

Тромбоэмболия легочной артерии у беременных. История проблемы (обзор литературы по базе данных Pubmed)

М. И. Неймарк, А. В. Акатов, Е. А. Маркова

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул

Pulmonary embolism in pregnant women. History problem (literature review of Pubmed database)

M. I. Neimark, A. V. Akatov, E. A. Markova

Altai State Medical University, Barnaul, Russia

Резюме

В статье проведен аналитический обзор литературы по данным базы pubmed.com. Показаны исторические аспекты развития диагностических и лечебных мероприятий у беременных в случае ТЭЛА. Показано развитие понимания необходимости как лечебных, вплоть до тромболизиса, мероприятий при ТЭЛА, так и необходимости проведения тромбопрофилактики.

Ключевые слова: ТЭЛА, тромбоэмболия легочной артерии, тромболизис, тромбопрофилактика, беременность, осложнения беременности.

Summary

The article provides an analytical review of the literature according to the pubmed.com database. The historical aspects of the development of diagnostic and therapeutic measures in pregnant women in the case of PE are shown. The development of understanding of the need for both medical, including thrombolysis, PE interventions, and the need for thromboprophylaxis are shown.

Key words: PE, pulmonary embolism, thrombolysis, thromboprophylaxis, pregnancy, complications of pregnancy.

Первые упоминания о тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у беременных появились в сентябре 1947 года. В США в журнале The Mount Sinai Journal of Medicine, New York опубликована статья Neuhov H. Venous thrombosis and pulmonary embolization in obstetrics and gynecology. Автором было впервые отмечено, что беременность сочетается с высоким риском развития ТЭЛА. Данное обстоятельство констатировалось как факт, требующий дальнейшего изучения [1].

В то время осложнением неудачных исходов родоразрешения считали эмболизацию легочной артерии околоплодными водами [3, 4]. Ситуации, когда пациентки выживали, считались казуистическими, требовавшими отдельного описания [2, 5] Впервые Neuhov H. [1] предположил, что, по-видимому, не все случаи эмболии легочной артерии являются эмболией околоплодными водами. Автор длительное время занимался этим вопросом и пришел к выводу: летальность при эмболии околоплодными водами практически 100-процентная, даже если эта эмболизация минимальна. С другой стороны, сдавление нижней полой вены беременной маткой в сочетании с отеками беременных,

снижением кровотока в нижних конечностях и дефектами клапанного аппарата вен в значительной степени могут провоцировать тромбообразование с дальнейшей миграцией тромба в легочную артерию. При этом ТЭЛА сопровождается более низкой летальностью, чем эмболия околоплодными водами. Следовательно, описанные случаи положительных исходов эмболии околоплодными водами, скорее всего, являются тромбоэмболей легочной артерии. [1]

Лишь в 1952 году еще один автор заинтересовался проблемой тромбоэмболии легочной артерии у беременных. Оценивая опасность флелотромбоза у беременных, Valls-Serra J. впервые в мировой литературе ставит вопрос о профилактике возможной тромбоэмболии легочной артерии при ее рецидивном течении у беременных методом перевязки нижней полой вены [6]. В том же году в США начинают обсуждаться возможные этиологические факторы возникновения ТЭЛА у беременных в раннем послеродовом периоде [7]. В июле 1954 года в медицинском журнале штата Висконсин выходит статья Vascular complications of pregnancy, в которой анализируются возможные сосудистые осложнения, ассоциированные с беременностью.

Указывается на склонность беременных к венозным тромбозам [8]. В июне 1955 года американским ученым Kennan A. L. анализируются связанные с беременностью дефекты гемостаза [9].

Британские ученые лишь в 1955 году признали, что рассматривать все случаи летальных исходов у беременных только из-за эмболии амниотическими водами не очень корректно. В октябре в Британском медицинском журнале публикуется отчет о трех случаях легочного эмболизма в ходе беременности. Автор указывает, что, очевидно, это не эмболия околоплодными водами, а, скорее, тромбоэмболия легочной артерии [10].

В 1956 году европейские ученые также согласились с этой концепцией. В апреле этого года в Журнале медицинского общества Романской Швейцарии (в последующем переименованном в Швейцарский журнал медицины и гигиены) выходит статья французского автора Rossel G. о лечении тромбоза и тромбоэмболий у беременных [11].

Следует отметить, что наряду с небольшим количеством публикаций о возможности ТЭЛА при беременности в 50-е годы мировая научная литература была буквально переполнена

статьями и обзорами, посвященными эмболии околоплодными водами у беременных. При этом часть авторов активно отрицали возможность тромбоэмболии легочной артерии, списывая все отрицательные результаты лечения на патологию, предостерегая от которой было невозможно, но наличием которой легко можно было объяснить летальный исход в акушерстве [12, 13, 14, 15, 16, 17, 18].

