

# Podwójna tromboliza we wczesnym okresie ciąży może być bezpieczna

Double thrombolysis in early pregnancy can be safe

Anna Kania<sup>1</sup>, Janusz Kudlicki<sup>1</sup>, Agata Frania-Baryluk<sup>1</sup>, Michał Trojnar<sup>1</sup>, Magdalena Guła<sup>1</sup>, Karolina Parcheta<sup>1</sup>, Andrzej Wysokiński<sup>1</sup>, Elżbieta Czekańska-Chehab<sup>2</sup>, Piotr Adamczyk<sup>2</sup>, Anna Drelich-Zbroja<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny, Lublin

<sup>2</sup>Zakład Radiologii i Medycyny Nuklearnej, Uniwersytet Medyczny, Lublin

<sup>3</sup>Zakład Radiologii Zabiegowej i Neuroradiologii, Uniwersytet Medyczny, Lublin

## Streszczenie

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek kobiety w ciąży ze zdiagnozowaną masywną zatorowością płucną, która przeszła pomyślnie podwójną trombolizę. Pacjentka w wieku 23 lat w 7. tygodniu trzeciej ciąży została przyjęta na Oddział Intensywnej Opieki Kardiologicznej 2 h po nagłym pojawieniu się bólu w klatce piersiowej i duszności. W wykonanym w trybie pilnym badaniu elektrokardiograficznym stwierdzono tachykardię zatokową z typowym zespołem S1Q3T3 i rsr' w odprowadzeniu V1. W przezklatkowym badaniu echokardiograficznym przeprowadzonym przy przyjęciu wykazano przeciążenie prawej komory. W tomografii komputerowej klatki piersiowej z opcją naczyniową (angio-TK) wykonanej w trybie nagłym uwidoczniło się rozległą skrzeplinę w obu tętnicach płucnych, ograniczającą przepływ krwi. Początkowo stosowano heparynę niefrakcjonowaną we wlewie, pod kontrolą czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji. Mimo leczenia stan pacjentki pogarszał się, dlatego też zdecydowano o podaniu pełnej dawki alteplazy (10 mg bolus, następnie 90 mg przez kolejne 2 h). Uzyskano istotną poprawę stanu klinicznego chorej. Badanie ultrasonograficzne naczyń miednicy i kończyn dolnych wykazało wrzecionowatego kształtu skrzeplinę w rozwidleniu prawej żyły biodrowej wspólnej i zewnętrznej żyły biodrowej. W 10. dniu hospitalizacji, podczas uruchamiania, wystąpiły u pacjentki objawy wstrząsu. Chora wymagała intubacji dotchawiczej, wentylacji mechanicznej i stosowania wlewu amin katecholowych. Drugi raz zastosowano pełną dawkę alteplazy. Nie zaobserwowano dalszych komplikacji podczas ciąży. Pacjentka urodziła w 38. tygodniu siłami natury zdrowego syna ważącego 3580 g (10 punktów w skali Apgar). Po porodzie zamieniono heparynę drobnocząsteczkową na warfarynę (pod kontrolą INR). Wykazano, że podwójna tromboliza u kobiety we wczesnym okresie ciąży może być bezpieczna zarówno dla matki, jak i dziecka, ale konieczne jest przeprowadzenie badań obejmującym większą grupę chorych.

