

Úspešné podanie trombolytickej liečby tehotnej pacientke s ischemickou náhlou cievnu mozgovou príhodou

Successful application of intravenous thrombolysis in a pregnant woman with acute ischemic stroke

Kaščák P.^{1,2}, Bojda M.³, Schwandner A.¹, Cimprichová A.³

¹Gynekologicko-pôrodnická klinika, Fakultná nemocnica, Trenčín

²Fakulta zdravotníctva, Trenčianska univerzita Alexandra Dubčeka, Trenčín

³Neurologické oddelenie, Fakultná nemocnica, Trenčín

ABSTRACT

Objective: To present a case of acute ischemic stroke in a pregnant patient and to describe a successful treatment by intravenous thrombolysis in pregnancy.

Design: Case report.

Setting: Department of Obstetrics and Gynecology, Department of Neurology, Hospital Trenčín, Faculty of Healthcare, Alexander Dubček University of Trenčín, Slovakia.

Case report: We report a case of a pregnant woman with acute ischemic stroke of unknown etiology at 34.

week of pregnancy. We describe diagnostic algorithm and application of treatment regimen, followed by evaluation of differential diagnosis to clarify the etiology of the stroke. The patient gave birth to a healthy baby per vias naturales at 37th week of pregnancy.

Conclusion: This case highlights the rare occurrence of stroke in pregnancy. The intravenous thrombolytic therapy should be considered, although standard treatment guidelines in pregnancy do not exist.

KEYWORDS

acute stroke, pregnancy, intravenous thrombolysis

SÚHRN

Cieľ práce: Popísať prípad ischemickej náhlej cievnej mozgovej príhody u tehotnej pacientky a poukázať na úspešnú liečbu trombolýzou v gravidite.

Typ štúdie: Kazuistika.

Názov a sídlo pracoviska: Gynekologicko-pôrodnická klinika, Neurologické oddelenie, Fakultná nemocnica Trenčín; Fakulta zdravotníctva, Trenčianska univerzita Alexandra Dubčeka v Trenčíne, Slovensko

Kazuistika: Prezentovaný je prípad tehotnej pacientky s náhlou cievnu mozgovou príhodou v 34. týždni gravidity bez známej etiológie. Dokumentovaný je postup

diagnostiky a liečby náhlej cievnej mozgovej príhody v gravidite, aj s následnou diferenciálne diagnostickou rozvahou na objasnenie jej etiológie. Pacientka porodila spontánne zdravé dieťa na konci 37. týždňa gravidity.

Záver: Tento prípad zdôrazňuje raritný výskyt cievnej mozgovej príhody v gravidite. Hoci štandardizovaný postup pri diagnostike a liečbe cievnej mozgovej príhody v gravidite neexistuje, je treba zvážiť aj podanie intravenózne trombolytickej liečby.

KĽUČOVÉ SLOVÁ

cievna mozgová príhoda, gravidita, intravenózna trombolýza

MUDr. Peter Kaščák, PhD., e-mail: pkascak@gmail.com
Čes. Gynek., 2020, 85, č. 5, s. 319–324

ÚVOD

Celková incidencia všetkých typov náhlej cievnej mozgovej príhody (CMP) u netehotných žien vo fertilnom veku je cca 4,3–8,3 na 100 tisíc žien ročne [24]. Ischemická CMP sa vyskytuje 10krát častejšie ako hemoragická [16]. Väčšina postihnutých žien v tomto veku má dobrú prognózu a po adekvátnej diferenciálnej diagnostike a liečbe

býva šanca na následnú úspešnú tehotnosť vysoká [13]. Počas gravidity incidencia CMP stúpa až na 18,3–34,2 na 100 000 žien a zodpovedá za 5 % materských úmrtí [23, 24]. Pritom ešte v roku 1995 sa mortalita udávala na úrovni až 10 % [20]. V Spojenom Kráľovstve v rokoch 2011–2013 umrelo na CMP v gravidite 26 žien, čo bolo 0,75 na 100 000 pôrodov [4]. V porovnaní s netehotnými je inci-

dencia ischemickej CMP najvyššia peripartálne a v šestonedelí [1].

Z hľadiska etiológie ischemickej CMP dominujú hlavne kardioembolizačné ikty pri valvulárnych poruchách, fibrilácii predsiení, paradoxnej embolizácii pri patentnom foramen ovale (PFO) [4]. CMP komplikuje aj hematologické ochorenia v rámci rôznych vrodených alebo získaných trombofilných stavov, antifosfolipidový syndróm, deficit anti-trombínu III, deficit proteínu C, S. V menšej miere je príčinou mozgovej ischémie cerebrálna angiopatia ako disekcia, ateroskleróza alebo fibromuskulárna dysplázia [11]. Je ťažké definovať, aký veľký podiel v etiológii ischemickej CMP zohráva samotná gravidita so známym sklonom k hyperkoagulácii.

