

Tromboembolická nemoc v porodnictví

M. Procházka, V. Krčová, J. Procházková, M. Lubušský

Epidemiologie

U nekomplikovaných těhotenství bývá incidence výskytu hluboké žilní trombózy (HŽT) udávána mezi 0,055 % a 0,11 % [1,6, 18]. Vzhledem ke kontraindikaci provedení flebografie nebo testů založených na užití nukleárních metod je přesná incidence hluboké žilní trombózy v těhotenství neznámá. Většina diagnóz HŽT v porodnictví je založena na klinické manifestaci onemocnění. Četnost onemocnění je však jednoznačně vyšší ve srovnání s netěhotnými a ještě stoupá v průběhu šestinedělí. Podle statistických údajů z let 1978–1996 se podílely tromboembolické komplikace 20,5 % na celkovém počtu mateřských úmrtí. Po zavedení povinné heparinové profylaxe metodickým pokynem MZ ČR v r. 1993 se tento trend výrazně změnil a v současné době se na první místo v příčinách mateřských úmrtí dostaly komplikace spojené s krvácením [2,8]. Bez medikamentózní profylaxe je po císařských řezech, ve srovnání s nekomplikovanými vaginálními porody, riziko trombózy, resp. plicní embolie výrazně vyšší (4–8krát, resp. 10krát). Obzvláště nebezpečné jsou nerozpoznané a neléčené hluboké žilní trombózy, které podle klinických údajů v 15–40 % vedou k plicním emboliím [17]. I přes výrazný pokles incidence této potenciálně smrtelné komplikace po zavedení povinné profylaxe zůstává tromboembolie v dlouhodobých tabulkách na prvním místě mateřské úmrtnosti a patří k jednomu z nejzávažnějších stavů v porodnictví. Přes nesporné úspěchy, které přinesla profylaxe nízkomolekulárními hepariny, nemá výskyt hlubokých žilních trombóz sestupnou tendenci. Příčiny tohoto trendu je možné připsat rozvíjejícím se metodám léčby předčasného porodu, spojeným s dlouhodobou aplikací tokolytik a imobilizací těhotné na lůžku. Rovněž pozorujeme trend odsouvání těhotenství až do vyššího věku. Gravidita pacientek s ischemickou chorobou srdeční, diabetem či autoimunitními onemocněními dnes není vzácností. V neposlední řadě je, a to i přes profylaktická opatření, vyšší riziko spojeno s rostoucím počtem císařských řezů.

Patofyziologie

Těhotenství

Těhotenství představuje i za fyziologických podmínek z pohledu krevního srážení složitý systém. V patogenezi žilní trombózy hraje roli klasická Virchowova triáda charakte-

rizovaná **hyperkoagulací, žilní stázou a poškozením endotelu**. Koncentrace jednotlivých koagulačních faktorů stoupají (fibrinogen, faktory VII, VIII a X), aktivita fibrinolytického systému je snížena (stoupá hladina inhibitorů aktivátoru plazminogenu I a II), klesá hladina proteinu S atd. Další protrombotické faktory představují **oblenění krevního průtoku**, zvýšení adhezivity trombocytů a hypotonie cévní stěny žil končetin a pánve. Žilní stáza se objevuje na konci prvního trimestru a maxima dosahuje okolo 36. týdne gestace. **Poškození cévního endotelu** se objevuje častěji v etiologii arteriální trombózy. V porodnictví se uplatňuje při traumatech cév spojených s operativními vaginálními či abdominálními porody [6,13].

Dřívější představy o maximálním výskytu trombóz mezi 28. – 32. týdnem těhotenství byly v současnosti vyvráceny. Dle práce Ginsberga et al je výskyt trombóz v jednotlivých trimestrech identický [5].

Při lokalizaci trombózy hrají nespornou roli také chronické změny vyvolané poškozením endotelu, varikózní změny a insuficience venózních chlopní. Téměř 90 % žilních trombóz u těhotných se objevuje na levé dolní končetině. U netěhotných je tento poměr vyrovnán (levá strana 55 %). Rozdíl je způsoben anatomickými změnami v graviditě a přeneseným tlakem pravé *a. iliaca communis* na levou ilickou žílu. Většina hlubokých žilních trombóz v těhotenství se odehrává v ileofemorální oblasti – 72 %, zatímco lýtkové žíly jsou postiženy pouze u 9 % pacientek, a to zejména dlouhodobě ležících [6].

