZP	+3
operacja lub złamanie w ostatnim miesiącu	+2
aktywna choroba nowotworowa	+2
<b>Objawy:</b>	
jednostronna bolesność kończyny dolnej	+3
krwioplucie	+2
<b>Badanie kliniczne:</b>	
częstość serca 75–94/min	+3
≥ 95/min	+5
bolesność podczas ucisku żył głębokich kończyny dolnej i jednostronny obrzęk	+4
<b>Interpretacja – prawdopodobieństwo ZP</b>	
Niskie	0–3
Pośrednie	4–10
Wysokie	≥ 11

U chorych niestabilnych hemodynamicznie badanie echokardiograficzne odgrywa głównie rolę diagnostyczną. Stwierdzenie u nich prawidłowej morfologii i czynności prawej komory bez cech jej przeciążenia czyni rozpoznanie ZP mało prawdopodobnym, natomiast obecność cech przeciążenia prawej komory, gdy na pogłębienie diagnostyki metodą tomografii komputerowej czy scyntygrafii perfuzyjnej płuc brak czasu, może pomóc w szybkim rozpoznaniu ZP i bezzwłocznym włączeniu odpowiedniego leczenia. U pacjentów stabilnych hemodynamicznie badanie to pełni głównie

rolę prognostyczną, ze względu na to, że brak cech przerostu prawej komory może wystąpić u ponad połowy chorych z ZP.

Badania wykorzystujące promieniowanie jonizujące pozostawiają wiele wątpliwości odnośnie do bezpieczeństwa płodu. Wykazano jednak, że ilość promieniowania jonizującego w czasie badań diagnostycznych ZP jest znacznie niższa od dopuszczalnych dawek dla płodu, tj. 50 mGy (tab. III). W razie podejrzenia ZP bezpieczne jest wykonywanie u ciężarnej badań radiologicznych.

**Tabela III.** Dawka promieniowania przyjmowana podczas procedur diagnostycznych w kierunku zatorowości płucnej  
**Table III.** Radiation doses associated with diagnostics tests for pulmonary embolism

Test diagnostyczny	Dawka promieniowania pochłonięta przez płód (mGy)	Dawka promieniowania pochłonięta przez tkanki sutka(mGy)
RTG klatki piersiowej	< 0,01 [35]	0,01 [36]
Angio-tomografia		20–60 [20,37]
I trymestr	0,003–0,02 [36]	
II trymestr	0,0079–0,076 [36]	
III trymestr	0,051–0,13 [36]	
Scyntygrafia wentylacyjna	0,01–0,15 [35]	0,014 [36]
Scyntygrafia perfuzyjna	0,21–0,3 [35]	
Całkowita dozwolona dawka	50–100 [20]	

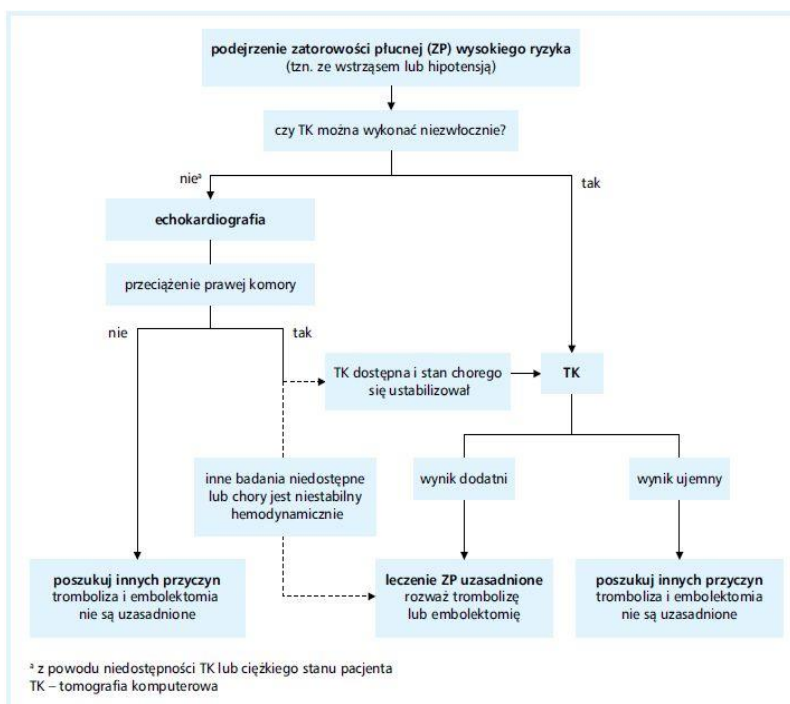
Badanie radiologiczne klatki piersiowej nie zapewni rozpoznania ZP, pomoże jedynie wykluczyć inne przyczyny bólu w klatce piersiowej i duszności. Zalecane jest wyłącznie jako badanie dodatkowe u pacjentów hemodynamicznie stabilnych.

