

Ischemická cévní mozková příhoda v těhotenství a šestinedělí

MUDr. Stanislava Jakubíček, Ph.D., MUDr. Michal Reif

1. neurologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity v Brně

I když je výskyt ischemické cévní mozkové příhody v těhotenství a šestinedělí stále relativně vzácný, s rostoucí prevalencí obezity, hypertenze a srdečních onemocnění u žen v reprodukčním věku roste i incidence tohoto onemocnění (James et al., 2005). Mozkový infarkt u těhotných žen má svá etiologická, diagnostická a terapeutická specifika. Úkolem tohoto článku je podrobněji se těmito specifickými aspekty zabývat, aby k péči o takové pacientky bylo přistupováno co nejefektivněji pro matku a přitom co nejbezpečněji pro plod.

Klíčová slova: ischemická cévní mozková příhoda, těhotenství, intravenózní trombolýza, mechanická trombektomie, sekundární prevence.

Ischemic stroke during pregnancy and puerperium

Despite the rare occurrence of ischemic stroke in pregnancy and puerperium, the incidence of this disease is rising with the increasing prevalence of obesity, hypertension and cardiac disease among women of childbearing age (James et al., 2005). Ischemic stroke in pregnant women has specific etiological, diagnostic and therapeutic aspects. The purpose of this article is to address these aspects of ischemic stroke in pregnant women in greater detail, so that patient care for mother and fetus are approached safely and effectively at the same time.

Key words: ischemic stroke, pregnancy, intravenous thrombolysis, mechanical thrombectomy and secondary prevention.

Úvod

Ischemická cévní mozková příhoda (iCMP) v těhotenství a šestinedělí má relativně vzácný výskyt, nicméně představuje vážnou hrozbu pro matku i nenarozené dítě a současně i výzvu pro lékaře, aby zvolil správný diagnostický a terapeutický přístup. Nejvyšší riziko představuje období krátce po porodu (OR až 10,8) a postupně klesá během 12 týdnů (OR 2,2) (Kamel et al., 2014).

S rostoucí prevalencí obezity, hypertenze a srdečních onemocnění u lidí v mladším věku stoupá v této skupině i incidence iCMP, což zvyšuje výskyt této nemoci i mezi ženami v reprodukčním věku a tedy i během gravidity a puerperia (James et al., 2005). Mezi další

predisponující faktory rozvoje iCMP v těhotenství patří hemodynamické změny kardiovaskulárního systému spojené s těhotenstvím, hormonálně indukované poškození vaskulární tkáně a hyperkoagulační stav. Diagnostické a terapeutické možnosti v posledních letech zaznamenaly významný pokrok a posunuly iCMP v těhotenství k potenciálně úspěšně léčitelné nemoci.

Tento článek se bude zabývat přehledem etiologie iCMP v těhotenství a šestinedělí, bezpečnostním profilem neurozobrazovacích metod a sumarizovat současná indikační kritéria pro intravenózní trombolýzu, mechanickou trombektomii a sekundární prevenci v graviditě, puerperiu i v průběhu laktace.

Epidemiologie

Metaanalýza za období 1990 až 2017 prokazuje incidenci cévních mozkových příhod u 30 z 100 000 těhotenství, z toho 19,9 příhod tvořily iCMP a trombózy mozkových splavů (Swartz et al., 2017). Až 90 % CMP se projevilo v období porodu nebo v rozmezí šesti týdnů po porodu. Tato studie dále potvrdila, že mrtvice byla třikrát častější u těhotných než u negravidních žen ve věku 15–44 let. Jiná práce hovoří o incidenci ještě nižší 4–11/100 000 těhotenství (Sharshar et al., 1995). Mortalita CMP v těhotenství byla 3,4 % (Khalid et al., 2020). Riziko recidivy iCMP během následující gravidity se pohybuje v rozmezí 0–1,8 %.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: MUDr. Stanislava Jakubíček, Ph.D., stanislava.jakubicek@fnusa.cz, 1. neurologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a LF MU v Brně, Pekařská 53, 656 91 Brno

Cit. zkr: Neurol. praxi 2021; 22(6): 489–495
Článek přijat redakcí: 25. 3. 2020
Článek přijat k publikaci: 4. 6. 2020

Rizikové faktory specifické pro ischemickou CMP v graviditě

Přehled rizikových faktorů a možných příčin iCMP v těhotenství a šestinedělí sumarizuje tabulka 1.

■ **Dispozice k trombofilii** – v těhotenství dochází u matky v důsledku hormonálních změn k fyziologickým adaptacím kardiovaskulárního a hemokoagulačního systému, které pravděpodobně mohou zvýšit riziko iCMP. Gravidita je obvykle spojena s významnými změnami venózního toku a změnami hemostázy, kdy je dispozice k trombofilii fyziologicky zvýšena. Vlivem těhotenských hormonů, zejména estrogenu, dochází ke zvýšení hladiny fibrinogenu, co je důsledkem zvýšené hladiny prokoagulačních faktorů II, VII, VIII, IX, X, XII a XIII, snížené hladiny anti-koagulačních proteinů antitrombinu III a proteinu S a získané rezistence k aktivovanému proteinu C (Brenner et al., 2004). Během nekomplikovaného těhotenství se protrombotická aktivita zvyšuje, což se odráží ve zvýšených koncentracích D-dimerů. Tyto změny jsou nejvýraznější v posledním trimestru a v časném období po porodu, kdy dojde k uvolnění trombotických substancí při odloučení placenty k omezení krvácení.