Окончательную черту в этом споре акушеров в 1956 году подводит статья американского автора Olson Es., в которой описывались данные аутопсии беременной. Автор констатирует наличие только фибрина в легочной артерии без присутствия амниотического эпителия. Вывод однозначен: эмболия легочной артерии тромбами из бассейна нижней полой вены возможна и реально существует [19].

Первая отечественная статья по этой проблеме вышла в 1957 году. В журнале «Акушерство и гинекология» впервые публикуется статья В. Липец о подостром течении тромбоэмболии легочной артерии в родах у беременной с врожденным пороком сердца [20].

Тем не менее 30 декабря 1960 года публикуется статья немецких авторов о танатогенезе в результате эмболии околоплодными водами. Авторы настаивают, что наличие тромботических масс и фибрина в легочной артерии является результатом воздействия околоплодных вод на свертывающую систему крови [21].

В 1961 году в Американском журнале акушерства и гинекологии выходит статья о дородовой тромбоэмболии легких. Статья описывает случай нелетальной ТЭЛА во втором триместре и ставит вопрос о целесообразности профилактического использования антикоагулянтов в подобных случаях [22].

В 1963 году Bagshawe K. D. показал, что значительное количество случаев нелетальной эмболии околоплодными водами приводит в последующем к легочной гипертензии, а также формированию сердечной недостаточности. Особо отмечается, что данные клинические ситуации очень совпадают по своему развитию и течению с тромбоэмболией легочной

артерии. Кроме того, учитывая то, что ситуации подвержены женщины детородного и трудоспособного возраста, проблема начинает принимать социально значимый характер [23].

Годом позже чешские авторы публикуют статью об этиологии и патогенезе тромбоэмболии в акушерстве, доказывая существование проблемы и показывая ее значимость [24]. В работе Peter R. et al. содержатся первые клинические рекомендации по профилактике тромбоэмболии в акушерстве [25].

О необходимости лечения флеботромбоза беременных и профилактики ТЭЛА задумались и хирурги. В 1964 году американские авторы сообщили об удачном лечении флеботромбоза беременных гепарином после тромбэктомии из бедренной вены [26].

Споры о частоте эмболии околоплодными водами и частоте ТЭЛА завершились только к 1967 году, когда в США вышла обзорная статья о тромбозах у беременных, доказывающая, что ТЭЛА развивается значительно чаще, чем эмболия околоплодными водами [27]. Кроме того, к июню 1967 года уже появились первые кава-фильтры, что не прошло мимо акушерства. Немецкие авторы представили первые результаты такого варианта профилактики ТЭЛА при уже имеющемся флеботромбозе [28].

К 1968 году было доказано, что частота ТЭЛА у беременных значительна и поставлен вопрос о необходимости тромбопрофилактики. Однако эффективные методы профилактики тромботических событий в бассейне нижней полой вены при беременности вызвали много вопросов. Использование механических средств в виде кава-фильтров опасно возникновением тромбозов, а использование антикоагулянтов — развитием кровотечения в ходе родоразрешения. Использование тромбэктомии из вен нижних конечностей само по себе опасно развитием ТЭЛА, кроме того, ограничено доступом из большой подвздошной вены [29, 30].

Следует отметить, что основные диагностические технологии при ТЭЛА у беременных, а также в послеродовом периоде сводились к клиническим и радиоизотопным методам исследования. Такая ситуация сохранялась

до 1973 года, когда в широкую практику начала внедряться ангиопульмонография, а также ультразвуковые методы исследования, основанные на доплеровском эффекте. Последние позволяли неинвазивным методом определять как давление в легочной артерии, так и скорость кровотока и процент регургитации по митральному клапану. В феврале 1973 года выходит первая статья, посвященная вопросам корреляции данных ультразвуковых, радиологических и инвазивных рентгенологических данных при легочной эмболии у беременных [31].

В 1973 году в Германии поднимается вопрос о неоднозначности используемых при ТЭЛА у беременных терапевтических мероприятий. Авторы указывают на то, что необходимость тромболитической терапии при уже случившейся тромбоэмболии легочной артерии сомнений не вызывает, однако, с другой стороны, эта технология у беременных как после обычных родов, так и после оперативного родоразрешения несет в себе большую, чем ТЭЛА, опасность. Очевидно, что фибринолиз нельзя применять сразу после родоразрешения из-за опасности кровотечения, но вопросы о временных сроках и показаниях к применению данных препаратов являются отдельной проблемой акушерства [32]. Ряд авторов описывают клинические наблюдения об успешности тромболитической терапии при ТЭЛА у беременных. Однако речь ведется только о единичных случаях [33].