**Słowa kluczowe:** zator płucny, ciąża, tromboliza, alteplaza

## Abstract

We describe the case of pregnant patient with diagnosed massive pulmonary embolism, who underwent successful double thrombolysis. A 23-year-old woman in the 7<sup>th</sup> week of her 3<sup>rd</sup> pregnancy was admitted to the Intensive Cardiac Care Unit 2 h after sudden onset of chest pain and dyspnoea. An immediate electrocardiography showed sinus tachycardia with typical S1Q3T3 pattern and rsr' complex in lead V1. Transthoracic echocardiography on admission revealed right ventricular strain. We performed emergent computed tomography angiography of the chest, which showed significant thrombus in both pulmonary arteries, resulting in restricted blood flow. The patient was treated with unfractionated heparin infusion, monitored by activated partial thromboplastin time. Because of her deteriorating condition, we administered alteplase (10 mg bolus, then 90 mg over the next 2 h). Ultrasonography examination of her pelvis and lower extremities revealed spindle-shaped thrombus of the right common iliac and external iliac veins. On her 10<sup>th</sup> day of hospitalisation, during the patient's mobilisation, she presented with symptoms of shock. She needed endotracheal intubation, mechanical ventilation and vasoconstrictor support. We treated her with a second round of full dose alteplase. No complications further developed for the mother or foetus in the subsequent days. She gave birth to a healthy son weighing 3580 g with Apgar score of 10 points in her

## Adres do korespondencji:

lek. Anna Kania, Klinika Kardiologii, SPSP nr 4, ul. Jaczewskiego 8, 20–954 Lublin, e-mail: annakania27@gmail.com

Supplement: Copyright © „Via Medica sp. z o.o.” sp.k. 2016

38<sup>th</sup> week of pregnancy by natural delivery. After delivery we switched low molecular weight heparin to warfarin according to her international normalised ratio. In conclusion, double thrombolysis in early pregnancy proved to be safe for both the mother and child, but additional studies need to be performed.

**Key words:** pulmonary embolism, pregnancy, thrombolysis, alteplase

Kardiologia 2016; 74, supl. III: 29–33

## WSTĘP

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) jest istotną przyczyną śmiertelności i chorobowości w czasie ciąży [1]. Leczenie ŻChZZ u kobiet w ciąży wiąże się z ryzykiem krwawienia i teratogennego wpływu na dziecko. Trombolizę powinno się stosować u pacjentek niestabilnych hemodynamicznie, z nawracającą hipokseміą, przeciążeniem prawej komory w badaniu echokardiograficznym [2, 3]. Poniżej przedstawiono przypadek kobiety w ciąży z masywną zatorowością płucną, która pomyślnie przeszła podwójną trombolizę. W dostępnej literaturze nie opisano dotychczas przypadku zastosowania podwójnej trombolizy u pacjentki w ciąży. Dokonano też zwięzłego przeglądu dostępnej literatury dotyczącej postępowania w zatorowości płucnej u kobiet w ciąży.

## OPIS PRZYPADKU

Kobieta w wieku 23 lat w 7. tygodniu trzeciej ciąży została przyjęta na Oddział Intensywnej Opieki Kardiologicznej dwie godziny po pojawieniu się nasilonej duszności spoczynkowej z towarzyszącymi dolegliwościami bólowymi w klatce piersiowej. W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono

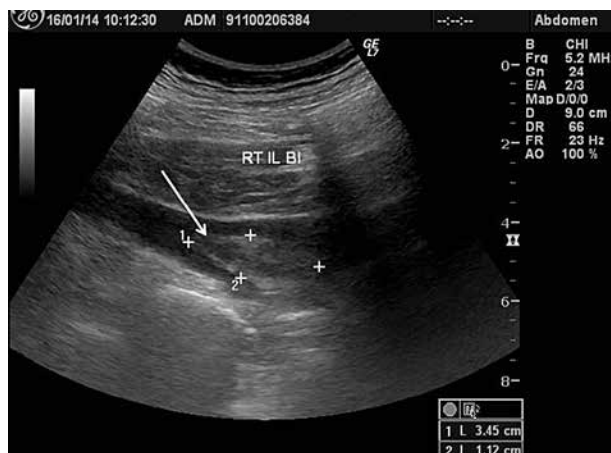
widocznych śladów zakrzepicy żył kończyn dolnych. Mimo regularnie stosowanej antykoncepcji w okresie karmienia piersią (desogestrel 75 µg/d.) kobieta zaszła w kolejną ciążę (przyjmowanie leków skończyła zaraz po wizycie u położnika i stwierdzeniu żywego zarodka). Przy przyjęciu chora była w stanie ciężkim, z *tachypnoe*, z niską saturacją (ok. 80% mimo biernej tlenoterapii) i tachykardią (130/min). Ciśnienie tętnicze wynosiło 105/77 mm Hg, a wskaźnik masy ciała — 30,5 kg/m<sup>2</sup>. W badaniach laboratoryjnych zanotowano następujące nieprawidłowości — podwyższone stężenia: D-dimerów (31300 ng/ml; norma < 500 ng/ml) i białka C-reaktywnego (43,167 mg/l; norma: 0,0–5,0 mg/l) oraz leukocytozę (12,26 tys./µl; norma: 4,0–10,5 tys./µl). W badaniu elektrokardiograficznym wykonanym przy przyjęciu wykazano tachykardię zatokową z zespołem S1Q3T3 i rs' w odprowadzeniu V1 (ryc. 1). W przyłóżkowym przekłatkowym badaniu echokardiograficznym (TTE) stwierdzono ostre przeciążenie prawej komory z paradoksalnym ruchem przegrody międzykomorowej. W trybie nagłym skierowano chorą na tomografię komputerową klatki piersiowej z opcją naczyniową (angio-TK), stosując osłonę na brzuch i redukując dawkę promieniowania. Potwierdzono podejrzenie masywnej



Rycina 1. Spoczynkowe badanie elektrokardiograficzne przy przyjęciu do szpitala



**Rycina 2.** Tomografia komputerowa klatki piersiowej z opcją nacyniową; strzałki wskazują rozległe skrzepliny w gałęziach tętnicy płucnej



**Rycina 3.** Badanie ultrasonograficzne naczyń kończyn dolnych i miednicy; strzałką zaznaczono skrzeplinę w podziale żyły biodrowej wspólnej

zatorowości płucnej, obserwując duże skrzepliny istotnie ograniczające przepływ w obu tętnicach płucnych i ich gałęziach, subtotalne w tętnicach pośrednich, poszerzenie pnia płucnego do 32 mm, powiększenie prawego przedsionka oraz komory (ryc. 2). Początkowo w leczeniu stosowano heparynę niefrakcjonowaną we wlewie, pod kontrolą czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji. Mimo to stan chorej pogarszał się (rytm serca: 100/min, ciśnienie tętnicze: 80/50 mm Hg, nie ustępowały silna duszność spoczynkowa i ból w klatce piersiowej). Zdecydowano o podaniu alteplazy (początkowo 10 mg w bolusie, następnie 90 mg przez kolejne 2 h). W ciągu kilku godzin hospitalizacji uzyskano stabilizację stanu chorej. W 4. dniu pobytu w szpitalu wykonano pacjentce badanie ultrasonograficzne naczyń miednicy i kończyn dolnych, które wykazało wrzecionowatego kształtu skrzeplinę w podziale prawej żyły biodrowej wspólnej i zewnętrznej żyły biodrowej o wymiarze 3,45 cm × 1,12 cm (ryc. 3). Przez cały okres hospitalizacji chora otrzymywała heparynę niefrakcjonowaną we wlewie pod kontrolą APTT (w dawce powodującej wydłużenie czasu do 50–70 s). W 10. dniu od wdrożenia leczenia trombolitycznego, podczas uruchamiania (pobyt w toalecie), stan ciężarnej gwałtownie się pogorszył. Pojawiła się nagła duszność spoczynkowa, objawy wstrząsu, pacjentka była spocona, blada, z tachypnoe, z saturacją ok. 50% (mimo tlenoterapii biernej), tachykardią i hipotonią (69/45 mm Hg). W TTE wykazano ostre przeciążenie prawej komory z przemieszczeniem przegrody międzykomorowej, zaburzenie geometrii lewej komory, podwyższone ciśnienie w tętnicy płucnej do 70 mm Hg i niedomykalność zastawki trójdzielnej II/III°. W projekcji nadmostkowej zaobserwowano rozległą balotującą skrzeplinę w prawej tętnicy płucnej o wymiarach 16 mm × 16 mm (ryc. 4). Pacjentka wymagała intubacji dotchawiczej i wentylacji mechanicznej oraz wlewu