Ochranné mechanismy organismu spočívají ve fyziologické hemodiluci, vazodilataci a ve zvýšení minutového srdečního výdeje.

Šestinedělí

Porod představuje ve srovnání s těhotenstvím prudký zlom v hemokoagulačních parametrech. Výrazné zvýšení výskytu trombózy v prvních týdnech šestinedělí je dáno především vyplavením tromboplastinu do mateřské cirkulace. Dále dochází ke změnám hemodynamiky (ztrácí se krevní oběh placenty) a nastávají rychlé změny v aktivitě některých koagulačních a fibrinolytických parametrů.

Císařský řez

U porodu císařským řezem se kombinuje riziko tromboembolie vyvolané vlastním šes-

tinedělím s rizikem pooperačním. Snížená perfuze dělohy spojená se stázou krve, rozšířením cévních parauterinních pletení a operací vyvolanou traumatizací tkání zvyšují riziko průniku tkáňového faktoru do oběhu matky. Zejména nebezpečnou z hlediska možného rozvoje trombózy je endomyometritis *post partum*. Při trombotizaci zánětem změněných periuterinních cév může dojít k velmi těžkému průběhu se septickým šokem a letálním koncem [20].

Rizikové faktory TEN

Protrombotické faktory v těhotenství, šestinedělí a po císařském řezu [2,20]

Těhotenství

- Hyperkoagulační stav, pokles fibrinolýzy
- Zpomalený krevní průtok v žilách pánve a dolních končetin
- Komprese *vena cava inferior*
- Snížený žilní tonus
- Vznik nebo exacerbace poruch cévní stěny (varikozita)
- Zvýšení viskozity krve

Šestinedělí

- Uvolnění tromboplastinu během porodu do oběhu matky
- Změny hemodynamiky
- Poškození cévní stěny
- Zvýšená adhezivita trombocytů při zpomaleném krevním průtoku v malé pánvi
- Možnost hematogenního šíření uterinních infekcí

Císařský řez

- Vystupňovaná hyperkoagulace
- Traumatizace cév a tkání
- Snížená cirkulace v periuterinních dilatovaných cévách
- Záněty dělohy a okolních tkání
- Imobilizace

Anamnéza a klinické vyšetření

Po prodělaných recidivujících trombózách a při rozvoji posttrombotického syndromu je riziko recidivy v těhotenství 9–12 %. Mezi rizikové faktory patří i vyšší věk těhotné (35 let), obezita, pozitivní rodinná anamnéza, rozsáhlé operační výkony atd.

Vrozené koagulační poruchy – trombofilie [14,20]

- APC rezistence (rezistence na aktivovaný protein C) je v populaci svým výskytem 3–7 % nejčastější geneticky podmíněnou prokoagulační poruchou a velmi častou příčinou tromboembolie v graviditě. Je však třeba si uvědomit, že APC rezistence v graviditě stoupá i fyziologicky, a proto je vhodnější přímo stanovit genetickou (Leidenskou) mutaci faktoru V koagulační kaskády, která rezistenci na aktivovaný protein C vyvolává.
- Deficit proteinu C, S a antitrombinu III patří rovněž mezi vrozené koagulační poruchy podmiňující rozvoj TEN v graviditě. Jejich četnost v populaci je však podstatně nižší.
- Mutace genu kódujícího faktor II (protrombin) koagulační kaskády.
- Hyperhomocysteinemie vyvolaná geneticky podmíněnými enzymatickými defekty.
- Autoimunitní onemocnění (systémový *lupus erythematoses*, vaskulitidy). Při těchto onemocněních dochází k uvolňování vasoaktivních substancí (endotelin 1), které vedou ke spazmu a dalšímu poškození cévního endotelu. Riziko trombózy je přímo úměrné hladině antifosfolipidových protilátek (antikardiolipinových + *lupus antikoagulans*), které se u tohoto typu onemocnění vyskytují.