В 1975 году выходит статья, которая показывает, что любое осложнение легче предотвратить, чем лечить. Особенно в акушерстве и особенно, если вопрос касается тромбоэмболии легочной артерии [34]. Авторы впервые делают предположение, что низкие дозы гепаринов, с одной стороны, могут защитить организм от излишнего тромбообразования, а с другой стороны, не могут усилить кровотечение в родах и в случаях оперативного родоразрешения. Последующие работы подтверждают этот постулат [35, 36, 37, 38, 39, 40].

В 1976 году выходит первая статья, анализирующая эффективность тромбопрофилактики в акушерстве и гинекологии. Авторы убедительно доказывают, что частоту флеботромбозов и тромбоэмболий можно

эффективно снизить применением гепаринов. Также авторам удается доказать эффективность применения компрессионного трикотажа [41].

В течение последующих пяти лет дальнейшие публикации никакой новизны в понимание проблемы ТЭЛА у беременных не внесли. Они, как правило, содержали данные об относительной эффективности тромбопрофилактических мероприятий, а также сведения об отдельных случаях эффективного лечения флеботромбоза у беременных или единичных удачах тромболизиса у беременных до или после родоразрешения.

Новые перспективы тромбопрофилактических мероприятий получили развитие в США в 1981 году. Основанием для них послужило широкое распространение относительно безопасных кава-фильтров, что открыло потенциально новые возможности профилактики ТЭЛА при уже имеющемся флеботромбозе [42].

В статье 1984 года автор показывает, что длительное лечение антикоагулянтами флеботромбоза у беременных возможно и необходимо, но обязательным условием является контроль уровня тромбоцитов, чтобы не допустить возможности развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении у беременных [43].

В 1986 году в работе [44] автор пишет, что «ни один метод антикоагулянтной терапии во время беременности не является полностью безопасным, и в своей работе все клиницисты должны основываться на оценке соотношения риска и пользы у отдельного больного». В результате в том же 1986 году публикуется первый консенсус о тромбопрофилактике при беременности [45]. 1988 год характеризуется признанием указанной проблемы и в Стране восходящего солнца. Авторы публикуют первую в Японии работу о ТЭЛА при беременности в Японии [46].

Таким образом к 1988 году проблема ТЭЛА при беременности была окончательно сформулирована. 41 год понадобился научному сообществу, чтобы убедиться в том, что проблема ТЭЛА в акушерстве более значима, чем эмболия околоплодными водами. И если вторая носит более фатальный

характер, то первая является более распространенной и, как показала практика, не менее фатальной. Однако оставались нерешенными вопросы профилактики и лечения.

Появились многочисленные сообщения об успешных методах лечения и профилактики ТЭЛА при беременности, однако исследования выполнялись на очень маленькой когорте больных. Некоторые авторы рискнули пойти на крайне инвазивные процедуры у беременных, в частности, хирургическую тромбэктомию из легочной артерии [47]. Ряд исследователей доказывали безопасность низких дозировок гепарина с целью тромбопрофилактики при оперативном родоразрешении [48].

В конечном итоге все сошлись во мнении, что для успешного лечения ТЭЛА и успешной тромбопрофилактики необходимы новые лекарственные средства [49, 50].

В 1989 году в Италии публикуется первая статья об успешном применении активатора тканевого плазминогена при тромбоэмболии у беременной. Авторы описывают случай легочной эмболии, произошедший с молодой женщиной 24 лет после операции кесарева сечения и приходят к выводу о важности как своевременной постановки правильного диагноза, так и применения наиболее современных и безопасных препаратов с целью достижения положительного результата лечения [51]. Годом позже в скандинавском журнале *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica* опубликована статья, показывающая опасность применения фибринолитиков первого поколения в акушерстве. Стрептокиназа была использована с целью лечения ТЭЛА у молодой первородящей на 28 неделе беременности. Несмотря на 40-часовую инфузию гепарина и 10-часовую инфузию стрептокиназы, эффективность терапии была низкой. Через час после прекращения инфузии стрептокиназы произошли самопроизвольные роды, через 8 часов после которых инфузия стрептокиназы возобновилась. Общее время инфузии стрептокиназы составило 29 часов, что сопровождалось кровопотерей 8,9 литра. Перфузионные сканирования легких показали полное разрешение

ТЭЛА, но сами авторы статьи считают, что положительный эффект от тромболизиса стрептокиназой больше случайность, чем закономерность [52].

В 1990 году во Франции группа авторов публикует результаты превентивной тромбопрофилактики после кесарева сечения. Авторы демонстрируют эффективность гепаринотерапии в сочетании с компрессионным трикотажем после 3826 оперативных родоразрешений [53]. В том же году группа итальянских авторов публикует работу о современных концепциях при ТЭЛА в акушерстве. Авторы подчеркивают, что ТЭЛА является одной из важных причин летальности. Принципиальное значение имеет не только немедленная диагностика и лечение ТЭЛА, но и профилактические мероприятия [54].