Trombotické riziko se zvyšuje i v důsledku venózní stáze, která souvisí s kompresí iliakální žíly z gravidní dělohy, event. v rámci May-Thurnerova syndromu. Studie analyzující rizika trombózy v poporodním období prokázala, že tato trombotická rizika přetrvávají až 12 týdnů po porodu (Kamel et al., 2014). Tvorba žilních trombóz v pánvi a dolních končetinách může být tak příčinou iCMP v důsledku paradoxní embolizace cestou patentního foramen ovale (PFO).

■ **Vaskulární rizikové faktory** – mezi nejčastější faktory patří arteriální hypertenze, diabetes mellitus, ischemická choroba srdeční, věk > 35 let a srpkovitá anémie. Mezi faktory životního stylu patří alkohol, kouření a návykové látky (James et al., 2005).

■ **Preeklampsie a eklampsie** je multisystémové onemocnění, které se projevuje v pozdějších stádiích těhotenství

Tab. 1. Přehled rizikových faktorů a příčin vyvolávajících ischemickou CMP v těhotenství a šestinedělí

Rizikové faktory a příčiny	Vysoce rizikové období
Arteriální extra/intrakraniální disekce	Porod
Poporodní cerebrální angiopatie	Šestinedělí
Systémový lupus erythematoses (SLE), antifosfolipidový syndrom, Leidenská mutace, srpkovitá anémie, deficit proteinu C/S	3. trimestr, porod, šestinedělí
Embolie plodovou vodou, vzduchová embolie	Porod, šestinedělí
Gestační hypertenze	Od 2. trimestru
Preeklampsie, eklampsie/HELLP syndrom	Od 2. trimestru, šestinedělí
Choriokarcinom	Nemá konkrétní rizikové období v graviditě
Migréna	V průběhu gravidity
Těhotenská kardiomyopatie	3. trimestr, šestinedělí, až 6 měsíců po porodu
Mechanická chlopenní náhrada	1. a 3. trimestr, porod, šestinedělí

a v prvních 6 až 8 týdnech po porodu. **Preeklampsie** je charakterizovaná přítomností zvýšeného gestačního krevního tlaku (> 140/90 mmHg), proteinurie (> 300 mg/24 hodin) a otoků. Vyskytuje se u 6 % až 8 % všech těhotenství. I když je tento stav obvykle asymptomatický, pacienti si mohou stěžovat na bolesti hlavy, poruchy zraku nebo zmatenost. Vznik epileptických záchvatů nebo kvantitativní poruchy vědomí definuje eklampsii (Sibai et al., 2005). Podíl iCMP souvisejících s preeklampií a eklampií během gravidity se liší od 6 % do 47 %. Přibližně u 2 % až 12 % pacientek s eklampií se vyvine **HELLP syndrom**, život ohrožující stav charakterizovaný hemolytickou anémií (H), elevací jaterních enzymů (EL) a nízkým počtem trombocytů (LP).

Těžká preeklampsie nebo eklampsie se u pacientek může manifestovat fokálními neurologickými příznaky, které imitují příznaky CMP. Klinické příznaky a neuro-radiologické léze častokrát za několik dní nebo týdnů zcela odezní. Mozková počítačová tomografie (CT) a magnetická rezonance (MRI) vykazují subkortikální léze bílé hmoty často s predilekcí okcipitálně a v kortikální šedé hmotě převážně v parietookcipitální oblasti (Del Zotto et al., 2010).

Tyto léze vznikají v důsledku reverzibilního vazogenního edému a jsou podobné nálezům, které se vyskytují u jiných vaskulopatií souvisejících s preeklampií, jako je **reverzibilní encefalopatie v zadní cirkulaci** (*Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES*). Patogeneze je složitá a není zcela objasněna. Hlavním patofy-

ziologickým dějem je dysfunkce endoteliálních buněk, která je navozena uvolněním vazoaktivními mediátory z hypoxické placenty do systémové cirkulace. Dochází k nestabilitě cévního tonu s vazospazmem v různých orgánech a aktivací koagulačního systému s produkcí mikrotrombů. V důsledku těchto procesů vzniká ischemické multiorgánové poškození. Léčba preeklampsie je zaměřená na farmakoterapii arteriální hypertenze a použití magnezium sulfátu, který by měl redukovat rychlost rozvoje eklampsie a zabránit jejích komplikacím (Sibai et al., 2005).

■ **Choriokarcinom** je vzácný maligní novotvar, který obvykle vzniká z placentární trofoblastické tkáně po molárním těhotenství, ale také při porodu, potratu, a mimoděložním těhotenství. Má tendenci časně metastazovat, zejména do plic, mozku, jater a pochvy (Ilancheran et al., 1998). Klinický obraz zahrnuje bolesti hlavy, epileptické záchvaty, encefalopatie, známky intrakraniální hypertenze a nadměrně zvýšené sérové hladiny β choriogonadotropního hormonu (hCG). Ischemická CMP je pravděpodobně způsobena trofoblastickou embolizací nebo přímým vaskulárním poškozením z mozkových metastáz.

■ **Embolie plodovou vodou** (amniotic fluid embolism, AFE) je vzácnou komplikací těhotenství, která nastane v důsledku narušení bariéry mezi plodovou vodou a mateřským oběhem. Vzniká mozková embolie způsobená plodovou vodou vstupující do mateřského oběhu během traumatického porodu nebo v místě narušení membrány placenty (Clark et al.,

1995). AFE se obvykle projevuje v termínu porodu, a to náhlým nástupem dušnosti s hypoxií, akutní hypotenzí a/ nebo kardiální zástavou s následnou koagulopatií. Epileptické záchvaty jsou přítomny v 10–20 % případů. Míra úmrtnosti se pohybuje od 61 % do 86 %. Velké procento přeživších má těžké reziduální neurologické postižení v důsledku trvalé hypoxie.