**Rycina 4.** Badanie echokardiograficzne przezklatkowe, projekcja nadmostkowa; rozległa balotująca skrzeplina w prawej tętnicy płucnej (strzałka)

amin katecholowych (dopaminy i dobutaminy). W sedacji zastosowano midazolam i fentanyl w pompie. Zdecydowano o podaniu kolejny raz pełnej dawki alteplazy (tromboliza; początkowo 10 mg w bolusie, później 90 mg przez kolejne 2 h), następnie kontynuowano wlew heparyny niefrakcjonowanej. Stan chorej uległ znaczącej poprawie. Następnego dnia wstrzymano sedację, aminy katecholowe i rozintubowano pacjentkę. W kontrolnej ocenie ultrasonograficznej żył kończyn dolnych i miednicy wykazano zmniejszenie wymiarów opisywanej skrzepliny. W czasie hospitalizacji stopniowo ustępowały cechy przeciążenia prawej komory. Nie zaobserwowano powikłań w trakcie ciąży, zarówno u matki, jak i u dziecka. Badania w kierunku trombofilii nie wykazały istotnej patologii. Po 20 dniach hospitalizacji

w TTE nie stwierdzono obecności skrzepliny w prawej tętnicy płucnej ani przeciążenia prawej komory. W 21. dniu pobytu w szpitalu ciężarną wypisano w stanie dobrym, z zaleceniem przyjmowania heparyny drobnocząsteczkowej (enoksaparyna 120 mg 1 × 1 iniekcja podskórnie) oraz regularnych kontroli w poradni ginekologiczno-położniczej oraz kardiologicznej dla kobiet w ciąży. Pacjentka w 37./38. tygodniu ciąży zgłosiła się na oddział położniczy. Decyzję o sposobie rozwiązania podjęto po wykluczeniu obecności skrzeplin w żyłach kończyn dolnych i miednicy. Pacjentka w 38. tygodniu urodziła siłami natury zdrowego syna, ważącego 3580 g (10 punktów w skali Apgar). Po porodzie chora otrzymała enoksaparynę (dawka 120 mg 1 × 1 iniekcja podskórnie). Po 5 tygodniach zamieniono heparynę drobnocząsteczkową na warfarynę pod kontrolą międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR utrzymywany w zakresie 2–3). Pacjentka pozostaje pod opieką Przyszpitalnej Poradni Kardiologicznej dla Kobiet w Ciąży. Dziecko rozwija się prawidłowo.