Medzi špecifické príčiny ischemickej CMP v gravidite patrí preeklampsia, eklampsia, choriokarcinóm, embólia plodovou vodou, popôrodná mozgová angiopatia, tehotenská kardiomyopatia [5]. Popri známých všeobecných rizikových faktoroch CMP, ako sú arteriálna hypertenzia, diabetes mellitus, poruchy metabolizmu lipidov, arytmie, nikotinizmus a iné, poznáme v gravidite aj špecifické rizikové faktory. Patria k nim vek tehotnej nad 35 rokov, keď je dvakrát vyššie riziko CMP, viacplodová gravidita, pôrod cisárskym rezom (SC), keď je 3–12-krát vyššie riziko CMP, a popôrodné infekcie [5, 9]. Aj vzhľadom na komplexnosť hyperkoagulačného stavu v gravidite je 28–46 % ischemických CMP v gravidite etiologicky neobjasnených [5].

Liečba ischemickej CMP je urgentný stav, ktorej cieľom je zabezpečiť dostatočnú perfúziu krvi do postihnutej oblasti mozgu. Najčastejšou príčinou ischémie je stenóza alebo oklúzia mozgovej cievy. V akútnom štádiu liečby sa snažíme o rekanalizáciu postihnutej cievy. Z rekanalizačných metód sa využíva intravenózna trombolýza (IVT), endovaskulárna mechanická trombektómia (EMT) alebo ich kombinácia [23]. Pri trombolytickej liečbe boli v minulosti používané rôzne trombolytiká – urokináza, streptokináza, rekombinantný tkanivový aktivátor plazminogénu (rtPA), aj s rôznou cestou podania trombolytika – intravenózne, intraarteriálne [19]. Z uvedených trombolytík sa ako najefektívnejší postupom času ukázal rtPA. Štandardne sa rtPA podáva intravenózne v dávke 0,9 mg/kg hmotnosti pacienta, maximálna celková dávka predstavuje 90 mg. Časové okno na podanie rtPA je 4,5 hodiny od vzniku príznakov ischemickej CMP. Z neurologických indikácií nachádzame prípady použitia trombolytika v gravidite okrem ischemickej CMP aj pri trombóze mozgových splavov. Okrem neurologickej indikácie môže byť trombolytická liečba použitá u gravidných pri liečbe hlbokjej venózne trombózy, pľúcnej embólii, trombóze mechanickej chlopne.

Skúsenosti s trombolyticou liečbou ischemických CMP v gravidite sú však limitované. Aj keď liečbu CMP riadi neurológ, tehotné pacientky sú v akútnom stave často primárne konzultované na pôrodníckom pracovisku. Preto je pre pôrodníkov dôležité poznať príznaky a manažment CMP v gravidite, najmä v iničiálnom štádiu, keď je možné podať najúčinnnejšiu a najefektívnejšiu liečbu [16]. Oneskorenie diagnostiky a liečby môže mať za následok výrazne horšiu prognózu, prípadne aj s trvalým neurologickým deficitom.

VLASTNÉ POZOROVANIE

Prezentujeme kazuistiku 37-ročnej pacientky s ischemickou CMP v 34. týždni gravidity. Anamnesticky bola pacientka sledovaná pre sideropenickú anémiu, mala histologicky verifikovanú celiakiu, hyperprolaktinémiu, hirzutizmus. V roku 2011 mala dvakrát spontánny abort v I. trimestri gravidity. V roku 2012 spontánne porodila zdravé dievča v 37. týždni tehotenstva. Gravidita v roku 2012 bola komplikovaná rozvojom varixov v oblasti genitálu a v povodí vena saphena magna obojstranne. Preventívne bol podávaný nízkomolekulárny heparín (LMWH). Počas aktuálnej gravidity v roku 2017 bola nutná substitúcia železa pre sideropenickú anémiu. Pre postupný nárast D-diméru od 6. týždňa tehotenstva s prihliadnutím na anamnézu bol znovu ordinovaný LMWH v preventívnej dávke a kompresívna liečba dolných končatín (DK). Počas gravidity absolvovala pre bolesti DK tri razy ultrazvukové vyšetrenie (UZV) venózneho systému DK, kde bol popísaný obojstranný nález chronickej venózne insuficiencie 1. až 2. stupňa, bez známok flebotrombózy či tromboflebitídy.