- **Poporodní cerebrální angiopatie** (PostPartum cerebral Angiopathy, PPA) se také označuje jako forma reverzibilního cerebrálního vazokonstrikčního syndromu (*Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome, RCVS*). Je charakterizována poporodní dočasnou vazokonstrikcí mozkových tepen, obvykle po nekomplikovaném těhotenství, která je spojená s akutním nástupem silných a opakujících se bolestí hlavy s neurologickými symptomy nebo bez dalších neurologických příznaků. Přestože patofyziologie není přesně objasněná, předpokládá se podobná příčina jako u preeklampsie nebo eklampsie. MRI mozku může odhalit hyperintenzity v jakémkoli místě, zejména však v interteritoriální oblasti, MR angiografie (MRA) stenózy velkých a středních mozkových tepen. Tyto radiologické MRI/ MRA nálezy se můžou časem normalizovat (Williams et al., 2007).

- **Těhotenská kardiomyopatie** (peripartum cardiomyopathy) je vzácná dilatační kardiomyopatie, která se vyvíjí v posledním gestačním měsíci těhotenství nebo v prvních pěti měsících po porodu, bez zjištěné příčiny srdečního selhání a při absenci srdečního onemocnění. Mezi rizikové faktory patří věk > 30 let, obezita, těhotenství dvojčat, preeklampsie a závažná hypertenze během těhotenství (Elkayam et al., 2005). Etiologie zůstává nejistá. Klinické příznaky spočívají v rozvoji srdečního selhání. K iCMP dochází přibližně v 5 % jako důsledek sekundární mozkové hypoperfuze při srdečním selhání, ev. kardioembolizace v důsledku nízké ejekční frakce jako rizikového faktoru pro tvorbu intrakardiálních trombů. Mortalita je 9 %, celkem 54 % pacientek se částečně nebo úplně uzdraví.

Zobrazovací metody u ischemické CMP během těhotenství a šestinedělí

V těhotenství se musí pečlivě zvážit výběr diagnostické zobrazovací metody, aby se co nejvíce omezilo riziko expozice plodu ozářením a kontrastní látkou.

Magnetická rezonance

Magnetická rezonance je preferovaná zobrazovací metoda první volby během těhotenství s vysokým diagnostickým přínosem bez radiační expozice matky a plodu. Přestože byl možný teratogenní účinek popsán v některých studiích na zvířecích modelech (Heinrichs et al., 1988), neexistují v současnosti žádné publikované humánní studie, které by naznačovaly poškození plodu vystavením magnetickému poli během MRI vyšetření. Předpoklad, že určité potenciální riziko pro plod může nastat po vystavení velmi silnému magnetickému poli (například ohřev tkáně, zvýšení tělesné teploty, potenciální poškození ucha plodu způsobené vysokou hladinou akustického hluku při klepání cívek) se nepotvrdil (Magin et al., 2000).

Na základě těchto poznatků Americká radiologická společnost doporučuje MRI jako preferovanou zobrazovací modalitu ve všech trimestrech těhotenství (Copel et al., 2017).

Pokud jde o použití **gadolinia** během MRI, toxické účinky nejsou známy, ale depozita gadolinia ve tkáni plodu vyvolávají obavy. Reprodukční studie na zvířatech navíc ukázaly, že vysoké dávky gadolinia mají teratogenní účinky (Okuda et al., 1999). Proto se obecně gadolinium v těhotenství nepoužívá a dle doporučení by mělo být jeho použití omezeno pouze na situace, kdy přínosy jasně převažují nad možnými riziky. K zobrazení intrakraniálních a extrakraniálních arterií je možné v graviditě i v akutním stadiu iCMP použít MRA bez kontrastní látky, tzv. time of flight (TOF) sekvence.

Méně než 0,04 % intravaskulární dávky gadolinia se vylučuje do mateřského mléka během prvních 24 hodin (Kubik-Huch et al., 2000). Z tohoto množství bude dítě resorbovat ze střeva méně než 1 %. Nebyly prokázány žádné nežádoucí účinky gadolinia na dítě vzhledem k malému množství vylučovanému do mléka a omezenému vstřebávání ze střeva.

Kojení by proto nemělo být po podání gadolinia přerušeno (Copel et al., 2017).

Počítačová tomografie

Počítačová tomografie je metodou volby, pokud má pacientka anamnesticky kontraindikace k MRI nebo MRI zobrazení není dostupné. CT vyšetření vyvolává obavy kvůli expozici plodu ionizujícím zářením. Škodlivé účinky záření závisí na stadiu těhotenství, ve kterém je plod vystaven, a celkové dávce absorbovaného záření. Fetální expozice ionizujícího záření z CT hlavy matky je extrémně nízká (< 0,1 mGy). Dávka ozáření plodu z nekontrastního CT mozku je přibližně 5 % dávky přirozeně se vyskytujícího ozáření v okolitém prostředí během celého těhotenství (v průměru to je 0,5–1,0 mGy). Studie prokázaly, že ozáření plodu v dávce menší než 0,1 Gy (100 mGy) není spojena se zvýšeným rizikem nežádoucích účinků na člověka (Copel et al., 2017).

CT angiografii je možné v těhotenství provádět a způsobuje menší ozáření než perfuzní CT vyšetření. I když jodová kontrastní látka může procházet placentou a buď vstupovat do oběhu plodu, nebo procházet přímo do plodové vody, studie na zvířatech nezaznamenaly žádné teratogenní účinky (Morisetti et al., 1994). Ve studiích na lidech navíc nebyly potvrzeny teoretické obavy z možných nežádoucích účinků volného jodu na štítnou žlázu plodu (Bona et al., 1992). Navzdory těmto informacím Americká radiologická společnost obecně doporučuje používat jodovou kontrastní látku pouze tehdy, pokud je to absolutně nutné k získání dalších diagnostických informací, které ovlivní péči o plod nebo ženu během těhotenství (Copel et al., 2017). Alternativou je, dle aktuálních možností a situace, nejprve zobrazení cévního řečiště pomocí neurosonologického vyšetření.