Další rizikové faktory v těhotenství a šestinedělí

Zvýšené riziko představují operační výkony, zejména stav po císařském řezu, ale i vaginální operativní porody (vakuumextrakce, forceps), dále porody s rozsáhlým poraněním pochvy a děložního čípku. Riziko představuje i dlouhodobá imobilizace při symfyzeolýze nebo léčbě předčasněho porodu. V neposlední řadě představují rizikový faktor stavy spojené s hypertenzí v graviditě. Hemokoncentrace a vystupňovaná aktivace koagulačního systému představují velmi významný rizikový faktor vzniku tromboembolie [17].

Klinické projevy a diagnostika

Diagnóza hluboké žilní trombózy se musí v těhotenství opírat především o klinickou symptomatologii a palpační nález na predilekčních místech, tento postup je však zatížen poměrně velkým procentem chyb (až 30 %). Diagnóza čistě na základě kliniky je v těhotenství obtížná, protože příznaky jsou ovlivněny těhotenskými změnami. Tak mohou být například považovány otoky dolních končetin za ortostatické edémy provázející těhotenství, nebo jsou bolesti v lýtku přičítány deficitu hořčičku [10].

Nejčastější klinické projevy hluboké žilní trombózy dolních končetin a žil pánve

- Náhle vzniklá jednostranná bolest dolní končetiny, až v 80 % to bývá levá končetina

- Otok
- Prudké bolesti při došlápnutí, později bývají bolesti i v klidu
- Recidivující subfebrilie a febrilie (37,5–38,5 °C)
- Výrazná palpační bolest v místě trombózy
- Meteorismus, bolesti v tříslech
- Bolest vnitřní strany stehna (adduktory), ve *fossa poplitea* a v oblasti kolenního kloubu
- Bolesti při povrchové či hluboké palpaci lýtky a dorzální flexi nohy
- Bolest vnitřního kotníku a nožní klenby

Pomocné vyšetřovací metody

Hlavní pomocnou metodou v těhotenství je **dopplerometrická sonografie** sloužící k vyšetření průtoku cévami. Tato metoda umožňuje stanovit diagnózu trombózy s pravděpodobností 80–90 %, při použití kombinace B–obrazu a barevné duplexní sonografie se přesnost dále zvyšuje.

V B–obrazu potvrzuje trombózu snížená nebo chybějící stlačitelnost cévy a průkaz trombu. Při diagnostických pochybách a zejména při plánované trombektomii je možné provést **flebografii**, ta je však spojena s radiačním zatížením. Ve Spojených státech a Kanadě byla hojně užívanou neinvazivní metodou **impedanční pletyzmografie (IPG)**. Podobně jako ultrazvuk je i IPG méně přesná při diagnostice trombóz lýtky a pánve. Alternativně lze při diagnostických obtížích využít **magnetickou rezonanci**, interpretace nálezu však vyžaduje značné zkušenosti.

Při trombóze v šestinedělí a zejména při podezření na trombus v ovarických žilách je možné použít **výpočetní tomografii [10]**.

Laboratorní diagnostika

Doposud neexistuje spolehlivý laboratorní test jednoznačně potvrzující diagnózu žilní trombózy. U hluboké žilní trombózy, plicní embolie či DIC dochází k tvorbě fibrinogenních produktů (FDP). V těhotenství je však diagnostická výtěžnost stanovení FDP omezená, i při fyziologicky probíhajícím těhotenství je totiž možno prokázat v důsledku aktivace koagulace určitou hladinu FDP. Rovněž stanovení hladiny D–dimerů nebo TAT (trombin–antitrombinových komplexů) je nespecifické.

Klinika a diagnostika plicní embolie (PE)

Klinický obraz je velmi pestrý a záleží především na rozsahu obstrukce plicního řečiště. **Masivní plicní embolie** probíhá pod obrazem náhle vzniklé klidové dušnosti s cyanózou a tlakem na hrudi, bezvědomím, hypotenzí až kardiogenním šokem. **Submasivní PE** se manifestuje náhle vzniklou duš-

ností, kašlem, hemoptýzou nebo pleurální bolestí. **Sukcesivní PE** se projevuje opakovanými epizodami embolizace plicního řečiště s postupným rozvojem *cor pulmonale*.

