

Management embolie plodovou vodou

Pešková K.^{1,3}, Štourač P.²⁻⁴, Seidlová D.^{1,3}

¹II. anesteziologicko-resuscitační oddělení, Fakultní nemocnice Brno

²Klinika dětské anesteziologie a resuscitace, Fakultní nemocnice Brno

³Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

⁴Ústav simulační medicíny, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Embolie plodovou vodou je charakterizována náhlým kardiorepiračním kolapsem v peripartálním období. Představujeme bezprostřední management v situaci, kdy je stěžejní adekvátní rychlá reakce. Rozvoj diseminované intravaskulární koagulace potvrzuje, že diagnóza embolie plodovou vodou je vysoce pravděpodobná. Připomínáme podání kyseliny tranexamové a fibrinogenu, který je při hrazení krevních ztrát preferován před podáním plazmy s cílem snížit riziko objemového přetížení. Omezení tekutin je důležitým principem při terapii plicní hypertenze a pravostranného srdečního selhání. Hlavními pilíři terapie jsou inotropika a plicní vazodilatancia. Přestože je podání koncentráту C1 inhibitoru v literatuře navrhováno, reálně je jeho podání v kazuistikách popsáno výjimečně. ECMO podpora může být zvažována i u této diagnózy.

Klíčová slova: embolie plodovou vodou, imunomodulace, léčebné strategie.

Management of amniotic fluid embolism

Amniotic fluid embolism is characterized by sudden cardiorespiratory collapse during labor or soon after delivery. We present immediate management when a rapid response is critical. The appearance of disseminated intravascular coagulation confirms high suspicion of the diagnosis plausibly. We remind administration of tranexamic acid and fibrinogen. Fibrinogen is preferred over plasma to minimize the risk of volume overload. Avoidance of fluid overload is an important management principle of pulmonary hypertension and right heart failure. Inotropes and pulmonary vasodilators are the mainstays of therapy. Although the therapeutic application of C1 esterase inhibitor concentrate is proposed in articles, the real application is reported sporadically. Extracorporeal membrane oxygenation can be considered.

Key words: amniotic fluid embolism, immunomodulation, treatment strategies.

Review otázka

Je při managementu embolie plodovou vodou zohledňována imunologická etiologie příhody? Respektují se v kazuistikách doporučené postupy? Používají se jiné metody nad rámec obecně platných doporučených postupů?

Východiska

Embolie plodovou vodou (AFE – amniotic fluid embolism) je vzácný syndrom charakterizovaný náhlým kardiorepiračním kolapsem během těhotenství, při porodu či krátce po porodu, který je následován těžkou koagulopatií – DIC (diseminovaná intravaskulární koagulace) s dominující fibrinolýzou. Problematicke se věnuje The Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), od níž pochází v Evropě uznávaná definice i guidelines. Diagnostika se opírá o splnění uniformních diagnostických kritérií, takzvaných Clarkových kritérií [1]:

1. Náhle vzniklá hypotenze (systolický TK pod 90 mmHg) až srdeční selhání a současně akutní respirační kompromitace (dyspnoe, cyanóza, SpO₂ pod 90 %).
2. Záhy rozvoj koagulopatie, která předchází velké krevní ztrátě. DIC dle kritérií ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) modifikovaných pro těhotné – počet trombocytů pod 100 × 10⁹/l za 1 bod či pod 50 × 10⁹/l za 2 body, prodloužené INR o 25–50 % za 1 bod či o více než 50 % za 2 body, hladina fibrinogenu pod 2 g/l za 1 bod. Za DIC u těhotné je považováno skóre 3 body a vyšší.
3. Projevy během porodu či do 30 minut po porodu placenty.
4. Žádná horečka nad 38 °C během porodu.