U kojící ženy lze podávat intravenózní jodovou kontrastní látku a kojení může pokračovat bez přerušení (Copel et al., 2017).

Reperfuzní terapie u akutní ischemické CMP v graviditě

Intravenózní trombolýza

Těhotenství a období po porodu je relativní kontraindikací intravenózní trombolýzy (IVT) rekombinantním tkáňovým aktivátorem

plazminogenu (rt-PA). Těhotné ženy byly obecně vyloučeny ze všech randomizovaných kontrolovaných studií (RCT) hodnotících bezpečnost a účinnost reperfuční léčby CMP. Studie na zvířecích modelech nepotvrdily teratogenitu rt-PA.

Ačkoli rt-PA neprochází placentou, existuje teoretické riziko placentárního krvácení a intrauterinní smrti plodu. Retrospektivní analýzy a řada kazuistik potvrdily, že podání alteplázy během těhotenství bylo bezpečné a trombolýza měla srovnatelný účinek a riziko komplikací u těhotných jako u netěhotných žen (Leffert et al., 2016). Analýza 65 článků hodnotících IVT u těhotných žen se závažnými trombotickými příhodami potvrdila, že míra komplikací trombolytické léčby u těhotných žen byla srovnatelná s mírou komplikací IVT u žen, které nebyly těhotné (Sousa Gomes et al., 2019).

Podle **mezinárodních doporučení AHA/ASA 2019** lze uvažovat o intravenózním podání rt-PA v těhotenství, pokud očekávaný přínos léčby středně těžké nebo těžké CMP převažuje nad zvýšeným rizikem děložního krvácení (třída IIb, úroveň C-LD) (Powers et al., 2019). Bezpečnost a účinnost IVT alteplázou prvních 14 dní po porodu není dobře známa.

Podle **doporučení Cerebrovaskulární sekce České neurologické společnosti (ČNS)** z roku 2014 není IVT u těhotných žen spojena s vyšším rizikem intrakraniálního krvácení a úmrtí oproti ženám, které nebyly těhotné a neměly kontraindikace IVT (Neumann et al., 2014). Při zohlednění míry závažných krvácivých komplikací není těhotenství absolutní kontraindikací léčby IVT. Těhotné ženy schopné dát souhlas s podáním IVT mají právo léčbu odmítnout na základě informací, že v publikovaných případech byla zřídka zaznamenána uterinní krvácení a úmrtí plodu.

Absolutní kontraindikací IVT je porod v posledních deseti dnech nebo třetí trimestr s iminentním porodem. Relativní kontraindikací IVT je velký chirurgický výkon v posledních 14 dnech. Tato relativní kontraindikace představuje omezení IVT po císařském řezu.

Praktická doporučení k provedení IVT v graviditě:

- u těhotných žen s akutní iCMP splňujících indikační kritéria pro IVT a po zohlednění

míry závažných krvácivých komplikací lze podat IVT ve standardním režimu (třída IIb, úroveň C-LD),

- kontrolní MRI, ev. CT vyšetření mozku (při kontraindikaci nebo nedostupnosti MRI) provést 22–36 hodin po zahájení IVT,
- navíc ke všem standardně prováděným procedurám v rámci IVT včetně pravidelných kontrol krevního obrazu se doporučuje doplnit ultrazvukové vyšetření k vyloučení tvorby retroplacentárního hematomu a posouzení stavu plodu,
- nejsou k dispozici žádné informace o bezpečnosti rt-PA během kojení, doporučuje se kojení dočasně přerušit (úroveň důkazů C).

Mechanická trombektomie

V roce 2015 pět randomizovaných multicentrických kontrolovaných studií (MR CLEAN, ESCAPE, SWIFT PRIME, EXTEND-IA, REVASCAT) prokázalo jednoznačný efekt mechanické trombektomie (MT) na výsledný klinický stav pacientů s akutní iCMP způsobenou proximálním uzávěrem tepny v přední mozkové cirkulaci. Navzdory tomu stále přetrvávají otázky týkající se účinnosti a bezpečnosti MT u těhotných žen, které jsou obecně z randomizovaných studií vyloučeny.

Podle aktuálních **doporučení Cerebrovaskulární sekce ČNS z roku 2016** je těhotenství relativní kontraindikace mechanické trombektomie pro riziko radiačního poškození plodu (Šaňák et al., 2016). V současnosti se zkušenosti s mechanickou trombektomií v těhotenství získávají z výsledků publikovaných kazuistik těhotných žen s těžkými CMP léčenými MT s dobrými krátkodobými i dlouhodobými výsledky matky i plodu (Aaron et al., 2016; Bhogal et al., 2017; Blythe et al., 2019).

Praktická doporučení k provedení MT v graviditě dle publikovaných kazuistik:

- těhotné pacientky by měly podstoupit MT pouze ve specializovaných centrech,
- použití celkové anestezie (CA) jako nezávislého prediktoru zhoršeného klinického stavu během MT se v těhotenství nedoporučuje, publikované studie nepoužily CA během MT,
- v průběhu MT i po ukončení MT je doporučeno pravidelné sledování klinického

stavu pacientky, neurologického deficitu, úroveň vědomí a kontinuální monitorování vitálních funkcí v prvních 24 hodinách,

- doporučuje se hodnotit stav plodu ultrazvukem před a po MT (Khalid et al., 2020),
- dávku ozáření plodu se doporučuje minimalizovat omezením počtu angiografické expozice prováděné peroperačně s použitím nízkodávkované pulzní fluoroskopie a radiačními štíty,
- břicho gravidní pacientky by mělo být chráněno olovenou zástěrou během skenování hlavy pomocí CT a celého endovaskulárního výkonu,
- po ukončení MT se doporučuje pravidelně kontrolovat místo tepenného vstupu a odstranit sheath co nejdříve pro riziko tromboembolických a krvácivých komplikací,
- kontrolní MRI, ev. CT vyšetření mozku (při kontraindikaci nebo nedostupnosti MRI) provést 22–36 hodin po provedení MT.