Diagnóza akutní plicní embolie, především menšího rozsahu, je až u 2/3 pacientek pouze suspiciem. Peripartálně při výskytu šokového stavu spojeného s dyspnoí a cyanózou připadají v úvahu rovněž embolizace plodovou vodou, vzduchová embolie, pneumotorax. Klinické příznaky jako dyspnoe nebo dráždivý kašel jsou v těhotenství poněkud méně specifické. EKG změny ve smyslu přetížení pravého srdce, změny na rentgenovém snímku hrudníku a změny při analýze krevních plynů se objevují později než akutní klinická symptomatologie a mají jen omezený význam. K potvrzení či vyloučení diagnózy PE je nejčastěji užívána scintigrafie plic. U jinak zdravých těhotných, bez preexistujícího plicního onemocnění, většinou vystačíme se snadněji dostupným **perfuzním scanem**. Kombinace s **ventilačním scanem** je nutná jen v určitých případech. Metoda je spojena s poměrně nízkým radiačním zatížením plodu (perfuzní scintigram 60–120 Gy, ventilační scintigram 10–350 Gy). Významnou pomoc při stanovení diagnózy PE představuje **echokardiografické vyšetření**.

Při diagnosticky obtížných a sporných případech, především před zvažovanou chirurgickou intervencí, je možno použít angiografické vyšetření plicního řečiště – **plicní angiografii**.

Do ohrožené skupiny z hlediska rizika rozvoje PE patří starší multipary s recidivujícími atakami tromboflebitid a rozsáhlými varixy. U těchto pacientek mívá PE často chronický recidivující charakter a klinická symptomatologie bývá velmi nevýrazná.

Profylaxe tromboembolie v graviditě

Indikace k profylaktickému podávání heparinů, nefrakcionovaných či nízkomolekulárních, v prevenci TEN v těhotenství či šestinedělí jsou široké. Je potřeba vycházet ze znalosti rizikových faktorů, kliniky a konkrétních podmínek u každé pacientky [4].

Metody fyzikální – cvičení, pneumatická komprese, bandáže a časná mobilizace. Vždy je nutné dbát na dostatečnou hydrataci rodiček, zejména po déletrvajících a vyčerpávajících porodech spojených s hemokoncentrací.

Nefrakcionovaný heparin (UFH)

Nefrakcionovaný heparin má molekulovou hmotnost 10–20 tis. daltonů a neprochází placentou. Nemá teratogenní účinky na plod a vzhledem k farmakokinetice není plod ohrožen krvácivými komplikacemi. Většinou se doporučovaná dávka pohybuje mezi

2–3krát 5000–7500 IU / den s.c. Před zahájením léčby bychom měli vyšetřit aPTT, TT, Quick, krevní obraz s trombocyty. Každodenní laboratorní kontrola při profylaktických dávkách není nutná. Hladina trombocytů je nesmírně důležitá pro včasné odhalení HIT (heparinem indukované trombocytopenie), kontroly trombocytů je proto nezbytné provádět minimálně jedenkrát za týden. Profylaxe by měla být podána zhruba 6 hodin před porodem, nebo při začátku kontrakcí, které mají otevřicí efekt na děložní hrdlo. Podání neovlivňuje sílu děložních kontrakcí, krevní ztrátu za porodu ani hojení operační rány či epiziotomie. V šestinedělí je třeba v započaté profylaxi pokračovat (u rizikových pacientek celých 6 týdnů). Kojení není při podání UFH kontraindikováno.

Nízkomolekulární heparin (LMWH)

Alternativu k užití UFH představují nízkomolekulární hepariny (LMWH). Výhody spočívají především v podstatně lepší biologické dostupnosti, zhruba dvojnásobném biologickém poločase, výhodném poměru působení anti Xa: anti IIa, v menším procentu krvácivých komplikací a riziku osteoporózy. Podobně jako UFH neprocházejí placentární bariérou a nemají na plod teratogenní účinky. Během kojení nebyly prokázány v mateřském mléce. Klinické použití LMWH jak v profylaxi, tak v léčbě prokázalo velmi dobrý účinek a bezpečnost těchto preparátů. Dávkování je samozřejmě rozdílné při prevenci či léčbě a je vždy individuální podle typu preparátu. Většinou se pohybuje mezi 1krát 2500 – 7500 anti Xa jednotek / den s.c., ve výjimečných případech je však potřeba aplikovat až 10 000 anti Xa jednotek / den s.c. Použití nízkomolekulárních heparinů je velmi výhodné z několika hledisek. Aplikace je snadná, pacientky jsou schopny ambulantní léčby a aplikace injekcí v domácím prostředí. Není potřeba laboratorní kontroly léčby a nežádoucí účinky na mateřský organismus se vyskytují méně často než u UFH.