### DYSKUSJA

Diagnostyka i leczenie zatorowości płucnej u kobiet w ciąży stanowią duże wyzwanie dla lekarzy praktyków. Podejmując działania diagnostyczne i terapeutyczne, lekarz odpowiada zarówno za zdrowie matki, jak i dziecka. Objawy kliniczne zgłaszane przez kobiety w ciąży, takie jak omdlenie, duszność, uczucie osłabienia, obrzęki kończyn dolnych czy tachykardia, są niespecyficzne i mogą występować podczas prawidłowej ciąży. Stwierdzenie podwyższonych wartości D-dimerów w czasie ciąży nie potwierdza ŻChZZ, ponieważ u ciężarnych pacjentek występuje fizjologiczny wzrost ich wartości w każdym trymestrze. Uzyskanie wyniku prawidłowego pozwala z dużym prawdopodobieństwem wykluczyć zatorowość płucną. W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2011 r. dotyczących postępowania w chorobach sercowo-naczyniowych u kobiet w ciąży podkreśla się istotny wpływ ultrasonograficznego testu uciskowego (*compression ultrasonography*) w diagnostyce ŻChZZ u ciężarnych [4]. W przypadku wystąpienia podwyższonych wartości D-dimerów i nieprawidłowego ultrasonograficznego testu uciskowego trzeba rozpocząć leczenie przeciwkrzepliwe. Diagnostykę należy poszerzyć o dodatkowe badania przy podwyższonych wartościach D-dimerów i prawidłowym ultrasonograficznym teście uciskowym. Ze względu na bezpieczeństwo płodu badania diagnostyczne wykorzystujące promieniowanie jonizujące powinny być zarezerwowane dla klinicznie uzasadnionych podejrzeń zatorowości płucnej. Za górną granicę w odniesieniu do niebezpieczeństwa uszkodzenia płodu uważa się wartość 50 mSv (50 000 mGy) [5], wszystkie wymienione typy badań radiologicznych znajdują się poniżej tej granicy. Scyntygrafia płuc wypada korzystniej w porównaniu z angio-TK w odniesieniu do ekspozycji tkanek sutka na promieniowanie i wynikającym z tego małym, ale istotnym wzrostem ryzyka raka sutka w ciągu życia [6].

W opisanym przypadku ze względu na kliniczny stan chorej i obraz echokardiograficzny zdecydowano o wykonaniu angio-TK naczyń płucnych. Dotychczasowe zalecenia dotyczące leczenia ŻChZZ u kobiet w ciąży są oparte na badaniach obserwacyjnych, opisach przypadków i ekstrapolowane z populacji ogólnej [7]. W przedstawionym przypadku, mimo zastosowania heparyny niefrakcjonowanej, nie uzyskano stabilizacji stanu chorej. Zdecydowano o podaniu pacjentce ze wskazań życiowych alteplazy. Zastosowanie leczenia trombolitycznego jest względnie przeciwwskazane w czasie ciąży i wiąże się z kilkoma poważnymi powikłaniami, takimi jak zgon matki (1,2%), poronienie (5,8%) i powikłania krwotoczne (8,1%), głównie z dróg rodnych [8]. Dane dotyczące zastosowania alteplazy u kobiet w ciąży są ograniczone do opisu kilkudziesięciu przypadków. Opisana pacjentka jest pierwszym przypadkiem zastosowania 2-krotnie pełnej dawki alteplazy ze wskazań życiowych u kobiety we wczesnej ciąży z powodu masywnej zatorowości płucnej. W sytuacji bezwzględnej przeciwwskazania lub braku skuteczności leczenia trombolitycznego alternatywną metodą postępowania może być embolektomia chirurgiczna lub leczenie przeszskórne za pomocą cewnika. Dotychczas opisano 13 przypadków zastosowania embolektomii chirurgicznej w zatorowości płucnej u pacjentek ciężarnych z powodu niestabilności hemodynamicznej i rozwinięcia objawów wstrząsu kardiogenego. Odnotowano 2 zgony matek i 3 zgony płodów, co stanowiło 15,4% śmiertelności matek i 23% śmiertelności dzieci [9]. W dostępnej literaturze opisano kilka przypadków pomyślnego zastosowania leczenia przeszskórnego (trombektomia lub przezcewnikowe zastosowanie trombolizy). Wydaje się, że jest ono korzystne (szybszy rozpad skrzepliny, wynikająca z tego poprawa przepływu krwi w łożysku płucnym, normalizacja perfuzji wewnątrzmacicznej i mniejsze ryzyko krwawienia), jednak nie ma silnych dowodów potwierdzających wyższość miejscowego zastosowania trombolizy nad ogólnoustrojowym [9]. W opisywanym przypadku decyzja dotycząca porodu została podjęta przez zespół położników, anestezjologów i kardiologów, po wykluczeniu obecności skrzepliny w żyłach kończyn dolnych i miednicy. Należy pamiętać, że cięcie cesarskie wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej, dlatego preferuje się poród siłami natury. U kobiet w ciąży po przebytych epizodzie ŻChZZ zaleca się regularną kontrolę lekarską, stosowanie pończoch o stopniowanym ucisku i przyjmowanie heparyn drobnocząsteczkowych w dawce profilaktycznej. Leki z grupy antagonistów witaminy K nie powinny być stosowane u kobiet w ciąży, szczególnie w I trymestrze (ryzyko embriopatii płodu) oraz III trymestrze (duże ryzyko odklejenia łożyska, krwawienia do centralnego układu nerwowego u dziecka); mogą być one wdrożone po porodzie oraz podczas karmienia piersią [4, 10]. Leki z grupy doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K są przeciwwskazane w ciąży i podczas karmienia piersią. W każdym przypadku