Dňa 13. 11. 2017 po kontaktovaní neurológa posádkou rýchlej lekárskej pomoci cez stroke mobil bola pacientka privezená na neurologickú ambulanciu s anamnézou pravostrannej hemiparézy a poruchou reči v zmysle fatickej poruchy. V objektívnom neurologickom náleze National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) mala pacientka 16 bodov – to znamená stredne ťažkú až ťažkú CMP. NIHSS je všeobecne používaná škála v neurológii, ktorá hodnotí závažnosť CMP. Bola prítomná lézia dominantnej hemisféry s ťažkou pravostrannou hemiparézou akcentovanou na pravej hornej končatine (PHK) až do plégie, deviácia bulbov dolava, ľahká fatická porucha, lézia n. VII vpravo, hemihypestéza vpravo, hemianopsia vpravo. Od úvodu dominoval tiež výrazný psychomotorický nepokoj pacientky s nutnosťou podávania benzodiazepínov a výrazné bolesti pravej DK. TK bol 120/80 torr, na EKG sínusová tachykardia 124/min.

Urgentne bolo realizované CT mozgu s prekrytím plodu, kde bol nález bez ložiskových zmien,

bez včasných ischemických zmien, kalcifikát v bazálnych gangliách vpravo, bez známok hyperdense artery sign (HAS). Laboratórne bol hemoglobín 86 g/l, D-dimér 4,27 mg/l, kalium 3,51 mmol/l. Pôrodnický nález bol normálny, aj plod sa vyvíjal normálne a veľkosťou odpovedal dĺžke gestácie.

Vzhľadom na závažný neurologický deficit a po zvážení pomeru benefit/riziko sme pristúpili k podaniu IVT. Door to needle time (DNT) – čas od príchodu pacientky do nemocnice po podanie IVT – bol 65 minút. Onset to treatment time (OTT) – čas od vzniku príznakov do podania IVT – bol 120 minút. Podali sme 40 mg rtPA, čo je 0,83 mg/kg hmotnosti. Pri neurologických kontrolách došlo postupne k zlepšeniu objektívneho nálezu. Dve hodiny po IVT bolo NIHSS 14, došlo k zlepšeniu hybnosti pravej DK a ústupu deviácie bulbov, 7 hodín po IVT bolo NIHSS 4, čo už znamenalo ľahký neurologický deficit. Pretrvávala ľahká paréza PDK aj PHK, centrálna lézia n. VII vpravo a ľahká expresívna fatická porucha.

Deväť hodín po podaní rtPA sme realizovali magnetickú rezonanciu (MRI) mozgu, kde bola popísaná akútna ischémia v povodí laterálnych lentikulostriatálnych vetiev arteria cerebri media (ACM) vľavo, tiež punktforná akútna ischémia hlboko v bielej hmote frontálne vpravo a na frontoparietálnom rozhraní bilaterálne. Na MR angiografii (MRA) bola hemodynamicky významná stenóza až oklúzia v distálnom úseku M1 ACM vľavo. Do liečby sme nasadili kyselinu acetylsalicylovú (ASA) 100 mg denne, klopidogrel 75 mg denne, enoxaparín 0,4 ml s.c. denne. Dva dni po IVT bola UZV verifikovaná akútna krurálna flebotrombóza vpravo, s nízkym potenciálom embolizácie a výrazne pozitívny D-dimér – 25,20 mg/l. Navýšili sme enoxaparín na 0,5 ml s.c. à 12 hodín, ponechali sme ASA 100 mg denne a vysadili sme klopidogrel. Vzhľadom na viacpočetné ischemické lézie mozgu sme predpokladali embolizačnú etiológiu CMP.

V rámci diferenciálnej diagnostiky sme realizovali transtorakálnu echokardiografiu (TTE), interné vyšetrenie, vylúčili sme vaskulitídy, systémové ochorenia, antifosfolipidový syndróm, hyperkoagulačné stavy. Bol realizovaný EKG Holter monitoring bez záchyty arytmie. Pri DNA analýze trombofilných stavov je pacientka heterozygot MTHFR 677C-T, bez zvýšenej hladiny homocysteínu. Ako najpravdepodobnejšiu príčinu CMP sme v tom čase zvažovali paradoxnú embolizáciu pri PFO a verifikovanej trombóze PDK. Gravidita čiastočne limitovala diagnostický proces, upustili sme od kontrastných vyšetrení pre obavy pacientky z ohrozenia dieťaťa. Počas gravidity sme nemohli diagnostikovať ani eventuálnu venóznou trombózu iliackých alebo panvových vén venografiou, ktorá by pri potvrdení pravo-ľavého (PL) skratu tiež mohla byť etiologickým faktorom CMP.