LMWH je možné rovněž použít pro dlouhodobou profylaxi v průběhu celé gravidity, dávka je závislá na míře rizika, hmotnosti pacientky, klinickému stavu atd.

Další možnosti profylaxe tromboembolie v graviditě

Perorální antikoagulancia

Perorální antikoagulancia (warfarin) působí jako kompetitivní antagonisté vitamínu K a v určitých případech mohou způsobit velmi těžká krvácení jak u plodu (zejména do CNS), tak u matky [5]. Vzhledem ke své malé molekulární hmotnosti (do 1 000 daltonů) poměrně dobře procházejí placentou. Z tohoto důvodu se nedoporučuje podávání těchto preparátů ve III. trimestru. K dalším závažným nežádoucími účinkům patří tera-

togenní účinky. V 15–40 % může podávání warfarinu vést k chondrodysplazii, brachydaktylii, mikrocefalii a poškození zraku. Jejich podávání je v I. trimestru absolutně kontraindikováno, zejména v kritickém období mezi 6. – 9. týdnem gestace. Žena vyžadující dlouhodobé podávání antikoagulaanci by měla být prekoncepčně převedena na heparin. Pokud otehotní v době aplikace warfarinu, musí být co nejrychleji terapie změněna na UFH či LMWH, je však nezbytné provést podrobné genetické vyšetření a konzultaci k vyloučení možného poškození plodu.

V šestinedělí je možno tyto preparáty použít. Do mateřského mléka procházejí jen v minimálním množství a nespůsobují u plodu krvácivé komplikace. S aplikací warfarinu v šestinedělí bychom měli vždy seznámit ošetřujícího pediatra.

Kyselina acetylsalicylová (ASA)

Benefit aplikace inhibitorů agregace trombocytů nebyl v těhotenství jednoznačně prokázán. Naopak při zvyšování dávky a dlouhodobém podávání u manifestní trombózy může dojít k rozvoji komplikací u plodu, například k ireverzibilnímu poškození trombocytů plodu, nebo ovlivněním metabolismu prostaglandinů k předčasnému uzávěru Botallovy duče.

Terapie hluboké žilní trombózy a plicní embolie

Terapie povrchových tromboflebitid dolních končetin se v těhotenství neliší od terapie mimo těhotenství. Mezi standardní opatření patří bandáže, lokální aplikace masť a krémů s obsahem antiflogistik či heparinu, antibiotika a antiflogistika perorálně. Diagnosticky je nezbytné vyloučit přestup trombózy do hlubokého žilního systému.

Při potvrzené hluboké žilní trombóze dolních končetin či pánve přistupují ke standardnímu podávání heparinu i další léčebné možnosti, jako např. trombektomie či trombolýza.

Terapie heparinem

Indikací k zahájení intravenózní terapie heparinem je hluboká subfasciální flebotrombóza. Účelem léčby je zabránit progresi růstu trombu, ochránit kolaterální cévní oběh před následnou trombotizací a prevence plicní embolizace. Samotné rozpuštění trombu je zajištěno heparinem jen omezeně. Dávkování nefrakcionovaného heparinu se řídí podle aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT 2krát denně). Terapie by měla vést k prodloužení času 1,5– 2,5násobně [9].

Po stabilizaci stavu je doporučeno kontrolovat aPTT minimálně 1krát denně až do pře-

chodu na nízkomolekulární heparin nebo perorální antikoagulancia. V metaanalýze provedené na 355 těhotných neprokázal Ginsberg et al, až na jeden případ retroplacentárního hematomu, žádné závažné krvácení. Při intravenózní terapii heparinem v akutním stadiu je vhodná imobilizace pacientky, elevace a komprese postižené končetiny. Po ukončení terapie je nezbytná následná profylaxe nízkomolekulárním heparinem subkutánně až do porodu a postpartálně, eventuálně převedení na perorální antikoagulancia. Antikoagulační léčba by měla pokračovat i po šestinedělí, a to minimálně 3–6 měsíců.