Metoda volby porodu u pacientek po ischemické CMP

Doposud žádné studie nepotvrdily, že by porod císařským řezem byl bezpečnější než vaginální porod u těhotných žen po iCMP. Císařský řez by měl být proveden na základě porodnických indikací, nikoli na základě předchozí anamnézy cévní mozkové příhody (třída II, úroveň C) (Caso et al., 2016). V naší praxi doporučujeme porod císařským řezem v případech, kdy mozkový infarkt byl pravděpodobně způsoben paradoxní embolizací při PFO a tato komunikace je v době porodu neošetřena okludérem. Důvodem je potenciální zvýšení rizika recidivy paradoxní embolizace zvýšením nitrobřišních a nitrohrudních tlaků v průběhu fyziologického porodu. Pokud iCMP vznikla v důsledku preeklampsie, eklampsie nebo HELLP syndromu, doporučuje se indukce porodu co nejdříve po počáteční stabilizaci matky (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013; van Alebeek et al., 2017).

Sekundární prevence ischemické CMP v graviditě a po porodu

Tabulka 2 zahrnuje přehled sekundární prevence iCMP v těhotenství, v období porodu a během kojení.

Tab. 2. Přehled sekundární prevence ischemické CMP v těhotenství, v období porodu a během kojení

Medikace	Těhotenství	Porod	Kojení
Kyselina acetylsalicylová	1. trimestr kontraindikace (riziko gastroschízy), 2. a 3. trimestr bezpečná (LOE B)	lze pokračovat až do porodu (LOE C)	kojení je bezpečné (LOE C)
Clopidogrel	nedoporučuje se (LOE C)	nedoporučuje se, pokud je léčba již zavedena, vysadit 7–10 dní před porodem	nedoporučuje se (LOE C)
Ticlopidin, dipyridamol, prasugrel, ticagrelor	nedoporučuje se (LOE C), nedostatek důkazů	nedoporučuje se (LOE C), nedostatek důkazů	nedoporučuje se (LOE C), nedostatek důkazů
UFH/LMWH	bezpečný (LOE C)	vysadit 24 hodin před porodem, vrátit za 12–24 hodin po porodu (LOE B)	kojení je bezpečné (LOE C)
Warfarin	teratogenní, lze ho nahradit UFH/LMWH	vrátit za 24 hodin po porodu (LOE C)	kojení je bezpečné (LOE C)
NOAC	nedoporučuje se (LOE C), nedostatek důkazů	nedoporučuje se (LOE C), nedostatek důkazů	nedoporučuje se (LOE C), nedostatek důkazů
Statiny	kontraindikace (LOE C)	kontraindikace (LOE C)	kontraindikace (LOE C)
Antihypertenziva	<i>labetalol, nifedipin, methyldopa</i> jsou bezpečná (LOE A), <i>atenolol, ACE inhibitory</i> a <i>sartany</i> jsou kontraindikovány (LOE C)		kojení je možné při terapii beta-blokátory (propranolol, labetalol, metoprolol), blokátory Ca ²⁺ kanálů (nifedipin, nikardipin, methyldopa), ACE-inhibitory (captopril, enalapril, quinapril), nedoporučují se diuretika (LOE C)

LOE – (level of evidence) úroveň důkazů; UFH – nefrakcionovaný heparin; LMWH – nízkomolekulární heparin; NOAC – nová perorální antikoagulační

Antiagregační léčba

Kyselina acetylsalicylová (ASA) prochází placentou bez teratogenních účinků. S použitím aspirinu existují rozsáhlé zkušenosti a lze jej tedy použít v nízkých denních dávkách (50–150 mg/den) během druhého a třetího trimestru a během období laktace. Údaje o bezpečnosti ASA v prvním trimestru jsou omezené, existují ale zprávy o výskytu vrozených vad, jakou je gastroschíza. Užívání aspirinu během prvního trimestru bylo spojeno s dvojnásobně zvýšeným rizikem vzniku gastroschízy, proto je v prvním trimestru kontraindikován (Caso et al., 2016) a nahrazujeme jej LMWH v dávce, kdy anti-Xa se pohybuje v rozmezí 0,5–0,8 kIU/l. Pokud je porod farmakologicky indukovaný, může léčba ASA pokračovat bez přerušení. Léčba aspirinem v nízkých dávkách *není kontraindikací neuroaxiální anestezie* u porodu (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2018).

Clopidogrel nemá dostatečně zdokumentovaný bezpečnostní profil v graviditě a během laktace. Reprodukční studie na zvířatech sice neprokázaly riziko pro plod, ale chybí kontrolované studie u těhotných žen. Proto se jeho použití v těhotenství nedoporučuje (Caso et al., 2016). Studie u pacientek, které nebyly těhotné, poukázaly na zvýšené riziko významného krvácení, pokud se clopidogrel užíval sedm dní před operací. V případě, že by pacientka užívala v těhotenství clopidogrel, měl by být vysazen 7–10 dní před plánovaným porodem (Khalid et al., 2020). Pokud dojde

ke spontánnímu porodu, nedoporučuje se neuroaxiální anestezie z důvodu možného zvýšeného rizika spinálního nebo epidurálního hematomu.