К 90-м годам в мировом сообществе четко отслеживается тенденция в отношении тромбопрофилактических мероприятий у беременных: назначение гепаринов, компрессионный трикотаж при оперативном родоразрешении и в особенности после него. Также в 90-е годы возникает необходимость определения групп риска ТЭЛА у беременных, так как массовая тромбопрофилактика требует не только постоянного контроля системы гемостаза, но и чревата геморрагическими осложнениями. По мнению большинства авторов, тромбоз глубоких вен и эмболия легочной артерии являются относительно частым осложнением беременности и послеродового периода. Диагноз тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии требует объективных тестов, так как клинические симптомы недостоверны. Процедуры, которые требуют подвергнуть плод ионизирующей радиации, должны иногда быть выполнены, чтобы установить диагноз. В настоящее время есть сведения о том, что неблагоприятные последствия для плода, связанные с облучением, являются минимальными.

Гепарин является антикоагулянтом выбора во время беременности и используется как для лечения, так и профилактики венозного тромбоза и эмболии легких.

У пациентов с дефицитом антитромбина III, протеина С или протеина S, а также пациентов

с антифосфолипидным синдромом имеется повышенный риск тромботических осложнений, что требует исследования гемостаза во время беременности [55, 56, 57, 58, 59].

В 1993 году немецкие ученые пришли к выводу, что зачастую гестоз беременных ассоциируется с тромбоэмболией легочной артерии. Были сделаны следующие выводы: 1) дефицит АТ III в ходе гестоза может быть обусловлен коагулопатией потребления; 2) из-за снижения ниже критического уровня АТ III гемостаз приобретает тенденцию к коагулопатии, что отражается в анализах крови как проявление диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и (или) клинически легочной эмболией; 3) ежедневное определение АТ III и D-димера, ежедневное клиническое обследование с целью выявления признаков тромбоза, измерение протромбинового индекса несколько раз в день и в случаях с гепаринизацией необходимы, чтобы выявить нарушения в коагуляционно-фибринолитической системе на ранней стадии; 4) увеличение потребления факторов свертывания крови можно избежать замещением АТ III донорской плазмой и правильной гепаринизацией; 5) в случаях риска легочной эмболизации при беременности необходимо имплантировать временный кава-фильтр. Его следует менять через каждые три дня, если требуется применение в течение более длительного периода; 6) в случае высокого риска ТЭЛА и флеботромбоза при беременности определение наличия факторов тромбофилии является основной диагностической процедурой [60].

1994 год можно считать переломным в отношении подходов к тромбопрофилактике. Немецкими авторами было опубликовано сравнительное исследование низкомолекулярных и нефракционированных гепаринов. Началась эра последних гепаринов [61].

В сентябре 1994 года ангиорентгенологами была опубликована статья о возможности черескостной тромбэктомии у беременной в сочетании с тромболитической терапией стрептокиназой. Однако, несмотря на относительную успешность катетерной тромбэктомии из легочной артерии, у пациентки развилось

внутричерепное кровоизлияние [62]. Несмотря на относительный успех мероприятия, 1994 год можно считать началом применения малоинвазивных технологий в акушерстве.

Подход к лечению ТЭЛА и тромбопрофилактике меняется с 1994 года. Публикуются статьи об активном использовании кава-фильтров при беременности, осложненной уже имеющимся флеботромбозом, а также о случаях применения гепарина на фоне установленного кава-фильтра, активно развивается тромбопрофилактика низкомолекулярными гепаринами как относительно управляемая и безопасная методика [63, 64, 65, 66, 67, 68].

Однако, как показала практика, далеко не все проблемы были решены. И уже в 1995 году выходят статьи о необходимости дополнительных диагностических тестов у беременных с целью как профилактики, так и диагностики флеботромбоза. Появляется специфичный именно на наличие ТЭЛА и флеботромбоза тест — повышение уровня D-димера. Следует отметить, что тест узко специфичен. Если D-димер низкий, можно однозначно исключить ТЭЛА у пациентки. Особо отмечается роль УЗИ для диагностики флеботромбоза или флотирующего тромба в бассейне нижней полой вены, хотя данные такого исследования нельзя считать полностью достоверными ввиду исходно сниженного объемного кровотока в нижней полой вене у беременных [69, 70].