Diagnostika podle klinických projevů je obtížná. Porodní asistentky či porodníci si mohou všimnout varovných příznaků, které mohou rozvoj AFE předcházet až o 3 hodiny – náhlá přechodná fetální bra-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY:

MUDr. Klára Pešková, Peskova.Klara@fnbrno.cz

Článek přijat redakcí: 20. 12. 2023; Článek přijat k tisku: 13. 5. 2024

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2024;35(2):104-115

dykardie, neklid rodičky, anxieta, mravenčení prstů, křeče, kolapsové stavy, flu-like příznaky, mžítka před očima, bolest na hrudi, bolest břicha [2]. Při rozvoji samotné embolie plodovou vodou v podobě kardiorepiračního kolapsu způsobeného plicní vazokonstrikcí a pravostranným srdečním selháním se již jedná o život ohrožující

stav a je ihned volán anesteziolog. Diferenciálně diagnosticky je třeba vyloučit ostatní možné příčiny jako méně pravděpodobné, zejména plicní embolii, anafylaxi, eklampsii, sepsi, hemoragický šok (při abrupci placenty, ruptuře dělohy), kardiální problematiku (infarkt myokardu, peripartální kardiomyopatii) a anesteziologické

Schéma 1. Checklist pro iniciální management AFE

Embolie plodovou vodou – checklist pro iniciální management

Jedná se o vzor. Každé zařízení by si jej mělo přizpůsobit, aby vyhovoval specifickým podmínkám provozu.

Řešte oběhové selhání

- ABC: airway, breathing, circulation
- Určete člověka, který bude hlídat čas a hlásit 1minutové intervaly
- Pokud není hmatný puls, zahajte KPR
 - Manuálně odsuňte dělohu doleva nebo proveďte laterální náklon trupu pacientky
 - Použijte pevnou podložku
- Zvažte přesun na operační sál pouze je-li dosažitelný do 2 minut či méně
- Pokud není hmatný puls po 4 minutách, ZAHAJTE perimortální císařský řez (resuscitační hysterotomii)
 - Dezinfekce operačního pole politím, nečekejte na antibiotika
 - Cílem je zvýšit šanci na úspěch resuscitace

Očekávejte děložní atonii, DIC, krvácení

- Profylaxe oxytocinem plus další uterotonika dle potřeby
- Zvažte intraoseální přístup pro zajištění i. v. vstupu s velkým průsvitem
- Zahajte masivní transfuzní protokol
 - Preferujte kryoprecipitát před FFP k redukci objemového přetížení
- Zvažte trombelastometrii, je-li dostupná
- Kyselina tranexamová (1g i. v./10 min), pokud se objeví DIC či krvácení

Řešte plicní hypertenzi a pravostranné srdeční selhání (anesteziolog, intenzivista či kardiolog)

- Zvažte echokardiografii (transthorakální nebo jícnovou)
- Vyhněte se objemovému přetížení (např. 500ml bolusy a přehodnoťte)
- Vazopresor, je-li třeba: Noradrenalin 0,05–3,3 µg/kg/min
- Inotropika, jsou-li třeba:
 - Dobutamin 2,5–5,0 µg/kg/min nebo
 - Milrinon 0,25–0,75 µg/kg/min
- Plicní vazodilatancia, je-li třeba zmírnit přetížení pravé komory
 - Oxid dusnatý inhalačně 5–40 ppm nebo
 - Epoprostenol inhalačně 10–50 ng/kg/min nebo
 - Epoprostenol intravenózně 1–2 ng/kg/min do CVK
 - Sildenafil 20 mg perorálně (je-li pacientka při vědomí)
- Zvažte ECMO u prolongované KPR nebo refrakterního pravostranného srdečního selhání
- Upravte FiO₂ k udržení saturace O₂ 94 %–98 %

