

aktivátory komplementu, vazoaktivní a prokoagulační substance. Bývá přítomna endoteliální aktivace i systémová zánětlivá odpověď [7]. Aktivaci komplementové kaskády reguluje na počátku C1 inhibitor. Je hlavním inhibítor C1 esterázy, dokáže inhibovat koagulační faktory XIIa, XIa a inhibuje i plazmatický kalikrein (v kalikrein-kininovém systému vznikající bradykinin se podílí na děložní hypotonii) [8]. Benson popisoval pokles složek komplementu C3 a C4 konzumpcí při AFE v roce 2001 [9]. Tamura považoval C1 inhibitor za klíčový v patofyziologii AFE ve své práci z roku 2014 a nazval koncentrát C1 inhibitoru (dostupný jako lék na hereditární angioedém, v ČR preparáty Berinert®, Cinryze®) jedním ze slibných kandidátů na léčbu AFE [10]. Kam jsme se posunuli?

Sedm z deseti přehledových prací imunologickou problematiku neřeší, pouze Manica doporučuje k diagnostice C3, C4 složky komplementu, IL 8 a k terapii C1 inhibitor [11]. Dvě práce taktéž prosazují k terapii C1 inhibitor, Sultan imunomodulaci považuje za terapeutickou intervenci budoucnosti [12].

Ze 43 případů popsanych konkrétně v kazuistikách byla diagnostika C3, C4 a C1 INH provedena ve čtyřech případech, C3, C4 a IL-8 ve dvou případech. V součtu pouze ve 14 % proběhla diagnostika konzumpce složek komplementu. Ve dvou případech a také v některých case series byl stanovován IGFBP-1 (insulin-like growth factor binding protein-1, jehož koncentrace v plodové vodě je 150x vyšší než v mateřském séru) [8]. To lze považovat spíše za snahu o kvantifikaci influxu plodové vody, hodnota nevypovídá o intenzitě imunitní odpovědi matky.

K terapii AFE byl C1INH podán v jednom případě, a to v dávce 1 000 IU, autoři popisují efekt v řádu minut uterotonický, došlo ke stabilizaci oběhu a k návratu vědomí. Tato dávka je ekvivalentem 8 FFP, jedná se proto o rychlejší efekt i významné snížení objemové nálože [13].

Na velký pokrok v kauzální terapii AFE imunomodulací to tedy za 40 let znalosti role komplementu zatím nevypadá.

Tekutinový management

Základním pokynem u tekutinového managementu AFE je „vyhněte se excesivnímu přísunu tekutin“. Časná fáze je charakterizována pravostranným srdečním selháním při plicním vazospasmu, hrozí progresi dilatace pravé komory a sekundárně levostranné srdeční selhání. S touto představou je snadné ztotožnit se s přístupem opatrného podávání krystaloidů (maximálně 500 ml, započítat i aplikaci léků), preference inotropik, vazopresorů. Při koagulopatii je indikováno dle krevních ztrát podávání transfuzních přípravků a krevních derivátů, preference podání koncentráту fibrinogenu a koagulačních faktorů před plazmou koresponduje opět s myšlenkou minimalizace objemu podaných tekutin [3, 14].

Šest z deseti review doporučuje omezit tekutiny a preferovat vazopresory. V dostupných kazuistikách není tento postup zřejmý. Dvě kazuistiky (5 %) explicitně uvádějí cílenou tekutinovou terapii, z 25 kazuistik (58 %) vyplývá zjevný opak (např. podáno 6 l krystaloidů), 16 případů (37 %) je nejasných. Ani v jedné z publikovaných case series není tématu věnována pozornost.