Účinky dalších antiagregancií, jako je **ticlopidin, dipyridamol, prasugrel** nebo **ticagrelor** během těhotenství a kojení, nejsou zatím v klinických studiích proěřeny.

Antikoagulační léčba

Nefrakcionovaný heparin (UFH) nebo **nízkomolekulární heparin (LMWH)** neprochází placentou, takže nezpůsobuje krvácivé komplikace plodu ani teratogenitu. Užívání UFH bylo spojeno se zvýšeným rizikem výskytu komplikací u matky zejména v podobě krvácení z uteroplacentární junkce, dále heparinem indukované trombocytopenie a osteoporózy (obě kolem 3%). Podávání terapeutických dávek UFH vyžaduje pravidelné laboratorní monitorování aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT). LMWH však nabízí několik výhod oproti UFH kvůli jeho lepší biologické dostupnosti, dávkování léku na základě hmotnosti, delšímu poločasu rozpadu v plazmě a zlepšenému bezpečnostnímu profilu. Efekt léčby se stanovuje koncentrací faktoru anti-Xa, odběr se provádí tři hodiny po aplikaci LMWH. Terapeutické dávky UFH/LMWH by měly být vysazeny 24 hodin před vyvoláním porodu. Po porodu lze léčbu hepariny zahájit do 24 hodin, pokud nejsou žádné kontraindikace (třída II, úroveň C). Kojení je při léčbě UFH/LMWH možné, protože nejsou vylučovány do mateřského mléka (Caso et al., 2016).

Warfarin je antagonist vitamínu K, který prochází placentou a má teratogenní účinky. Užívání warfarinu v prvním trimestru je spojeno s výskytem embryopatie, ve druhém a třetím trimestru je spojeno s možnými neurologickými následky včetně záchvatů, vývojového zpoždění, hypotonie a intrakraniální mikrohemoragie. Největší riziko teratogenity bývá považováno 6.–12. týden. Warfarin navíc vede i k fetálnímu krvácení během porodu. Podle Amerického úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) je warfarin zařazen jako lék kategorie X a je kontraindikován během těhotenství. Alternativně lze warfarin v graviditě nahradit UFH/LMWH, protože neprochází placentou.

Problémová situace nastává u těhotných žen s mechanickými srdečními chlopněmi, které potřebují nepřetržitou terapeutickou antikoagulaci. Warfarin je nejúčinnějším antikoagulantem při prevenci trombembolických komplikací, ale je teratogenní a může způsobit potrat. Na druhé straně jsou gravidní ženy s mechanickými srdečními chlopněmi při terapii LMWH vystaveny zvýšenému riziku trombembolických komplikací, zejména pokud je LMWH nesprávně dávkován nebo monitorován. Podle současných mezinárodních doporučení ACC/AHA 2020 existují tři potenciální strategie terapeutické antikoagulace: 1) pokračovat v užívání warfarinu během celého těhotenství; 2) užívání LMWH během celého těhotenství; a 3) používat sekvenční terapii UFH/LMWH během prvního trimestru

a warfarin během druhého a třetího trimestru (Otto et al., 2021). Warfarin se musí vysadit nejméně jeden týden před plánovaným porodem a zaměnit za UFH nebo LMWH. V případě spontánního porodu při terapeutické antikoagulaci warfarinem se musí zrušit antikoagulační účinek a zvolit porod císařským řezem pro vysoké riziko vzniku fetálního intrakraniálního krvácení. Po porodu lze warfarin vrátit do medikace za 24 hodin, pokud nejsou kontraindikace (třída II, úroveň C). Také z těchto důvodů je dle našeho názoru výhodné u těchto rizikových pacientek schéma 1. a 3. trimestr LMWH v dávce, kdy anti-Xa je 1–1,2 kIU/l, a warfarin pouze v 2. trimestru. Poradenství a společné rozhodování umožňuje ženě a jejímu lékaři zvolit nejlepší antikoagulaci k dosažení rovnováhy mezi rizikem pro matku a plod. Užívání warfarinu během kojení není kontraindikováno (Caso et al., 2016).

Nová perorální antikoagulantia (NOAC), jako je *dabigatran*, *rivaroxaban*, *apixaban* a *edoxaban*, prochází placentou u zvířecích modelů. Doposud nejsou k dispozici dostatečné údaje o jejich toxicitě během těhotenství i laktace, proto se užívání NOAC v graviditě a během kojení nedoporučuje. V případě potřeby je lze nahradit UFH/LMWH (Caso et al., 2016).

Statiny

Statiny jsou v těhotenství a během kojení kontraindikovány. Existuje několik publikovaných studií, které prokázaly kongenitální anomálie související s užíváním statinů. Ačkoli recentní observační studie neuváděly zvýšené riziko vrozených anomálií v těhotenství při terapii statiny ve srovnání s kontrolními skupinami, není zatím možné potvrdit jejich bezpečnost v graviditě a v průběhu laktace (Caralis et al., 2016).

Antihypertenzní léčba

Placentou prochází téměř všechny třídy antihypertenziv. Pro léčbu hypertenze během

těhotenství jsou *labetalol* (*Trandate inj*), *nifedipin* (*Cordipin tbl*) a *methyldopa* (*Dopegyt tbl*) považovány za nejbezpečnější a nejúčinnější antihypertenziva. Atenolol, ACE inhibitory a blokátory AT1 receptorů (ARB) jsou v těhotenství kontraindikovány pro teratogenní účinek, vyvolávají malformace plodu a nejsou doporučovány ani během kojení (Bushnell et al., 2014).