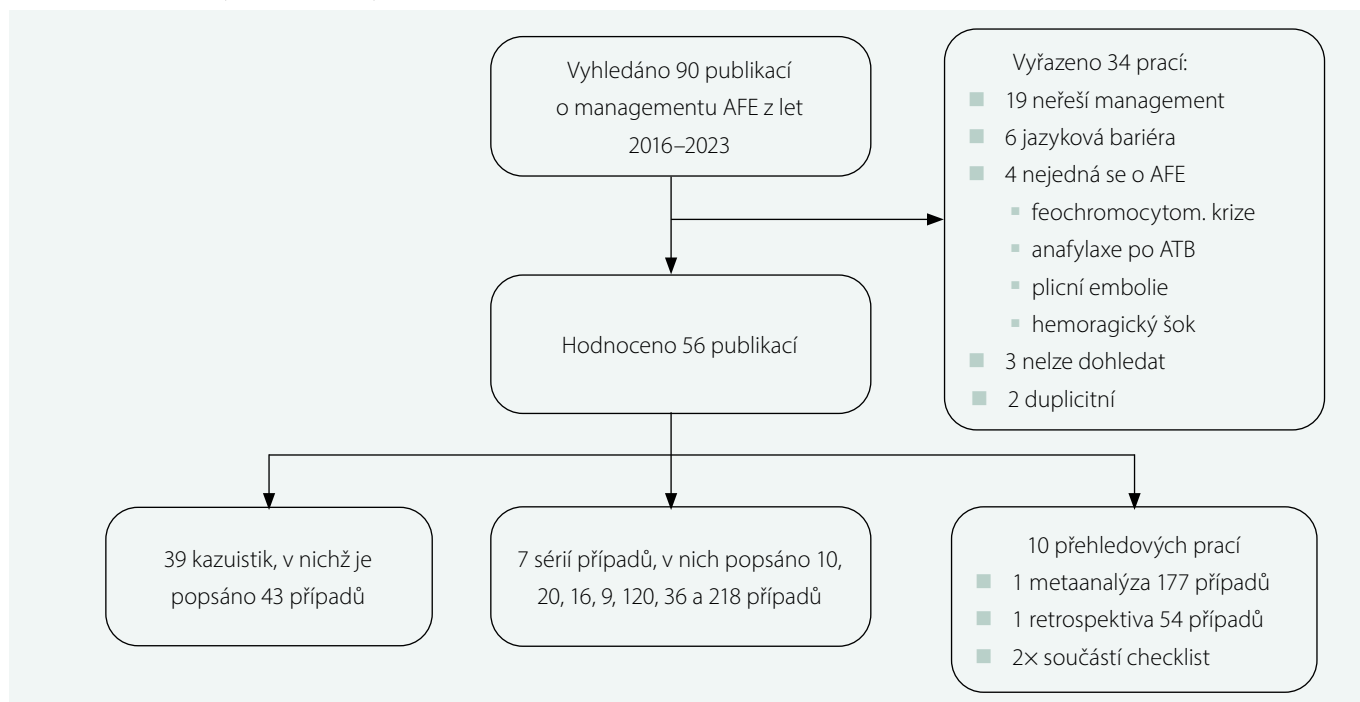
Debriefing (celý tým)

- Identifikujte příležitosti ke zlepšení včetně potřeby upravit checklist
- Diskutujte o potřebě podpory rodinných příslušníků i personálu
- Zapište případ do registru Embolie plodovou vodou

Verze ze 17.2.2021

KPR, kardiopulmonální resuscitace; DIC, diseminovaná intravaskulární koagulace; ECMO, extrakorporální membránová oxygenace; FFP, čerstvě zmražená plazma; FiO₂, frakce kyslíku

SMFM Special Statement: Checklist for initial management of amniotic fluid embolism. Am J Obstet Gynecol 2021.

Schéma 2. Schéma výběru hodnocených publikací

komplikace jako např. toxicitu lokálního anestetika, vysokou spinální blokádu. Doposud není k dispozici specifický laboratorní test, při vysoké pravděpodobnosti embolie plodovou vodou je však nezbytné zahájit neprodleně adekvátní terapeutické postupy.

Guidelines jsou přehledně shrnuty v checklistu z dílny SMFM z roku 2021, jehož znění zde v překladu uvádíme (Schéma 1) [3].

Náš článek shrnuje dostupnou literaturu posledních sedmi let zabývající se managementem embolie plodovou vodou. Zamýšlí se nad možnostmi kauzální terapie. Zaměřuje se zvláště na postupy ke zvládnutí plicní hypertenze a pravostranného srdečního selhání, upozorňuje na specifický tekutinový management, léčbu DIC a všímá si i publikovaných kontroverzních postupů.

Metodika

Při zadání vyhledávacích kritérií Amniotic fluid embolism and management or treat* or therap* ve vyhledávací Web of Science při omezení na roky 2016–2023 bylo dne 10. 4. 2023 vyhledáno 90 článků. Jedná se obvykle o jednotlivé kazuistiky. Termín anaphylactoid syndrome of pregnancy je prosazován jako lépe vystihující etiologii, doposud se ale neujal, vyhledávacím kritériím odpovídal pouze jeden článek, který již byl zahrnut v prvním výběru. Byl respektován PRISMA protokol (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Všechny studované práce byly zaneseny do tabulky 1.