Alternativu představuje terapeutické užití LMWH. Dávkování se řídí vahou pacientky, pokročilostí těhotenství, úprava je nutná při snížení renálních funkcí. Výhodou je možnost subkutánní aplikace 1–2krát denně.

Úpravu dávky lze řídit podle hladiny anti Xa v krvi, terapeutické rozmezí se pohybuje mezi 0,3–1,0. Při terapii heparinem, vzhledem k jeho farmakologickému účinku v organismu, je nezbytné pravidelně kontrolovat a eventuálně substituovat antitrombin.

Vedlejší a nežádoucí účinky terapie hepariny

Při použití obou typů heparinů můžeme pozorovat pálení v místě injekce (u UFH až v 80 %), někdy se vyskytují bolesti hlavy. Frekvence lokálních krvácivých projevů je u UFH i LMWH stejná.

Při dlouhodobém používání zejména UFH se vyskytuje UFH heparinem indukovaná osteoporóza. Riziko vzniku této komplikace se popisuje při používání zhruba 15 000 IU / den po dobu 6 měsíců, avšak i při kratším používání menších dávek může k lehkému stupni osteoporózy dojít. Udávaný výskyt této komplikace je u dlouhodobé medikace 2,2 %. Riziko vzniku je vyšší u kojících matek, kde byly popsány mnohočetné kompresivní zlomeniny obratlů. V případě těhotných a hlavně kojících matek se k efektu heparinu přidružuje deficit kalcia. U nízkomolekulárních heparinů je výskyt osteoporózy podstatně méně častý.

Heparinem indukovaná trombocytopenie se při užití UFH vyskytuje u 1–2 % pacientů, při užití LMWH se vyskytuje velmi zřídka [5].

Trombolýza

Při terapii trombózy někdy není účinek antikoagulační léčby uspokojivý. Od 14. týdne gestace lze v přísně indikovaných případech a s vědomím vysokého rizika komplikací jako alternativu použít trombolýzu. Dle stáří trombózy (maximálně však 7 dnů) lze použít streptokinázu, urokinázu a rekombinantní aktivátor plazminogenu (rt–PA).

Většina pracovišť se však této léčebné metodě vyhýbá [11,12,18].

Trombektomie

Klinický význam použití této metody podobně jako u trombolýzy spočívá v prevenci rozvoje posttrombotického syndromu. Výsledky této metody jsou široce diskutovány. Torngren et al nezjistil žádnou výhodu operační intervence ve srovnání s intravenózní terapií heparinem.

Fruhworth ve své skupině 49 těhotných zjistil, že úspěch použité metody je závislý na časovém odstupu od trombektomie k porodu. U 3 z 5 pacientek, u kterých byla provedena trombektomie před 34. týdnem gestace a porod se odkládal na pozdější dobu vzhledem k nezralosti plodu, došlo během 24–72 hodin k retrombóze. Ze 44 těhotných po 34. týdnu, u nichž byl chirurgický výkon spojen s následným císařským řezem, se retrombóza objevila pouze u 4 pacientek (9 %), a to až s odstupem 14 až 20 měsíců po výkonu.

Dosud však nejsou k dispozici žádné prospektivní dlouhodobé studie, které by zhodnotily přínos této metody [3,7,17].

Filtry dolní duté žíly

Použití kavafiltrů v těhotenství, většinou transjugulární cestou, je vždy závažným rozhodnutím. Indikací jsou recidivující plicní embolie při adekvátní antikoagulační léčbě a prokázaný vlající trombus v pánevních žilách nebo v dolní duté žíle. Trvalé filtry přicházejí u žen v těhotenství či šestinedělí v úvahu pouze zřídka. Filtry dočasné naproti tomu představují alternativu při selhání antikoagulační léčby či kontraindikaci trombolýzy u pacientek s vysokým rizikem plicní embolie. Kavafiltry nejsou tedy léč-

bou tromboembolie, ale představují účinnou prevenci této smrtelné komplikace.