należy ustalić przyczynę zatorowości płucnej. U opisanej chorej możliwą przyczyną było skojarzenie otyłości, ciąży i stosowania doustnej antykoncepcji hormonalnej. Pacjentka pozostaje pod opieką Przystypitalnej Poradni Kardiologicznej dla Kobiet w Ciąży. Otrzymuje preparat warfaryny pod kontrolą INR (zakres utrzymywanych wartości 2–3).

### WNIOSKI

1. Dwukrotne podanie ze wskazań życiowych pełnej dawki alteplazy we wczesnym okresie ciąży może być bezpieczne zarówno dla matki, jak i dziecka.
2. W przypadku wystąpienia podejrzenia zatorowości płucnej powinna być ona zawsze potwierdzona poprzez zastosowanie odpowiednich badań diagnostycznych, włącznie z tomografią komputerową klatki piersiowej z opcją naczyniową.
3. Decyzję dotyczącą postępowania terapeutycznego w leczeniu ŻChZZ u kobiety w ciąży należy rozważać indywidualnie, oszacowując ryzyko groźnych powikłań u matki.
4. Możliwą przyczyną wystąpienia zatorowości płucnej u opisanej pacjentki jest skojarzenie stosowania hormonalnej antykoncepcji, otyłości i wczesnej ciąży.

### Podziękowania

Autorzy składają podziękowania Panu Profesorowi Adamowi Torbickiemu z Europejskiego Centrum Zdrowia w Otwocku za udzielenie dwukrotnej telefonicznej konsultacji.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

### Piśmiennictwo

1. Ginsberg JS, Greer I, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest*, 2001; 119 (1 suppl.): 122S–131S.
2. Büller HR, Agnelli G, Hull RD et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 2004; 126 (3 suppl.): 401S–428S.
3. Fasullo S, Scalzo S, Maringhini G et al. Six-month echocardiographic study in patients with submassive pulmonary embolism and right ventricle dysfunction: comparison of thrombolysis with heparin. *Am J Med Sci*, 2011; 341: 33–39.
4. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C et al. ESC guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the task force on the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2011; 32: 3147–3397.
5. Ginsberg JS, Hirsh J, Rainbow AJ, Coates G. Risks to the fetus of radiologic procedures used in the diagnosis of maternal venous thromboembolic disease. *Thromb Haemost*, 1989; 61: 189–196.
6. Einstein AJ, Henzlova MJ, Rajagopalan S. Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography. *JAMA*, 2007; 298: 317–323. doi:10.1001/jama.298.3.317.
7. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th Ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Chest*, 2012; 141 (2 suppl.): e691S–e736S.
8. Turrentine MA, Braems G, Ramirez MM. Use of thrombolytics for the treatment of thromboembolic disease during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*, 1995; 50: 534–541.
9. Saeed G, Möller M, Neuzner J et al. Emergent surgical pulmonary embolectomy in a pregnant woman: case report and literature review. *Tex Heart Inst J*, 2014; 41: 188–194. doi: 10.14503/THIJ-12-2692.
10. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S et al. The task force for the diagnosis, management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*, 2008; 29: 2276–2315.