Tabulka: Uveden autor, rok vydání, DOI (Digital Object Identifier). Jedná se o kazuistiku? A / N / case series. Byla respektována Clarkova kritéria [4]? A / N. Odpovědi na review otázky.

Review otázka O1: Byl brán zřetel na imunologickou etiologii příhody? Odpověď: A / N při diagnostice nebo při terapii

Review otázka O2: Tekutinový management – vyhnuli se autoři kazuistik v 1. fázi excesivnímu přísunu tekutin nebo je toto doporučeno v přehledové práci? A / N / nejasné

Review otázka O3: Čím byl zvládnán plicní vazospasmus a pravostranné srdeční selhání? Bylo použito k diagnostice echo? Milrinon / dobutamin / jiné, echo A / N

Review otázka O4: Čím byla řešena hyperfibrinolýza, DIC? Kyselina tranexamová / RBC / FFP / PLT / kryoprecipitát nebo fibrinogen

Review otázka O5: Byla využita VA-ECMO podpora? A / N

Review otázka O6: Jaké další protokoly a postupy nad rámec doporučených postupů byly využity?

Výsledky

Výsledky vyhledávání jsou shrnuty pomocí vývojového diagramu – schéma 2. Z 90 článků bylo vyřazeno 34 prací – pro duplicitu dva články, pro nerelevantní zaměření (nejčastěji pouze na diagnostiku) bylo vyloučeno 19 prací, pro jazykovou bariéru plného textu nebylo možno zahrnout šest prací, ve čtyřech případech se zjevně nejednalo o AFE, tři práce nebylo možno dohledat. Do hodnocení bylo v součtu zahrnuto 56 článků, z toho v 39 pracích se jednalo o kazuistiky (popisující celkem 43 případů), v sedmi článcích o sérii případů, multicentrické kohortové studie a deset prací bylo typu přehledová práce, checklist či retrospektivní studie.

Imunologická etiologie embolie plodovou vodou

Panuje obecná shoda, že příčinou syndromu není mechanická embolie, ale imunologická reakce mateřského organismu na průnik plodové vody do krevního oběhu matky (endocervikálními vénami, poraněním dělohy, při poruchách placentace). Roli aktivace komplementu v patogenezi embolie plodovou vodou popsal Hammerschmidt v roce 1984 [5]. Není objasněno, proč k syndromu dochází, zda může hrát roli předchozí senzitivizace matky vůči fetálním antigenům či absolutní množství proniknuvší plodové vody. Přítomnost fetálního materiálu v plicních cévách matky je totiž běžné (u 21–100 % rodiček) i bez klinických projevů AFE [6]. Při rozvoji syndromu hrají zásadní roli složky plodové vody –

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 vazodilatací 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

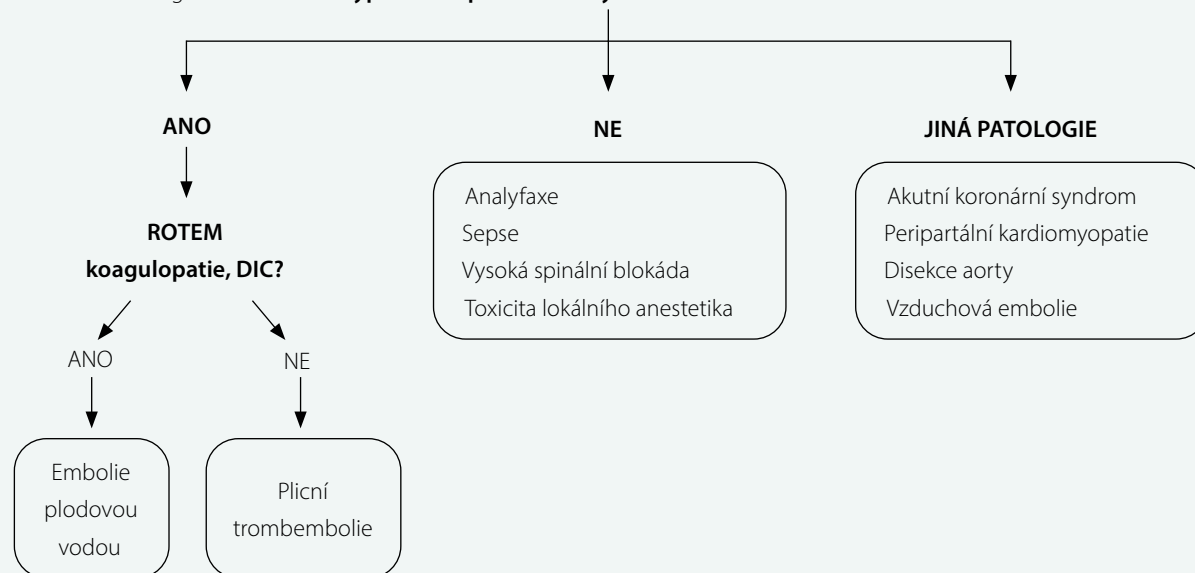
Schéma 3. Kardiorepirační kolaps rodičky