Neurologický stav sa postupne zlepšoval. Na 10. deň po IVT bola pacientka preložená na gynekologicko-pôrodnickú kliniku. Pri preložení bolo NIHSS 1. Na 23. deň po IVT, v 37. týždni gravidity spontánne nastúpila pôrodná činnosť. Pacientka bez komplikácií porodila zdravého chlapca s hmotnosťou 3350 gramov a s Apgarovej skóre 10/10, v 1., resp. 5. minúte života.

S odôvodnením kardiológa na semiinvazívnu transezofageálnej echokardiografie (TEE) bolo vyšetrenie TEE realizované až po pôrode. Nález PFO ako možný etiologický faktor ochorenia sa nepotvrdil. Po pôrode sme doplnili aj kontrolné CT mozgu, kde bola popísaná postischemická lézia bazálnych ganglií vľavo, tiež CTAG extra aj intrakránia, kde bol nález tesnej stenózy M1 úseku ACM vľavo. Doplnili sme aj UZV venózneho systému, kde bol prietok od vena cava inferior až do periférie normálny, došlo ku kompletnej rekanalizácii vena tibialis posterior vpravo. Neurologický nález bol stacionárny (NIHSS 0), len s občasnými parestéziami PHK. Prepustená bola 9 dní po pôrode v dobrom klinickom stave.

DISKUSIA

Gravidita bola historicky kontraindikáciou trombolytickej liečby, preto nemáme k dispozícii údaje z klinických štúdií [19]. Prvá správa o použití rtPA v gravidite je z roku 2002, avšak ďalšie publikácie sú až z roku 2006 [23]. Spočiatku boli obavy z rizika placentárnej abrupcie, retroplacentárneho krvácania, abortu, peripartálneho krvácania a možnej teratogenity [14]. Potvrdilo sa však, že rtPA neprechádza placentárnou bariérou [24]. Ešte menej skúseností ako s IVT v gravidite je s endovaskulárnou liečbou typu mechanickej trombektómie. Do roku 2019 bolo publikovaných len 9 kazuistik, všetky s priaznivým efektom [24]. EMT má vyšší rekanalizačný potenciál ako IVT. Podľa odporúčaní American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) z roku 2015 môže byť IVT podaná v gravidite, keď predpokladaný benefit liečby stredne ťažkej až ťažkej CMP preváži predpokladané zvýšené riziko vnútromaternicového krvácania, ktoré by mohlo byť spojené s abrupciou placenty [6]. Najnovšie odporúčania AHA/ASA z roku 2018 sú bez zmeny pôvodných odporúčaní [17]. Podľa publikovaných prípadov nie je u gravidných žien IVT spojená s vyšším rizikom intrakraniálneho krvácania ani úmrtia proti všeobecnej populácii. Riziko hemoragickej komplikácie pri systémovej trombolytickej liečbe pri všetkých indikáciách u matky je 8 % [7].

Jednou zo zásadných úloh pri CMP je určenie jej etiológie. Na základe správne určeného etiologického faktora CMP môžeme následne rozhodnúť o adekvátnej medikamentóznej sekundárnej prevencii CMP alebo prípadných intervenčných

postupoch, ktorých cieľom je minimalizácia rizika recidívy CMP. V našom prípade sa doposiaľ etiológiu ochorenia nepodarilo zistiť. Vzhľadom na viacpočetné ischemické lézie mozgu v rôznych teritóriách mozgových ciev sa javila ako najpravdepodobnejšia embolická etiológia. K tejto etiológii zväzda aj diagnostikovaná flebotrombóza v oblasti PDK a nemožnosť vylúčenia trombozy v oblasti iliackých a panvových vén počas gravidity. K tejto hypotéze nás vedie aj údaj o vysokej hladine D-diméru už počas gravidity pred IVT a aj jeho vysoké hladiny po podaní rtPA. Predpokladáme postupný nárast trombu nejasnej lokality v gravidite, uvoľnenie trombu s následnou embolizáciou do CNS s klinikou iktu v povodí ACM vľavo. V deň IVT bola hladina D-diméru 4,27 mg/l. Fyziologicky dochádza počas gravidity postupne k zvýšeniu hladiny D-diméru do cca 400 % oproti normálu [12]. V našom laboratóriu je norma do 0,5 mg/l, teda v gravidite predpokladáme normu do 2 mg/l. Vzhľadom na vyššie hodnoty bol predpoklad recentnej neprímerane zvýšenej trombotickej aktivity už počas gravidity. Podaním rtPA sme „rozpustili“ trombus alebo časť trombu. Dva dni po IVT bola hladina D-diméru výrazne vysoká – 25,20 mg/l.