До 1997 года публикации о флеботромбозах и ТЭЛА весьма субъективны, основаны на небольшом фактическом материале и отражают мнение одного или нескольких экспертов по вопросам профилактики или лечения ТЭЛА в акушерстве. Наиболее фундаментальная работа была опубликована в 1997 году. Это были первые международные рекомендации на основе консенсуса. В 1991 и 1995 годах были проведены согласительные конференции в Европе и Северной Америке, проанализировавшие факторы риска в различных группах пациентов и давшие рекомендации по первичной профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений [71].

Последующие изменения данного документа были сделаны в 2000 году

из-за значительного увеличения возможностей диагностических технологий — появления компьютерной томографии с 3D-моделированием, аппаратов УЗИ высокого разрешения, а также компьютерной техники с возможностью регистрировать и хранить данные множества пациентов. Постепенный сбор данных, а также их статистический анализ позволили строить рекомендации уже на основании выявленных критериев [72] и разработать стандартные протоколы тромбопрофилактических мероприятий [73].

Что касается тромболитической терапии у беременных, окончательного решения о возможности применения данного метода нет до сих пор. Большинство авторов рекомендуют проводить тромболитическую терапию несмотря ни на что, некоторые авторы не рекомендуют проводить тромболитическую терапию ввиду опасности кровотечения, другие рекомендуют совмещать его с катетерной тромбэктомией. Этот вопрос требует дальнейшего исследования и осмысления [74, 75, 76, 77, 78, 79, 80].

Список литературы

1. Neuhof H. Venous Thrombosis And Pulmonary Embolization In Obstetrics And Gynecology. *J Mt Sinai Hosp NY*. 1947 Sep-Oct; 14 (3): 520–8.
2. Seltzer Lm, Schuman W. Nonfatal Pulmonary Embolism By Amniotic Fluid Contents With Report Of A Possible Case. *Am J Obstet Gynecol*. 1947 Dec; 54 (6): 1038–46.
3. Hemmings Ct. Maternal Pulmonary Embolism By Contents Of The Amniotic Fluid. *Am J Obstet Gynecol*. 1947 Feb; 53 (2): 303–6.
4. Gross P, Benz Ej. Pulmonary Embolism By Amniotic Fluid: Report Of Three Cases With A New Diagnostic Surg Gynecol Obstet. 1947 Sep; 85 (3): 315–20.
5. Kistner Rw, Graf Wr, Johnstone Re. Pulmonary Embolism By Particulate Matter Of The Amniotic Fluid: A Report Of Two Cases With A Review Of The Literature. *Obstet Gynecol Surv*. 1950 Oct; 5 (5): 629–47.
6. Valls-Serra J. Ligature Of The Inferior Vena Cava In The Last Months Of Pregnancy, For Recurrent Embolism *Angiologia*. 1952 Sep-Oct; 4 (5): 235–40.
7. Dick HJ, Leo FJ, Fallon WG. Early Postpartum Embolism With A Discussion Of Etiologic Factors. *N Y State J Med*. 1952 Feb 15; 52 (4): 471–2.
8. Collins JH, Batson HW. Vascular Complications Of Pregnancy. *Wis Med J*. 1954 Jul; 53 (7): 361–7.
9. Kennan AL. Coagulation Defects In Obstetric Accidents And Disorders. *Am J Med Sci*. 1955 Jun; 229 (6): 695–703.
10. Sibthorpe EM. Antenatal Pulmonary Embolism; A Report Of Three Cases. *Br Med J*. 1955 Oct 29; 2 (4947): 1063–4.
11. Rossel G. Treatment In Obstetric Thrombo-Embolism *Rev Med Suisse Romande*. 1956 Apr; 76 (4): 242–51.
12. Martin I. Knowledge Of Amniotic Fluid Embolism. *Frankf Z Pathol*. 1954; 65 (4): 467–77. German.
13. Martin RE, Fanger H. Pulmonary Amniotic Fluid Embolism; Report Of A Fatal Case. *Am J Obstet Gynecol*. 1954 May; 67 (5): 1148–50.