Wysoką częstością jednoznacznych rozpoznań (75%) cechuje się scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna, jednak wykonuje się ją rzadko ze względu na duży odsetek wyników niediagnostycznych [17]. Scyntygrafia perfuzyjna jest korzystniejsza od tomografii komputerowej w odniesieniu do ekspozycji tkanek sutka na napromieniowanie [25].

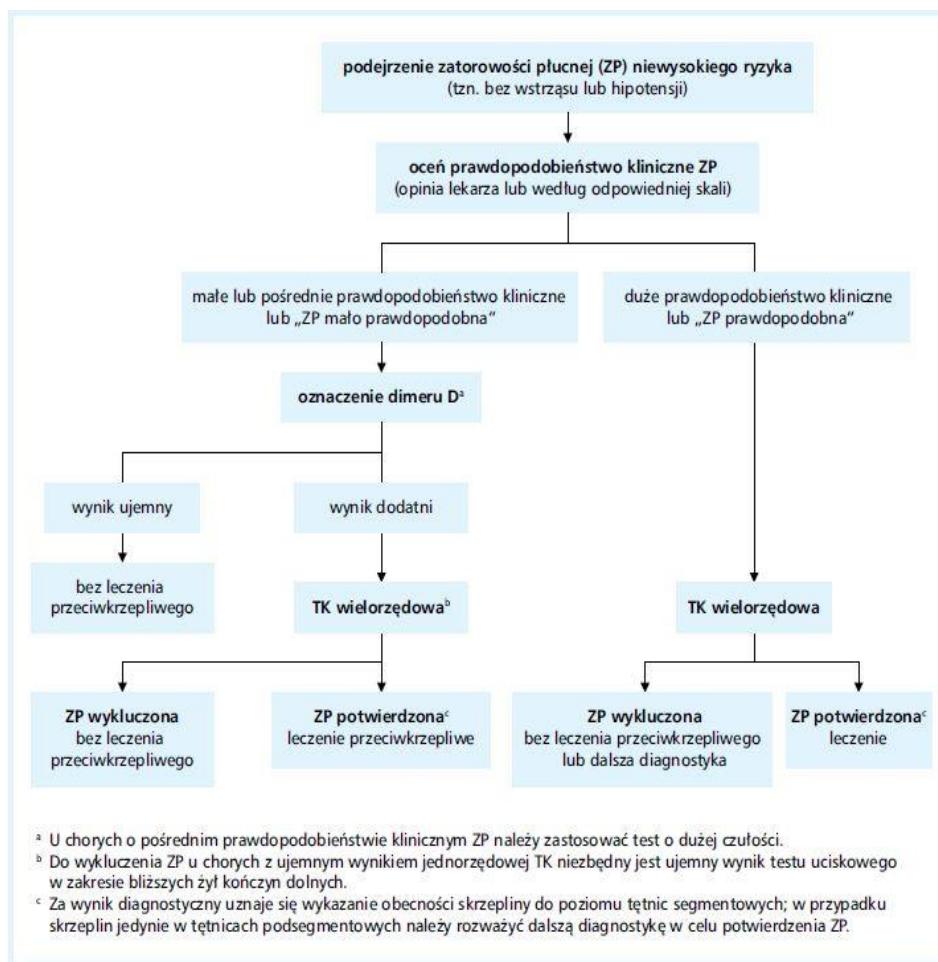
Najbardziej powszechną i przydatną w praktyce klinicznej metodą diagnostyczną jest angio-tomografia, w której dawka promieniowania dla płodu jest niższa

niż w scyntygrafii perfuzyjnej [24], ale znacznie wyższa jest dawka oddziaływania na gruczoł piersiowy [25]. W większości przypadków uwidocznienie skrępliny w rozgałęzieniach tętnicy płucnej do poziomu tętnic segmentowych za pomocą tomografii komputerowej potwierdza ZP [17].

Metodą diagnostyki ZP zarezerwowaną dla najcięższych przypadków jest wykonywana w nielicznych ośrodkach angiografia płucna – metoda wysoce czuła (95%) i swoista (100%), lecz inwazyjna, obarczona dużą liczbą powikłań (2–5%) i związana z większą ekspozycją płodu na promieniowanie jonizujące. Wskazaniem do wykonania angiografii jest planowane leczenie zabiegowe oraz sytuacje, w których nie można rozstrzygnąć wątpliwości metodami nieinwazyjnymi [17].