Plicní hypertenze a pravostranné srdeční selhání

Anafylaktoidní odpověď na plodovou vodu v mateřské cirkulaci spouští uvolnění plicních vazokonstriktorů, což vede k ventilačně-perfuznímu nepochybnému, hypoxemii, desaturaci, plicní hypertenzi, přetížení pravé

komory až k pravostrannému srdečnímu selhání. Stav může velmi rychle progredovat v levostranné srdeční selhání s následnou srdeční zástavou. Vedle podpůrné terapie jako oxygenoterapie, ventilační podpora či vazopresory je ke zlepšení srdečního výdeje pravé komory indikována cílená farmakoterapie. Z deseti přehledových článků jeden obecně doporučuje inotropika a plicní vazodilatancia, 5x je doporučen konkrétně oxid dusnatý NO (5–40 ppm), 4x milrinon (0,25–0,75 µg/kg/min i. v.), 3x epoprostenol (10–50 ng/kg/min inhalačně nebo 1–2 ng/kg/min do CVK), 3x dobutamin (2,5–5 µg/kg/min i. v.), 3x sildenafil (20 mg p. o. či do NGS), 3x prostacykliny, 2x hydrocortison. Čínští autoři k SMFM guidelines doplňují papaverin (opiový alkaloid, spasmolytikum, není registrován v ČR). Je zdůrazňováno, že hypoxie, acidóza a hyperkapnie zvyšují plicní vaskulární rezistenci, proto je třeba se jim vyhnout [14].

Reálně v kazuistikách byl ke zvládnutí plicního vazospasmu podáván plicní vazodilatátor milrinon nejen i. v., ale aplikován i pomocí nebulizace. Inhalace milrinonu zmírněním plicní vazokonstrikce poskytla čas k přemostění k ECMO [15]. Celkem byl milrinon podán ve čtyřech případech (9 % kazuistik), inhalační oxid dusnatý NO taktéž ve čtyřech případech (9 %), dobutamin ve třech případech (7 %), hydrocortison byl zmíněn dvakrát, epoprostenol v jedné kazuistice, podání papaverinu bylo popsáno jednou. Ani jednou nebyl podán prostacyklin, žádné zkušenosti nejsou popsány ani se sildenafilem. K diagnostice je vhodné využít echokardiografii, v kazuistikách je zmíněna ve 40 %.

S ohledem na dostupnost plicních vazodilancií stojí za zmínku, že sildenafil je v České republice dostupný i v i. v. formě (Revatio® inj.), dávka ekvivalentní doporučeným 20 mg p. o. je 10 mg i. v., aplikuje se jako bolus, přípravek není nutno ředit, nemusí být uchováván v chladu.

DIC s dominující hyperfibrinolýzou

Diseminovaná intravaskulární koagulace je u AFE specifická působením různých složek plodové vody nefyziologicky náhle přítomných v krvi matky. Aktivace komplementu vede k aktivaci faktoru XII a XI, tedy vnitřní koagulační kaskády. Tkáňový faktor obsažený v plodové vodě aktivuje vnější koagulační kaskádu. Vstup tkáňového tromboplastinu do krevního řečiště matky vede k excesivní konverzi fibrinogenu na fibrin a k tvorbě mikrotrombů. Aktivací plazminogenu vzniká hlavní fibrinolytický enzym plazmin, což vede k nadměrné fibrinolýze. Elastáza granulocytů při současné zánětlivé reakci navíc přímo rozkládá fibrinogen, čímž přispívá k rapidnímu poklesu jeho hladiny [16]. Disproporčně nízké hladiny fibrinogenu a faktoru V, velmi vysoké hladiny D dimerů jsou typické pro DIC při AFE. Je nutno pamatovat na včasné podání kyseliny tranexamové, transfuzní protokol včetně včasného podání dostatečných dávek fibrinogenu [17].

Padesát procent přehledových prací doporučuje podání kyseliny tranexamové. Je doporučeno podání dávky 1 g i. v. s možností zopakovat dávku 1 g po 30 minutách, pokračuje-li krvácení [4]. Podání kyseliny tranexamové bylo zmíněno v popisu terapie u 23 % sledovaných kazuistik, z toho v polovině případů v dávce 1 g, v polovině v dávce 2 g. Fibrinogen (či při jeho nedostupnosti kryoprecipitát) by měl být v rámci masivního transfuzního protokolu preferován před FFP (fresh frozen plasma) za účelem redukce objemového přetížení tekutinami. Vhodná je cílená terapie dle viskoelastických metod. V italské metaanalýze však léčba koagulopatie nebyla shledána jako stěžejní [18]. Preemptivní strategií pro včasné