Je otázne, akú hmotnosť pacientky treba brať do úvahy pri dávkovaní rtPA, či hmotnosť pred graviditou, alebo aktuálnu v čase CMP. Nárast hmotnosti počas gravidity je podmienený viacerými faktormi zo strany matky aj dieťaťa. Keďže molekula rtPA neprechádza cez placentárnu bariéru, môžeme odpočítať hmotnosť dieťaťa, plodovej vody aj placenty. Podiel uvedených faktorov na celkovom zvýšení hmotnosti v gravidite je individuálny. V našom prípade bol celkový hmotnostný prírastok v gravidite 10 kg. Pri hmotnosti 48 kg pred graviditou sme podali 40 mg rtPA, čo bolo 0,83 mg/kg hmotnosti. Aj aktuálne odporúčania dávkovania rtPA uvažujú o hmotnosti pacientky pred graviditou, resp. na jej začiatku [16].

Súhrnne bolo do roku 2018 publikovaných 18 prípadov liečby ischemickej CMP pomocou rtPA, EMT alebo ich kombináciou v gravidite [23]. Z hľadiska celosvetovo stúpajúceho veku tehotných žien je zaujímavé, že až sedem žien (39 %) malo viac ako 35 rokov. Šesť dokumentovaných prípadov bolo v prvom, osem v druhom a štyri v treťom trimestri gravidity. V 17 prípadoch bola liečba efektívna, jedna žena umrela. Etiologicky bola príčina CMP až 15-krát objasnená. Len u troch žien sa nepodarilo určiť etiologický faktor, podobne ako v našom prípade. To je však v rozpore s inými publikáciami, ktoré udávajú až takmer 50 % neobjasnených prípadov [5]. Z hľadiska hemoragických komplikácií, ktoré sa všeobecne udávajú v 8 %, boli popísané 2 intrakraniálne krvácania. U 1 ženy sa UZV zobrazil intrauterinný hematóm, hoci je známe,

že rtPA neprechádza placentárnou bariérou. rtPA ale navodzuje v tele komplexný hypokoagulačný stav, preto situácia, že samotná molekula rtPA neprechádza placentou, nemusí byť rozhodujúca. Z hľadiska plodu sa 13 detí narodilo zdravých, dve ženy podstúpili interrupciu, jedno dieťa umrelo spolu s matkou a v dvoch prípadoch v čase publikovania ešte gravidity prebiehali.

Aktuálne je diskutované práve podávanie rtPA v prípade zvýšeného rizika pôrodnického krvácania pri placenta praevia, pri akútnom SC alebo v neskorých štádiách gravidity, kde sa zdá bezpečnejšie použitie EMT [14].

Diskutabilné je, prečo sme vstupne nerealizovali CTAG vyšetrenie na verifikáciu eventuálnej cievnej oklúzie s následnou endovaskulárnou liečbou (EMT) pri pozitívnom náleze. K štandardom diagnostiky CMP v akútnom štádiu patrí natívne CT mozgu a CTAG vyšetrenie extra- aj intrakraniálnych mozgových ciev. Každému pacientovi, ktorý je v časovom okne pre rekanalizačnú liečbu, je realizované CTAG vyšetrenie po vylúčení hemorágie na natívnom CT mozgu [16]. V našom prípade sme o EMT neuvažovali a CTAG sme nerealizovali. Vzhľadom na nízky počet pacientok, ktoré podstúpili IVT alebo EMT v gravidite, nie je jasný benefit EMT oproti IVT u gravidných, aj keď nie je dôvod si myslieť, že výsledky by boli rozdielne oproti „negravidnej“ populácii. Na rozdiel od prvého použitia IVT v gravidite v roku 2002 bola prvá EMT u tehotnej publikovaná až v roku 2016 a kombinácia IVT s EMT v roku 2017 [23].

Prvá kazuistika, kde bola v liečbe v gravidite úspešne použitá kombinácia IVT a EMT aj s dokumentovaným pôrodom zdravého dieťaťa a priaznivým outcome matky, je z roku 2018 [23]. Pacientka, 36 rokov, bola prijatá v 21. t. t. s potvrdenou oklúziou ľavej internej karotickej artérie. Diagnóza bola stanovená magnetickou rezonanciou. Stav pacientky sa upravil z pôvodného NIHSS 13 na 4 po výkone. Porodila plánovane v 39. t. t. zdravé dieťa, spôsob pôrodu nie je publikovaný. Tieto údaje však v čase našej kazuistiky ešte neboli známe.