Seznam použité literatury

1. Andersen BS, Steffensen FH, Sorensen HT, The cumulative incidence of venous thromboembolism during pregnancy and puerperium – an 11 year Danish study based of 36 000 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77, 170 – 173.
2. Čech E, Hájek Z, Maršál K, Srp B. Porodnictví. Praha, Grada 1999: 241 – 244.
3. Fruhwirt J, Gutchi W, Amann G et al. Ergebnisse der chirurgischen Behandlung der schwangerschaftsassozierten Beckenvenenthrombose. *Z Geburtsh Neonat* 1977; 201: 91 – 94.
4. Gates S, Brocklehurst P. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the postnatal period (Protocol for a Cochrane Review). In: *The Cochrane Library* 1999; Oxford: Update software.
5. Ginsberg JS, Hirsch J, Turner DC. Risk to the fetus of anticoagulation therapy during pregnancy. *Thromb Haemost* 1989; 61: 197 – 203.
6. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet* 1999; 353: 1258 – 65.
7. Hájek Z, Novotný K, Drbohlav P, Freitag P, Kratochvíl B. Komplexní řešení ileofemorální trombózy na konci těhotenství provedením císařského řezu v kombinaci s trombektomií. *Česká Gynekol* 1999; 64 (3): 192 – 195.
8. Hájek Z, Kvasnička J, Srp B, Živný J. Tromboembolické stavy v porodnické praxi. *Moderní gynekologie a porodnictví* 2002; 11: 349 – 353.
9. Hull RD, Raskop GE, Rosenbloom J. Optimal therapeutic level of heparin therapy in patients with venous thrombosis. *Arch. Intern Med* 1992; 152: 1589 – 1595.
10. Klenner P et al. Vnitřní lékařství. Praha, Galén 1999: 209 – 212.
11. Krishnamurthy P, Martin CB, Kay HH et al. Catheter-directed thrombolysis for thromboembolic disease during pregnancy: a viable option. *J Matern Fetal Med* 1999; 8 (1): 24–7.
12. Kramer WB, Belfort M, Saade GR et al. Successful urokinase treatment of massive pulmonary embolism in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995; 86 (4, Pt 2): 660 – 662.

13. Kvasnička J. Patofyziologie žilní trombózy. *Moderní gynekologie a porodnictví* 2002; 11: 323 – 329.

14. Kvasnička J, Hájek Z, Živný J, Srp B. Trombofilie v těhotenství a šestinedělí. *Moderní gynekologie a porodnictví* 2002; 11: 340 – 349.

15. Kvasnička J et al. Hemostáza v těhotenství. *Čs Gynek.* 21994; 59: 21.

16. Ludwig HH et al. Thrombolytic treatment during pregnancy. *Thromb Haemost* 1981; 46: 438.

17. Ludwig HH. Thromboembolische Erkrankungen in der Schwangerschaft und im Wochenbett. *Z Geburtsh Perinat* 1992; 176: 169.

18. Macklon NS, Greer IA. Venous thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology: the scottish experience. *Scottish Medical Journal* 1996; 41: 83 – 86.

19. Onoyama Y, Minamitani M, Takeuchi H et al. Use of recombinant tissue-type plasminogen activator to treat massive pulmonary embolism after cesarean section: a case report. *J Obstet Gynaecol Res* 1996; 22 (3): 201 – 8.

20. Rath W, Heilmann L. Gerinnungsstörungen in Gynäkologie und Geburtshilfe. *Georg Thieme Verlag* 1999; 132 – 143.

21. Torngren S, Hjeritberg R, Rosfors S et al. The long-term outcome of proximal vein thrombosis during pregnancy is not improved by the addition of surgical thrombectomy to anticoagulant treatment. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 12: 31 – 36.

22. Turrentine MA, Braems G, Ramirez MM. Use of thrombolytics for the treatment of thromboembolic disease during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1995; 50: 534 – 541.

MUDr. Mark Procházka, Ph.D.
* **doc. MUDr. Věra Krčová, CSc.**
* **MUDr. Jana Procházková**
MUDr. Marek Ľubužský, Ph.D.

Porodnicko – gynekologická klinika
FN a LF UP Olomouc
* Hematoonkologická klinika
FN a LF UP Olomouc