Intervenční postupy v sekundární prevenci ischemické CMP v graviditě

Okluze PFO

Úzce specializovanou otázkou je management ev. PFO u pacientky s kryptogenním mozkovým infarktem během těhotenství. Okluze PFO i během těhotenství je technicky možná, což dokumentují některé kazuistiky (Schrale et al., 2007; Chen et al., 2016), které referují i o odhadované akceptovatelné expozici dělohy radiačnímu záření (0,0005–0,005 mGy). Obecně lze konstatovat, že pokud pacientka splní kritéria okluze PFO dle pozitivních studií (CLOSE, RESPECT, REDUCE) a bude s výkonem souhlasit, tak lze zákrok provést s potenciálním benefitem sníženého rizika paradoxní embolizace během porodu, kdy jsou pro tento typ mozkového infarktu potencující okolnosti (např. hyperkoagulační stav, vyšší riziko žilních intrapelvických trombóz vč. May-Thurnerova syndromu, opakované a protrahované zvyšování nitrobřišního a nitrohruďního tlaku usnadňující otevření pravolevého zkratu), popř. i v dalších těhotenstvích. Rozhodnutí by mělo být provedeno na základě konsenzu cévního neurologa, intervenčního kardiologa, porodníka, hematologa a edukované pacientky.

Karotická endarterektomie (CEA) u symptomatické stenózy

V současné době neexistují žádné doporučené postupy pro terapii symptomatické

stenózy u iCMP v graviditě. Jako příklad uvádíme kazuistické sdělení, které popisuje CEA u gravidní ženy s iCMP a symptomatickou stenózou arteria carotis communis způsobenou disekcí (Ascoli Marchetti et al., 2019). Pacientka byla léčená nefrakcionovaným heparinem v dávce 25 000 UI/24 hodin a po společném konsenzu neurologa, gynekologa a cévního chirurga byla naplánována a úspěšně provedena CEA symptomatické stenózy.

Endovaskulární léčba symptomatické stenózy má potenciální nevýhody, které představují použití kontrastní látky a expozice plodu ozářením. Navíc aplikace stentu v cévním systému vyžaduje použití duální antiagregační léčby, která může zvýšit riziko krvácení perinatálně a během porodu. Pacientce je proto třeba vysvětlit komplexní informace o možnostech intervenčních postupů a informovat o výhodách a rizicích léčby, se zvláštním důrazem na bezpečnost matky a plodu.

Závěr

Ischemická cévní mozková příhoda vzniká v průběhu těhotenství nebo šestinedělí vyžaduje v určitých aspektech specifický a multidisciplinární přístup. Z diagnostických metod volíme v první volbě ty, které sniží či eliminují expozici plodu ionizačnímu záření (MRI, neurosonologické vyšetření). S ohledem na publikovanou bezpečnost a účinnost rekanalizačních postupů a současnou relativní kontraindikaci jejich uplatnění během těhotenství, je aplikace intravenózní trombolýzy a mechanické trombektomie indikována v těch případech, kdy je po zhodnocení konkrétního případu zjevný potenciální benefit takového postupu nad jeho riziky. I přesto, že riziko recidivy během další gravidity je nízké, doporučuje se pokračovat v sekundární prevenci podle identifikované etiologické příčiny a bezpečnostních specifik v daném trimestru a v průběhu kojení.

LITERATURA

1. Aaron S, Shyamkumar NK, Alexander S, Babu PS, Prabhakar AT, Moses V, Murthy TV, Alexander M. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke in pregnancy using the penumbra system. *Ann Indian Acad Neurol* 2016; 19: 261–263.
2. Ascoli Marchetti A, Diomedes M, Ascoli Marchetti S, Piccione E, Ippoliti A. Ischemic stroke and floating thrombosis in dissection of the common carotid artery in patient at third week of pregnancy: Surgical technical success and maintenance of pregnancy. *SAGE Open Medical Case Reports*. 2019; 7: 2050313X19831117.
3. Bhogal P, Aguilar M, AlMatter M, Karck U, Bäßner H, Henkes H. Mechanical Thrombectomy in Pregnancy: Report of 2 Cases and Review of the Literature. *Intervent Neurol* 2017; 6: 49–56.
4. Blythe R, Ismail A, Naqvi A. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke in pregnancy. *Journal of Stroke and*

5. Bona G, Zaffaroni M, Defilippi C, Gallina MR, Mostert M. Effects of iopamidol on neonatal thyroid function. *Eur J Radiol* 1992; 14: 22–25.
6. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2003; 16(2): 153–68.
7. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res* 2004; 114(5–6): 409–414.

8. Cerebrovascular Diseases 2019; 28: e75–e76.
9. Bona G, Zaffaroni M, Defilippi C, Gallina MR, Mostert M. Effects of iopamidol on neonatal thyroid function. *Eur J Radiol* 1992; 14: 22–25.
10. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2003; 16(2): 153–68.
11. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res* 2004; 114(5–6): 409–414.

8. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, Chireau MV, Fedder WN, Furie KL, Howard VJ, Lichtman JH, Lisabeth LD, Piña IL, Reeves MJ, Rexrode KM, Saposnik G, Singh V, Towfighi A, Vaccarino V, Walters MR; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council for High Blood Pressure Research. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 1545–1588.
9. Caso V, Falorni A, Bushnell CD, Acciarresi M, Remohí J, Sprigg N, Gerli S. Pregnancy, Hormonal Treatments for Infertility, Contraception, and Menopause in Women After Ischemic Stroke: A Consensus Document. *Stroke* 2017; 48(2): 501–506.
10. Clark SL, Hankins GDV, Dudley DA, Dildy GA, Porter TF. Amniotic fluid embolism: Analysis of the national registry. *American journal of obstetrics and gynecology* 1995; 172(4): 1158–1169.
11. COG Committee Opinion No. 743: Low-Dose Aspirin Use during Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018; 132(1): e44–e52.
12. Copel J, El-Sayed Y, Heine RP, Wharton KR. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 723: Guidelines for Diagnostic Imaging during Pregnancy and Lactation. *Obstet Gynecol* 2017; 130(4): e210–216.
13. Del Zotto E, Giossi A, Volonghi I, Costa P, Padovani A, Pezzini A. Ischemic stroke during pregnancy and puerperium. *Stroke Research Treatment* 2011; 2011: 606780.
14. Elkayam U, Akhter MW, Singh H, Khan S, Bitar F, Hameed A, Shotan A. Pregnancy associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. *Circulation* 2005; 111(16): 2050–2055.
15. Heinrichs WL, Fong P, Flannery M, Heinrichs SC, Crooks LE, Spindle A, Pedersen RA. Midgestational exposure of pregnant BALB/c mice to magnetic resonance imaging conditions. *Magn Reson Imaging* 1988; 6(3): 305–313.
16. Hunter S, Robson SC. Adaptation of the maternal heart in pregnancy. *Br Heart J* 1992; 68(6): 540–543.
17. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122(5): 1122–1131.
18. Chen L, Deng W, Palacios I, Inglessis-Azuaje I, McMullin D, Zhou D, Lo EH, Buonanno F, Ning M. Patent foramen ovale (PFO), stroke and pregnancy. *J Investig Med* 2016; 64(5): 992–1000.
19. Ilancheran A, Ratnam S, Baratham, G. Metastatic cerebral choriocarcinoma with primary neurological presentation. *Gynecologic Oncology* 1998; 29: 361–364.
20. James AH, Bushnell CD, Jamison MG, Myers ER. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol* 2005; 106(3): 509–516.
21. Kamel H, Navi BB, Sriram N, Hovsepian DA, Devereux RB, Elking MS. Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. *N Engl J Med* 2014; 370: 1307–1315.
22. Karalis DG, Hill AN, Clifton S, Wild RA. The risks of statin use in pregnancy: A systematic review. *J Clin Lipidol* 2016; 10(5): 1081–1090.
23. Khalid A, Hadbavna A, Williams D, Byrne B. A review of stroke in pregnancy: incidence, investigations and management. *Obstet Gynecol*. 2020; 22: 21–33.
24. Kubik-Huch RA, Gottstein-Aalame NM, Frenzel T, Seifert B, Puchert E, Wittek S, et al. Gadopentetate dimeglumine excretion into human breast milk during lactation. *Radiology* 2000; 216: 555–558.
25. Leffert LR, Clancy CR, Bateman BT, Cox M, Schulte PJ, Smith EE, Fonarow GC, Kuklina EV, George MG, Schwamm LH. Treatment patterns and short-term outcomes in ischemic stroke in pregnancy or postpartum period. *AM J Obstetr Gynecol* 2016; 214(6): 723.e1–723.e11.
26. Magin RL, Lee JK, Klintsova A, Carnes KI, Dunn F. Biological effects of long-duration, high-field (4 T) MRI on growth and development in the mouse. *J Magn Reson Imaging* 2000; 12(1): 140–9.
27. Morisetti A, Tirone P, Luzzani F, de Haën C. Toxicological safety assessment of iomeprol, a new X-ray contrast agent. *Eur J Radiol* 1994; 18(Suppl. 1): S21–31.
28. Neumann J, Tomek A, Školoudík D, Škoda O, Mikulík R, Herzig R, Václavík D, Bar M, Šaňák D. Doporučený postup pro intravenózní trombolýzu v léčbě akutního mozkového infarktu – verze 2014. *Cesk Slov Neurol N* 2014; 77/110(3): 381–385.
29. Okuda Y, Sagami F, Tirone P, Morisetti A, Bussi S, Masters RE. Reproductive and developmental toxicity study of gadobenate dimeglumine formulation (E7155) (3)–Study of embryo-fetal toxicity in rabbits by intravenous administration [Japanese]. *J Toxicol Sci* 1999; 24(Suppl. 1): 79–87.
30. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, Jneid H, Krieger EV, Mack M, McLeod C, O'Garra PT, Rigolin VH, Sundt TM 3rd, Thompson A, Toly C. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2021; 143(5): e35–e71.
31. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL. Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019; 50(12): e344–e418.
32. 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(6): 930–6.
33. Schrale RG, Ormerod J, Ormerod OJ. Percutaneous device closure of the patent foramen ovale during pregnancy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 69(4): 579–83.
34. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005; 365(9461): 785–99.
35. Sousa Gomes M, Guimarães M, Montenegro N. Thrombolysis in pregnancy: a literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019; 32(14): 2418–2428.
36. Swartz RH, Cayley ML, Foley N, Ladhani NNN, Leffert L, Bushnell C, McClure JA, Lindsay MP. The incidence of pregnancy-related stroke: a systematic review and metaanalysis. *Int J Stroke* 2017; 12: 687–697.
37. Šaňák D, Neumann J, Tomek A, Školoudík D, Škoda O, Mikulík R, Herzig R, Václavík D, Bar M, Roček M, Krajina A, Köcher M, Charvát F, Pádr R, Cihlák F. Doporučení pro rekanalizační léčbu akutního mozkového infarktu – verze 2016. *Cesk Slov Neurol N* 2016; 79/112(2): 231–234.
38. van Alebeek ME, de Heus R, Tuladhar AM, de Leeuw FE. Pregnancy and ischemic stroke: a practical guide to management. *Curr Opin Neurol* 2018; 31(1): 44–51.
39. Williams TL, Lukovits TG, Harris BT, Harker Rhodes C. A fatal case of postpartum cerebral angiopathy with literature review. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2007; 275(1): 67–77.