Ďalším dôvodom nerealizácie CTAG bolo, že pacientka mala negatívne natívne CT mozgu bez známok HAS. HAS je silný „indikátor“ cievnej oklúzie [10]. Na natívnom CT sa HAS javí ako fokálna hyperdensita, ktorá je priamo podmienená tromboembolickým materiálom v lumene okludovanej cievy. CT protokol na našom pracovisku využíva 4,8 mm a 1,2 mm CT rezy, z čoho vyplýva senzitivita HAS cez 90 % [18]. Dôležitým argumentom nerealizácie CTAG bol aj výrazný psychomotorický nepokoj pacientky. V našej nemocnici nie je možnosť realizácie EMT. Myslíme si, že transport do centra pre EMT s „tečúcim“ trombolitikom pri popísanom psychomotorickom nepokoji s nutnosťou tlmenia predstavoval

zvýšené riziko hemoragickej komplikácie pre matku aj dieťa. Transport s „tečúcim“ trombolýtikom k následnej EMT bol však kazuisticky popísaný, pacientka ale nebola nepokojná [14]. K CMP došlo v 34. t.t., gravidita bola ukončená elektívnym SC v 39. t.t.. Pri trombolýze použitej u 141 žien došlo k závažnému krvácaniu v 8 %, materskému úmrtiu v 3 %, k abortu v 6 % a k predčasnemu pôrodu v 10 % [21]. Aj v nami prezentovanej kazuistike pacientka porodila predčasne, hoci už na hranici zrelosti plodu. V jej prípade však porodila predčasne aj prvé dieťa. Ďalšími dôvodmi, prečo sme neindikovali CTAG, bolo riziko röntgenového žiarenia a podania kontrastnej látky, ktorá môže prechádzať cez placentu s rizikom hypotyroidizmu u dieťaťa pri použití v 3. trimestri gravidity. Tento argument je však už prekonaný [14].

Aktuálne najväčší súbor tehotných s CMP v gravidite bol publikovaný v tomto roku [8]. Pri analýze 37 360 772 hospitalizácií u tehotných žien v rokoch 2007–2015 v USA malo CMP 16 694 (0,045 %) žien. Incidencia v rokoch sa nemenila, CMP bola dôvodom hospitalizácie u 1 z 2222 hospitalizácií (42,8 na 100 000 hospitalizácií v roku 2007 oproti 42,2 na 100 000 žien v roku 2015). Mortalita však v čase klesala z 5,5 % v roku 2007 na 2,7 % v roku 2015. Znižovanie mortality, rovnako ako vo všeobecnej populácii, úzko súvisí s modernou diagnostikou a zavedením IVT a EMT do liečby. Mortalita v celom sledovanom období u žien s CMP bola však 385 násobne vyššia oproti ostatným hospitalizovaným tehotným (4,21 % oproti 0,011 %). Potvrdila sa zvýšená incidencia CMP so zvyšujúcim sa vekom tehotných, najmä nad 45 rokov. Zaujímavým zistením bolo, že SC porodilo 17,9 % žien s CMP, pričom až 30 % žien bez CMP. V nami prezentovanom prípade rodička takisto porodila spontánne, bez akýchkoľvek komplikácií. Aj na základe publikovaných údajov sme presvedčení, že spontánny pôrod je u stabilizovanej pacientky benefitom, keďže operačný výkon môže znovu zvýšiť riziko tromboembolických komplikácií. Preto je zváženie vedenia pôrodu veľmi dôležitým a zodpovedným rozhodnutím pôrodníka a neurológa a na eventuálny elektívny cisársky rez musia byť jasne definované dôvody. Vaginálny pôrod má byť pri chýbaní pôrodníckej indikácie jasne preferovaný pri ischemickej CMP. Aj v prípadoch anamnézy intrakraniálneho krvácania má byť prísne zvýšená možnosť vaginálneho pôrodu s prípadnou epidurálnou analgéziou a eventuálnym skrátením druhej doby pôrodnej [4].