14. DE Rezende J, Pericelli F, Gerk C. Maternal Pulmonary Embolism Caused By Amniotic Fluid; Study Of A Probable Case Rev Gynecol Obstet. 1955 Feb; 49 (2): 61–72.
15. Bowman JA Jr. Amniotic Fluid Embolism; Case Report. Am J Obstet Gynecol. 1955 Apr; 69 (4): 905–7.
16. Graham HK. Amniotic Fluid Embolism. Am J Obstet Gynecol. 1955 Sep; 70 (3): 657–9.
17. Lepage F, Lemerle L, Dupay A. Amniotic Embolism Gynecol Obstet (Paris). 1956 Jan-Mar; 55 (1): 45–63.
18. Westbrook OC, Thomas JR. Amniotic Fluid Embolism Complicating Late Abortion. Am J Obstet Gynecol. 1956 Feb; 71 (2): 447–8.
19. Olson ES. Fibrinemboli Of The Lungs With Afibrinogenemia After Cesarean Section, Without The Presence Of Amniotic Epithelial Squames. Wis Med J. 1956 Dec; 55 (12): 1315–8.
20. Lipetz Via. Subacute Course Of Thromboembolism Of The Pulmonary Artery In A Woman In Labor With A Congenital Heart Defect. Akush Ginekol (Mosk). 1957 Sep-Oct; 33 (5): 112–5.
21. Vanek J, Soustek Z, Slais J. On The Nature Of Granular Mass In The Pulmonary Vessels And The Mechanism Of Death In Amniotic Fluid Embolism Zentralbl Allg Pathol. 1960 Dec 30; 101: 462–6.
22. Krembs MA, Kozina TJ. Antenatal Pulmonary Embolic Disease. Case Report, With Special Reference To The Therapeutic Use Of Anticoagulants. Am J Obstet Gynecol. 1961 Jun; 81: 1233–6.
23. Bagshawe KD. Pulmonary Hypertension After Pregnancy. Br Med J. 1963 Jan 26; 1 (5325): 258.
24. Menkyna R, Hromec A, Kliment V. Comments on the etiopathogenesis and diagnosis of thromboembolic disease in gynecology and obstetrics. Cesk Gynecol. 1963 May; 28: 219–22.
25. Peter R, Kral J, Siste K, Vesely K. Prevention of thromboembolism in gynecology and obstetrics Cesk Gynecol. 1963 May; 28: 230–4.
26. Cegelski FC, Deweese JA, Lund CJ. Deep iliofemoral venous thrombosis during pregnancy; treatment with anticoagulants and thrombectomy. Am J Obstet Gynecol. 1964 Jun 15; 89: 510–8.
27. Husni EA, Pena LI, Lenherf AE. Thrombophlebitis In Pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1967 Apr 1; 97 (7): 901–5.
28. Reed TP, Wasylenki M, Brod RC, Marchant DF. Vena Caval Plication During Pregnancy. Obstet Gynecol. 1967 Jun; 29 (6): 838–41.
29. Arthure H. Maternal Deaths From Pulmonary Embolism. J Obstet Gynaecol Br Commonw. 1968 Dec; 75 (12): 1309–12.
30. Crane C, Hartsuck J, Birch A, Couch NP, Zollinger R Jr, Matloff J, Dalen J, Dexter L. The Management Of Major Pulmonary Embolism. Surg Gynecol Obstet. 1969 Jan; 128 (1): 27–36.
31. Craig JO, Highman JH, Garner E. Ultrasonic Aids In Obstetrics Correlation Of Radiological And Gamma Scanning Procedures In Multiple Pulmonary Emboli. Br J Radiol. 1973 Feb; 46 (542): 160.
32. Benz JJ, Wick A. Problems Of Therapeutic Fibrinolysis In Pregnancy Schweiz Med Wochenschr. 1973 Sep 29; 103 (39): 1359–63.
33. Renkes-Hegendörfer U, Hermann K. Successful Treatment Of A Case Of Fulminant Massive Pulmonary Embolism With Streptokinase Anaesthetist. 1974 Nov; 23 (11): 500–1.
34. Clagett GP, Salzman EW. Prevention Of Venous Thromboembolism. Prog Cardiovasc Dis. 1975 Mar-Apr; 17 (5): 345–66.
35. Joswig EH, Joswig-Priewe H, Koesterling H, Walther C. The Treatment Of Thrombosis In Pregnancy. Geburtshilfe Frauenheilkd. 1975 Dec; 35 (12): 932–7.
36. Klawe Z, Uszyński L, Klawe. Long-Term Administration Of Heparin In A Pregnant Woman Following Pulmonary Artery Embolism. Pol Tyg Lek. 1975 Nov 10; 30 (45): 1885–6.
37. Henry M. Letter: Venous Thromboembolism And Anticoagulants In Pregnancy. Br Med J. 1975 Dec 20; 4 (5998): 705–6.
38. Gurewicz V. Guidelines For The Management Of Anticoagulant Therapy. Semin Thromb Hemost. 1976 Jan; 2 (3): 176–96.