**Ryc. 1.** Proponowany algorytm postępowania w diagnostyce i leczeniu zatorowości płucnej wysokiego ryzyka ciąży [17].  
**Fig. 1.** Proposed algorithm for diagnosis and treatment of high risk pulmonary embolism in pregnancy [17].



Ryc. 2. Proponowany algorytm postępowania w diagnostyce i leczeniu zatorowości płucnej niskiego ryzyka w ciąży [17].  
 Fig. 2. Proposed algorithm for diagnosis and treatment of low risk pulmonary embolism in pregnancy [17].

## Leczenie

W leczeniu ZP podstawowe znaczenie ma zastosowanie heparyn drobnocząsteczkowych (*low molecular weight heparins* – LMWH) oraz heparyny niefrakcjonowanej [26]. W przeciwieństwie do acenokumarolu i warfaryny, nie przechodzą one przez łożysko i nie działają teratogennie oraz nie wywołują krwawień [27]. Badania kliniczne prowadzone u kobiet ze sztucznymi zastawkami serca wykazały, że stosowanie antagonistów witaminy K przez całą ciążę powodowało wystąpienie wad rozwojowych u 6,4% żywo urodzonych noworodków. Najczęściej były to: hipoplazja twarzy, achondroplazja punktowa, skolioza, niedorozwój kończyn. Największe ryzyko teratogenicznego działania warfaryny i acenokumarolu występuje między 6 a 12 tygodniem ciąży, w II i III trymestrze częściej zdarzają się u płodów krwotoki wewnętrzne i schizencefalia.

Mechanizm działania heparyny polega na hamowaniu procesu krzepnięcia krwi głównie przez aktywację antytrombiny (AT), która jest silnym inhibitorem trombiny i słabszym innych osoczowych czynników

krzepnięcia (Xa, IXa, XIa, XIIa). Heparyna uwalnia też z komórek śródbłonna inhibitor drogi krzepnięcia zależnej od czynnika (TFPI), hamuje aktywację czynnika stabilizującego włóknik i może się wiązać z płytkami krwi, nasilając lub hamując ich agregację.

Według doniesień naukowych, u pacjentek z rozpoznaną ZP, stabilnych hemodynamicznie, więcej korzyści przynosi stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej niż niefrakcjonowanej. Korzyściami są: mniejsze ryzyko krwawień, dostosowanie dawki do masy ciała pacjentki bez konieczności monitorowania APTT, mniejsze ryzyko rozwoju osteoporozy oraz trombocytopenii indukowanej heparyną [28]. Reakcje alergiczne na heparyny drobnocząsteczkowe zdarzają się z częstością 1,8%, można wówczas zastosować inny preparat (zaleca się danaparoid i fondaparinux), istnieje jednak 30% prawdopodobieństwo krzyżowej reakcji alergicznej.

U kobiet w ciąży wzrasta filtracja nerkowa, prowadząc do skrócenia okresu półtrwania, heparyn drobnocząsteczkowych [29], dlatego należy je stosować w odpowiedniej do masy ciała dawce nawet do dwóch razy dziennie (tab. IV) [30,31].

**Tabela IV.** Dawki heparyn drobnocząsteczkowych stosowanych w leczeniu zatorowości płucnej w ciąży [31]  
**Table IV.** Suggested doses for low-molecular-weight heparin in pulmonary embolism [31]

Waga	Enoxaparin	Dalteparin	Tinzaparin (75 u/kg/day)
Poniżej 50 kg	20 mg dziennie	2500 jednostek dziennie	3500 jednostek dziennie
50–90 kg	40 mg dziennie	5000 jednostek dziennie	4500 jednostek dziennie
91–130 kg	60 mg dziennie*	7500 jednostek dziennie*	7000 jednostek dziennie*
131–170 kg	80 mg dziennie*	10 000 jednostek dziennie*	9000 jednostek dziennie*
Powyżej 170 kg	0,6 mg/kg/dzień*	75 u/kg/dzień*	75 u/kg/dzień*
Wysoka dawka profilaktyczna dla kobiet ważących 50–90 kg	40 mg co 12 godzin	5000 jednostek co 12 godzin	4500 jednostek co 12 godzin
Dawka lecznicza	1 mg/kg/12 godzin przedporodowo 1,5 mg/kg/dziennie poporodowo	100 u/kg/12 godzin przedporodowo 200 u/kg/dziennie poporodowo	75 u/kg/dzień (przed i poporodowo)