Zaujímavé bolo sledovanie rizika rekurencie CMP v gravidite u žien s anamnézou CMP pred tehotenstvom [13]. Bolo analyzovaných 48 gravidít u 24 žien. Pri 31 graviditách (64,6 %) to bola anamnéza ischemickej CMP, 11 (22,9 %) malo anamnézu

tranzitórneho ischemického ataku (TIA) a 6 (12,5 %) hemoragickej CMP. Dokumentovaných bolo 34 pôrodov. V skupine žien s anamnézou hemoragickej CMP boli všetky štyri pôrody ukončené SC, v skupine TIA z 9 pôrodov bolo 5 cisárskym rezom (55 %) a v skupine 21 pôrodov s anamnézou ischemickej CMP bolo SC ukončených 6 (28,5 %). Z uvedených údajov je zrejmé, že SC nemusí byť elektívne indikovaná ani u žien s anamnézou CMP pred graviditou. Preventívna liečba LMWH bola podaná pri 8 zo 48 gravidít (16,7%) a liečba ASA pri 15 zo 48 gravidít (31,25 %). Medikamentózna forma prevencie bola spolu podaná pri menej ako polovici tehotností (48 %), čo je diskutabilné. Aj keď sa literárne popisuje zvýšené riziko CMP v gravidite, v sledovanej skupine nedošlo k žiadnej recidíve. Oproti tomu mimo graviditu malo recidívu 8 žien zo skupiny ischemickej CMP (25,8 %). Žiadna recidíva v gravidite nebola popísaná ani v súbore 213 žien (569 gravidít) s anamnézou CMP z Holandska [22]. Vo francúzskej štúdii 187 tehotností bola recidíva v gravidite v dvoch prípadoch (1 %) [13].

Zdá sa, že napriek prokoagulačnému stavu, pripisovanému vyššiemu riziku a často absentujúcej prevencii, je recidíva CMP aj u žien s anamnézou príhody veľmi zriedkavá. Celkovo bolo do roku 2019 analyzovaných 909 tehotností a bolo opísaných 9 recidív (1 %). Najčastejšou etiológiou pri 7 z nich bol antifosfolipidový syndróm a k príhode dochádzalo napriek kombinovanej preventívnej liečbe [13]. Tieto zistenia sú z hľadiska konzultovania s pacientkou klinicky významné. Sledované bolo aj riziko rekurencie CMP u žien s anamnézou CMP počas predchádzajúcej gravidity [11]. V metaanalýze z rokov 1980–2018 sa však podarilo identifikovať len 55 následných gravidít spĺňajúcich kritériá. Rekurencia bola opísaná len u jednej ženy (2 %) v I. trimestri. Pacientka mala recidívu cerebrálnej venózneho trombozy, v aktuálnej rizikovej gravidite bola bez preventívnej liečby.

Podľa American College of Chest Physicians (ACCP) odporúčaní je indikované u gravidných žien s akútnym tromboembolizmom pokračovanie v antikoagulačnej liečbe minimálne 6 týždňov po pôrode, pri minimálnej celkovej dĺžke antikoagulácie 3 mesiace [2]. Preto sme pacientku po pôrode ponechali na liečbe LMWH + ASA.

Na základe aktuálnych vedomostí má byť v súčasnosti diagnostika a liečba tehotných žien s CMP v podstate rovnaká ako u netehotej populácie. Až v roku 2018, niekoľko mesiacov po nami uvádzanej kazuistike, boli vydané dva články charakteru odporúčaní, zaoberajúce sa manažmentom CMP v gravidite [4, 15]. Je nutné „demystifikovať“ použitie CT aj angioCT u tehotných, keďže tieto vyšetrenia sú zásadné pre správnu diagnostiku a liečbu a tým prognózu pre matku i plod [19].

ZÁVER

Uvedená kazuistika dokumentuje úspešné intravenózne podanie rtPA v liečbe ischemickej CMP. Klinicky závažný iktus skončil s výborným výsledným outcome matky aj dieťaťa. Je možné predpokladať, že vzhľadom na zvyšujúci sa vek tehotných žien, ktorý sa spolu s nárastom morbidita považuje za rizikový faktor, bude tehotných s CMP pribúdať. Aj pri ischemickej CMP u tehotných má v súčasnosti hlavné miesto liečba IVT, EMT alebo ich kombinácia. CMP v gravidite alebo v osobnej anamnéze nie je absolútnou indikáciou na vedenie pôrodu cisárskym rezom. Je dôležité vedieť, že riziko recidívy u žien s anamnézou CMP mimo tehotnosť je v aktuálnej gravidite veľmi zriedkavé. Podľa našich vedomostí ide o prvý prípad podania rtPA tehotnej v Slovenskej republike.