39. Gelfand M, Ross M. Pulmonary Embolism In The Rhodesian Black. S Afr Med J. 1976 Jan 3; 50 (1): 19–21.
40. Ping WW, Kee TS. Thrombo-Embolism In Pregnancy. Med J Malaysia. 1976 Mar; 30 (3): 169–72.
41. Eberhardinger R. Thrombosis And Embolism In Gynecology And Obstetrics. A Contribution To Prophylaxis And Therapy. Fortschr Med. 1976 Jun 17; 94 (18): 1061–4, 1067–76.
42. Barnes AB, Kanarek DJ, Greenfield AJ Jr, Brewster DC. Vena Caval Filter Placement During Pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1981 Jul 15; 140 (6): 707–8.
43. Hatjis CG. Heparin-Induced Thrombocytopenia In Pregnancy. A Case Report. J Reprod Med. 1984 May; 29 (5): 337–8.
44. Howie PW. Anticoagulants In Pregnancy. Clin Obstet Gynaecol. 1986 Jun; 13 (2): 349–63.
45. Prevention Of Venous Thrombosis And Pulmonary Embolism. NIH Consensus Development. JAMA. 1986 Aug 8; 256 (6): 744–9.
46. Mieno T, Aoki S, Sugama Y, Saito T, Kihira Y, Kobayashi J, Oono S, Nakaya T, Hoshi A, Kitamura S, Et Al. Incidence Of Pulmonary Thromboembolism In Japan. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi. 1988 May; 26 (5): 448–56.
47. А. И. Кириенко, Гриненко Т. Ф., Матюшенко А. А., Соколова Н. П. Успешная эмболектомия из легочной артерии во время беременности. Грудная хирургия 1988 май-июнь; (3): 86–7.
48. Hill NC, Hill JG, Sargent JM, Taylor CG, Bush PV. Effect Of Low Dose Heparin On Blood Loss At Caesarean Section. Br Med J (Clin Res Ed). 1988 May 28; 296 (6635): 1505–6.
49. Otoy A, Nemcek AA Jr, Green D. Venous Thromboembolism. Chest. 1989 Nov; 96 (5): 1169–74.
50. Fields CL, Magee SE, Exparza E, Roy TM. Double Jeopardy: The Diagnosis And Treatment Of Pulmonary Thromboembolism In Pregnancy. J Ky Med Assoc. 1989 Nov; 87 (11): 554–9.
51. Bottino G, Menna C. A Case Of Pulmonary Embolism After Cesarean Section. Minerva Ginecol. 1989 Nov; 41 (11): 569–72.
52. 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 (7–8): 659–61.
53. Clément HJ, Caffin JP, Cortey C. Prevention Of Thrombo-Embolic Complications After Cesarean Section. Results Of A Survey Conducted During Pregnancy In The Rhône-Alps Region On 3,826 Cesarean Sections Performed In 2 Years (1986–1987). Rev Fr Gynecol Obstet. 1990 Feb; 85 (2): 114–7.
54. Griö R, Giobbe C, Malara D, Condello V, Tamburano F, Caccuri D, Piacentino R, Fuda G, Marchino GL. Thromboembolic Disease In Obstetrics. Current Concepts. Minerva Ginecol. 1990 Sep; 42 (9): 341.
55. Russo R, Marcolongo R, Schivazappa L. Pulmonary Thromboembolism And Thrombolytics In Pregnancy: A Clinical Case Report And Review Of The Literature. G Ital Cardiol. 1993 Feb; 23 (2): 161–4.
56. Greer IA, De Swiet M. Thrombosis Prophylaxis In Obstetrics And Gynaecology. Br J Obstet Gynaecol. 1993 Jan; 100 (1): 37–40.
57. Demers C, Ginsberg JS. Deep Venous Thrombosis And Pulmonary Embolism In Pregnancy. Clin Chest Med. 1992 Dec; 13 (4): 645–56.
58. Von Felten A. Prevention Of Venous Thromboembolism With Heparin In Risk Patients During Pregnancy: Monitoring By Measuring Thrombin-Antithrombin III Complex. Ther Umsch. 1992 Dec; 49 (12): 837–42.
59. Argenzio F. Pulmonary Embolism In Obstetrics And Gynecology. Minerva Anestesiol. 1992 Oct; 58 (10): 959–62.
60. Engelmänn L, Ruckhäberle KE, Engelmann B, Scheel H, Vogtmann C, Deckert F. Gestosis, Thrombophilia And Pulmonary Embolism In A Primipara With Twin Pregnancy. Z Gesamte Inn Med. 1993 Apr; 48 (4): 190–6.
61. Monreal M, Llofó E, Olive A, Del Río L, Vedia C. Comparison Of Subcutaneous Unfractionated Heparin With A Low Molecular Weight Heparin (Fragmin) In Patients With Venous Thromboembolism And Contraindications To Coumarin. Thromb Haemost. 1994 Jan; 71 (1): 7–11.