\*Można stosować w dwóch podzielonych dawkach

Trudności w leczeniu przeciwzakrzepowym wynikają z nieprzewidywalności czasu porodu oraz częstego zastosowania znieczulenia przewodowego. Zgodnie z wytycznymi, znieczulenie to można wykonać najwcześniej po 12 godzinach od dawki profilaktycznej i 24 od dawki leczniczej. Po porodzie leczenie heparynami drobnocząsteczkowymi może być ponownie włączone po 12 godzinach, natomiast po usunięciu cewnika zewnątrzoponowego po 12–24 godzinach [6]. Leczenie należy kontynuować jeszcze przez 3 miesiące po porodzie [17]. Heparyny oraz doustne antykoagulanty mogą być stosowane podczas karmienia piersią.

W masywnej ZP oraz zatorowości występującej okołoporodowo zalecane jest stosowanie niefrakcjonowanej heparyny, ze względu na szybszą niż po heparynach drobnocząsteczkowych redukcję zakrzepu. Dawka heparyny początkowo podana w bolusie powinna wynosić 80 IU/kg, a następnie 18 IU/kg/godzinę pod kontrolą czasu APTT. W razie konieczności wykonania pilnego cięcia cesarskiego należy przerwać wlew heparyny i w razie potrzeby podać protaminę oraz świeżo mrożone osocze [15].

Leczenie ZP powinno być dobrane indywidualnie. Strategię postępowania ustala zespół lekarzy – położnik, anestezjolog, kardiolog i, w miarę możliwości, kardiochirurg. W ramach leczenia ZP należy także rozważyć chirurgiczną embolektomię, przezskórne rozkwałkowanie skrzeplin oraz wszczepienie filtra do żyły głównej dolnej. Procedury te są jednak możliwe tylko w ośrodkach wysokiej referencyjności, dysponujących odpowiednim sprzętem i doświadczeniem. U pacjentek we wstrząsie i z ciężką niewydolnością

krążeniowo-oddechową należy rozważyć leczenie fibrynolityczne [32]. Najczęściej stosuje się streptokinazę, która, podobnie jak inne leki fibrynolityczne, nie przechodzi przez łożysko. Dotychczas opisano ponad 172 przypadki ciężarnych leczonych fibrynolitycznie. Zanotowano 1–6% powikłań w postaci krwawień (najczęściej krwawienie z dróg rodnych) oraz 2–5,8% strat płodów [33,34].

## PODSUMOWANIE

Zatorowość płucna jest stosunkowo rzadkim powikłaniem, jednak jej potencjalnie dramatyczne następstwa wskazują na konieczność szybkiej diagnostyki oraz odpowiedniego leczenia.

W populacji kobiet ciężarnych ZP występuje 4–6 razy częściej niż u nieciężarnych w podobnym wieku. Jest to związane z fizjologicznie zachodzącymi zmianami prozakrzepowymi w ciąży.

Nagle i nowe objawy sugerujące podejrzenie ZP powinny być zawsze diagnozowane. W diagnostyce obrazowej zastosowanie mają ultrasonografia żylna, echokardiografia, scyntygrafia perfuzyjna płuc oraz angio-tomografia komputerowa tętnic płucnych. Zgodnie z przeprowadzonymi badaniami wykazano, że dawka promieniowania w wymienionych badaniach jest bezpieczna dla płodu. Szczególne miejsce w diagnostyce zajmuje echokardiografia jako badanie łatwo dostępne i nieinwazyjne.

Zasadnicze znaczenie w leczeniu ZP u pacjentek w ciąży odgrywają heparyny drobnocząsteczkowe.

## PIŚMIENNICTWO

1. Heit J., Kobbervig C., James A. i wsp. 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.H., Jamison M.G., Branciazio L.R., Myers E.R. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006; 194: 1311–1315.
3. Simpson E.L., Lawrenson R.A., Nightingale A.L., Farmer R.D. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and addi-

tional risk factors from a London perinatal database. *BJOG* 2001; 108: 56–60.

4. Blanco-Molina A., Rota L.L., Di Micco P. i wsp. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. *RIETE Investigators. Thromb. Haemost.* 2010; 103: 306–311.