LITERATÚRA

- Ban, L., Sprigg, N., Nelson-Piercy, C., et al.** The incidence of first stroke in pregnant and nonpregnant women of childbearing age: a population-based cohort study from England. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(4), p. e004601.
- Bates, SM., Jaeschke, R., Stevens, SM., et al.** Diagnosis of DVT: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2012, 141(2), p. 351-418.
- Brozman, M.** Systémová intravenózna trombolýza mozgových infarktov – najlepšia alternatíva liečby? *Neurol praxi*, 2014, 15(3), s. 120-124.
- Cauldwell, M., Rudd, A., Nelson-Piercy, C.** Management of stroke and pregnancy. *Eur Stroke J*, 2018, 3(3), p. 227-236.
- Del Zotto, E., Giossi, A., Volonghi, I., et al.** Ischemic stroke during pregnancy and puerperium. *Stroke Res Treatment*, 2011, 606780.
- Demaerschalk, BM., Kleindorfer, DO., Adeoye, OM., et al.** Scientific rationale for the inclusion and exclusion criteria for intravenous alteplase in acute ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the AHA/ASA. *Stroke*, 2016, 47, p. 581-641.
- Demchuk, AM.** Yes, intravenous thrombolysis should be administered in pregnancy when other clinical and imaging factors are favorable. *Stroke*, 2013, 44, p. 864-865.
- Elgendy, IY., Gad, MM., Mahmoud, AN., et al.** Acute stroke during pregnancy and puerperium. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(2), p. 180-190.
- Gear, KE., Bushnell, CD.** Stroke and pregnancy: clinical presentation, evaluation, treatment, and epidemiology. *Clin Obstet Gynecol*, 2013, 56(3), p. 50-59.
- Jensen-Kondering, U., Riedel, C., Jansen, O.** Hyperdense artery sign on computed tomography in acute ischemic stroke. *World J Radiol*, 2010, 2(9), p. 354-357.
- Karjalainen, L., Tikkanen, M., Rantanen, K., et al.** Pregnancy-associated stroke – a systematic review of subsequent pregnancies and maternal health. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2019, 19, 187. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2339-y>.
- Katz, D., Beilin, Y.** Disorders of coagulation in pregnancy. *Brit J Anaesthes*, 2015, 115(2), p. 75-88.
- Khalifeh, A., Berghella, A., Moreno, S., et al.** Stroke recurrence in pregnancy: experience at a regional referral center. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2019, 236, p. 75-78.
- Kristiansen, ES., Vestergaard, HH., Modrau, B., Opiel, LM.** Acute ischemic stroke in late pregnancy treated with intravenous thrombolysis and endovascular therapy. *Case Rep Neurol*, 2019, 11, p. 41-46.
- Ladhani, NNN., Swartz, RH., Foley, N., et al.** Canadian stroke best practice consensus statement: Acute stroke management during pregnancy. *Int J Stroke*, 2018, 13(7), p. 743-758.
- Pacheco, LD., Hankins, GDV., Saad, AF., Saade, GR.** Acute management of ischemic stroke during pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2019, 133(5), p. 933-939.
- Powers, WJ., Rabinstein, AA., Ackerson, T., et al.** Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2018, 49, p. 46-110.
- Riedel, CH., Jensen, U., Rohr, A., et al.** Assessment of thrombus in acute middle cerebral artery occlusion using thin-slice non-enhanced computed tomography reconstructions. *Stroke*, 2010, 41, p. 1659-1664.
- Rodrigues, R., Silva, R., Fontao, L., et al.** Acute ischemic stroke in pregnancy. *Case Rep Neurol*, 2019, 11, p. 37-40.
- Sharshar, T., Lamy, C., Mas, JL.** Incidence and causes of strokes associated with pregnancy and puerperium. A study in public hospitals of Ile de France. *Stroke in Pregnancy Study Group. Stroke*, 1995, 26, p. 930-936.
- Sousa Gomes, M., Guimaraes, M., Montenegro, N.** Thrombolysis in pregnancy: a literature review. *J Mater-Fetal Neonatal Med*, 2019, 32, p. 2418-2428.
- van Alebeek, ME., de Vrijer, M., Arntz, RM., et al.** Increased risk of pregnancy complications after stroke The FUTURE Study (Follow-up of transient ischemic attack and stroke patients and unelucidated risk factor evaluation). *Stroke*, 2018, 49, p. 877-883.
- Watanabe, TT., Ichijo, M., Kamata, T.** Uneventful pregnancy and delivery after thrombolysis plus thrombectomy for acute ischemic stroke: case study and literature review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(1), p. 70-75.
- Wiącek, M., Kaczorowski, R., Oboz-Adaś, A., et al.** Acute ischemic stroke in a third trimester of pregnancy – cesarean section followed by mechanical thrombectomy. *Int J Neurosci*, 2019, p. 1-4.

MUDr. Peter Kaščák, PhD.
 Gynekologicko-pôrodnická klinika
 Fakultná nemocnica
 Legionárska 28
 911 01 Trenčín
 Slovenská republika
 e-mail: pkascak@gmail.com