62. Mazeika PK, Oakley CM. Massive Pulmonary Embolism In Pregnancy Treated With Streptokinase And Percutaneous Catheter Fragmentation. Eur Heart J. 1994 Sep; 15 (9): 1281–3.
63. Jackisch C, Schwenkhausen A, Budde T, Louwen F, Meschede D, Schober O, Holzgreve W, Schneider HP. Interventional Therapy Of Inferior Vena Cava Thrombosis In Pregnancy — Use Of A New Kind Of Temporary Vena Cava Filter. Zentralbl Gynakol. 1995; 117 (4): 181–9.
64. Gensini GF, Cerniglio M, Abbate R. Antithrombotic Agents In Pregnancy. Cardiologia. 1994 Dec; 39 (12 Suppl 1): 357–65.
65. Kelbel C, Hafner G, Schinzel H, Prellwitz W, Weilemann LS. The Use Of Low-Molecular Heparin For Anticoagulation In Pregnancy. Dtsch Med Wochenschr. 1994 Nov 4; 119 (44): 1497–500.
66. Rasmussen C, Wadt J, Jacobsen B. Thromboembolic Prophylaxis With Low Molecular Weight Heparin During Pregnancy. Int J Gynaecol Obstet. 1994 Nov; 47 (2): 121–5.
67. Zaniewska T, Zaniewski M, Kazibudzki M. Diseases Of Peripheral Vessels During Pregnancy And Puerperium: Diagnosis, Prevention And Treatment. Ginekol Pol. 1994 Nov; 65 (11): 652–7.
68. Arbogast JD, Blessed WB, Lacoste H, Gross WS, Gonda RL Jr, Welch RA. Use Of Two Greenfield Caval Filters To Prevent Recurrent Pulmonary Embolism In A Heparin-Allergic Gravid. Obstet Gynecol. 1994 Oct; 84 (4 Pt 2): 652–4.
69. Douketis JD, Ginsberg JS. Diagnostic Problems With Venous Thromboembolic Disease In Pregnancy. Haemostasis. 1995 Jan-Apr; 25 (1–2): 58–71.
70. Kearon C, Hirsh J. The Diagnosis Of Pulmonary Embolism. Haemostasis. 1995 Jan-Apr; 25 (1–2): 72–87.
71. Bick RL, Haas SK. International Consensus Recommendations. Summary Statement And Additional Suggested Guidelines. European Consensus Conference, November 1991. American College Of Chest Physicians Consensus Statement Of 1995. International Consensus Statement, 1997. Med Clin North Am. 1998 May; 82 (3): 613–33.
72. Falciani M, Dilaghi B, Conti A. A., Cacioli S, Gensini GF. Evidence-Based Guidelines For Prevention And Therapy Of Venous Thromboembolism. Minerva Cardioangiolog. 2000 Dec; 48 (12 Suppl 1): 27–35.
73. Pather S, Sykes P, Davis R, Reid R, Skjellerup N. Thromboprophylaxis Following Caesarean Section: Hospital Protocols Are Necessary. N Z Med J. 2001 Jul 27; 114 (1136): 339–40.
74. Bechtel JJ, Mountford MC, Ellinwood WE. Massive Pulmonary Embolism In Pregnancy Treated With Catheter Fragmentation And Local Thrombolysis. Obstet Gynecol. 2005 Nov; 106 (5 Pt 2): 1158–60.
75. Leonhardt G, Gaul C, Nietsch HH, Buerke M, Schleussner E. Thrombolytic Therapy In Pregnancy. J Thromb Thrombolysis. 2006 Jun; 21 (3): 271–6.
76. Biteker M, Duran NE, Ozkan M. Successful Treatment Of Massive Pulmonary Embolism In A Pregnant Woman, With Low-Dose, Slow Infusion Of Tissue Plasminogen Activator. Turk Kardiyol Dern Ars. 2010 Jan; 38 (1): 32–4.
77. Beebejaun MY, Adenugba O. Use Of Thrombolytic Agents To Treat Pulmonary Embolism In Pregnancy. Rev Obstet Gynecol. 2013; 6 (3–4): 182–4.
78. Jørgensen M, Broholm R, Bækgaard N. Pregnancy After Catheter-Directed Thrombolysis For Acute Iliofemoral Deep Venous Thrombosis. Phlebology. 2013 Mar; 28 Suppl 1: 34–8. Doi: 10.1177/0268355513477286.
79. Pick J, Berlin D, Horowitz J, Winokur R, Sista AK, Lichtman AD. Massive Pulmonary Embolism In Pregnancy Treated With Catheter-Directed Tissue Plasminogen Activator. A Case Rep. 2015 Apr 1; 4 (7): 91–4. Doi: 10.1213/XAA.0000000000000128.
80. Bloom AI, Farkas A, Kalish Y, Elchalal U, Spectre G. Pharmacomechanical Catheter-Directed Thrombolysis For Pregnancy-Related Iliofemoral Deep Vein Thrombosis. J Vasc Interv Radiol. 2015 Jul; 26 (7): 992–1000. Doi: 10.1016/j.jvir.2015.03.001. Epub 2015 Apr 18.