5. James A., Jamison M., Branciazio L. i wsp. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006; 194: 1311–1315.

6. Marik P., Plante L. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2025–2033.
7. Duhl A.J., Paidas M.J., Ural S.H. i wsp. 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.e1–457.e21.
8. Kobayashi T., Nakabayashi M., Ishikawa M. i wsp. Pulmonary thromboembolism in obstetrics and gynecology increased by 6.5-fold over the past decade in Japan. *Circ. J.* 2008; 72: 753–756.
9. Kjellberg U., Andersson N.E., Rosen S. i wsp. APC resistance and other haemostatic variables during pregnancy and puerperium. *Thromb. Haemost.* 1999; 81: 527–531.
10. Pomp E.R., Lenselink A.M., Rosendaal F.R. i wsp. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J. Thromb. Haemost.* 2008; 6: 632–637.
11. Eichinger S., Weltermann A., Philipp K. i wsp. Prospective evaluation of hemostatic system activation and thrombin potential in healthy pregnant women with and without factor V Leiden. *Thromb Haemost.* 1999; 82: 1232–1236.
12. Nelson-Piercy C. Thromboembolic disease in pregnancy. *Handbook of obstetric medicine.* 4th ed. New York: Informa Healthcare 2010: 90–92
13. Macklon N.S., Greer I.A. & Bowman A.W. An ultrasound study of gestational and postural changes in the deep venous system of the leg in pregnancy. *BJOG* 1997; 104: 191–197.
14. Macklon N., Greer I. The deep venous system in the puerperium: an ultrasound study. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1997; 104: 198–200.
15. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Thromboprophylaxis during pregnancy, labour and after vaginal delivery. *Guideline* 2004; no. 37: 1–2
16. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003; 58: 470–483
17. Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S. i wsp. 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.
18. Turkstra F., Kuijter P.M., van Beek E.J. i wsp. Diagnostic utility of ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann. Intern. Med.* 1997; 126: 775–781.
19. Jardin F., Dubourg O., Bourdarias J.P. Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale. *Chest* 1997; 111: 209–217
20. Davies H.E., Wathen C.G. & Gleeson F.V. The risks of radiation exposure related to diagnostic imaging and how to minimize them. *BMJ* 2011; 342: d947.
21. Winer-Muram H.T., Boone J.M., Brown H.L. i wsp. Pulmonary embolism in pregnant patients: fetal radiation dose with helical CT. *Radiology* 2002; 224: 487–492.
22. Einstein A.J., Henzlova M.J., Rajagopalan S. Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography. *JAMA* 2007; 298: 317–323.
23. Parker M.S., Hui F.K., Camacho M.A. i wsp. Female breast radiation exposure during CT pulmonary angiography. *Am. J. Roentgenol.* 2005; 185: 1228–1233.
24. Anderson D.R., Kahn S.R., Rodger M.A. i wsp. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 2743–2753
25. Hurwitz L.M., Yoshizumi T.T., Reiman R.E. i wsp. Radiation dose to the female breast from 16-MDCT body protocols. *Am. J. Roentgenol.* 2006; 186: 1718–1722.
26. Marik P., Plante L. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2025–2033
27. Vahanian A., Baumgartner H., Bax J. i wsp. 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.
28. Bates S., Greer I, Pabinger I. i wsp. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 844S–886S.
29. Casele H., Laifer S., Woelkers D. i wsp. Changes in the pharmacokinetics of the low-molecular weight heparin enoxaparin sodium during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999; 181: 1113–1117.
30. Baglin T., Brush J., Streiff M. Guidelines on use of vena cava filters. *Br. J. Haematol.* 2006; 134: 590–595.
31. Royal College of Obstetrics and Gynecology. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and puerperium. *Green-top Guideline* 2009; 37: 20–21.
32. Leonhardt G., Gaul C., Nietsch H. i wsp. Thrombolytic therapy in pregnancy. *J. Thromb. Thromb.* 2006; 21: 271–276.
33. Ahearn G.S., Hadjiladis D., Govert J.A. i wsp. 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.
34. Leonhardt G., Gaul C., Nietsch H.H. i wsp. Thrombolytic therapy in pregnancy. *J. Thromb. Thromb.* 2006; 21: 271–276.
35. Hurwitz L.M., Yoshizumi T., Reiman R.E. i wsp. Radiation dose to the fetus from body MDCT during early gestation. *Am. J. Roentgenol.* 2006; 186: 871–876.
36. Winer-Muram H.T., Boone J.M., Brown H.L., Jennings S.G., Mabie W.C., Lombardo G.T. Pulmonary embolism in pregnant patients: fetal radiation dose with helical CT. *Radiology* 2002; 224: 487–492.
37. Hurvitz L.M., Yoshizumi T.T., Reiman R.E. i wsp. Radiation dose to the female breast from 16-MDCT body protocols. *Am. J. Roentgenol.* 2006; 186: 1718–1722.