Časté příčiny:

- syndrom aortokavální komprese, řešením je změna polohy na levý bok
- masivní krvácení, řešením je management dle mezioborového konsenzu PŽOK

POCUS

- porodník vyloučí abrupci placenty, rupturu dělohy, event. rupturu jater
- echokardiografie: **dilatace a hypokineze pravé komory?**



Vysvětlivky: PŽOK – peripartální život ohrožující krvácení

stanovení koagulopatie při AFE je H/F ratio – poměr hemoglobinu k fibrinogenu větší než 100 značí konzumpční koagulopatii, vyžaduje okamžitou náhradu koagulačních faktorů. H/F pod 100, ale zároveň fibrinogen nižší než 1,5 g/l – jedná se o kombinaci diluční a konzumpční koagulopatie, taktéž je žádoucí promptní náhrada fibrinogenu, kryoprecipitátu či FFP. D-dimery vyšší než 40 µg/ml značí hyperfibrinolýzu, je indikována kyselina tranexamová [19]. Podobným ukazatelem jako H/F je poměr B/F – krevní ztráta na začátku příhody (Blood loss)/Fibrinogen. Oba navrhované ukazatele upozorňují na to, že při AFE je první hodnota fibrinogenu velmi nízká neúměrně doposud malé krevní ztrátě. Za cut-off hodnotu fibrinogenu pro diagnózu AFE považuje Matsunaga 1,32 g/l [16]. V jedné z kazuistik včasné trombelastometrické vyšetření (ROTEM) během KPR vyloučilo jako příčinu plicní embolii, bylo upuštěno od trombolýzy [20]. Jindy při diagnostických rozpácích byla v kazuistice altepláza podána, následovala progresse DIC [21].

VA ECMO

Osm z deseti přehledových prací doporučuje zvážit VA ECMO – venoarteriální extrakorporální membránovou oxygenaci. ECMO podpora by měla být zvažována, přetrvává-li těžká hemodynamická nestabilita, dysfunkce pravé či levé komory refrakterní k veškeré dostupné léčbě, hodnoceny jsou dávky inotropik a vazopresorů, vzestup laktátu, hodnoty srdečního indexu a další. Cílem je překlenutí k zotavení. Zvláštní kapitolou je pak možnost zavedení ECMO u srdeční zástavy, nazývané též ECP – extrakorporální kardiopulmonální resuscitace. Podmínky jako spatřená zástava a neprodlené zahájení KPR, defibrilovatelný vstupní rytmus, nepřítomnost neléčitelného onemocnění bývají často splněny. Logistika aktivace ECMO týmu, organizace v urgentní situaci, dostupnost veškerého vybavení, zajištění vhodných

podmínek ke kanylaci i spouštění systému za kontinuálně běžící terapie základního onemocnění včetně terapie koagulopatie i řešení porodnických komplikací se jeví jako extrémně náročná výzva. Přesto popis úspěšného využití VA ECMO (bez heparinu po dobu trvání DIC) je v posledních letech častější – 13 kazuistik, tedy celých 30 % z kazuistik AFE publikovaných ve sledovaných letech. Autoři popisují nutnost chirurgických revizí pro krvácení, nicméně všechny pacientky z uvedených kazuistik přežily. Zůstává nám samozřejmě utajeno, kolik méně úspěšných případů publikováno nebylo. Mezi nejčastější komplikace ECMO podpory patří vedle krvácení (z okolí cévních vstupů, do GIT, gynekologického krvácení, intrakraniálního krvácení) také ischemie dolní končetiny způsobená obstrukcí femorální tepny outflow kanylou, trombóza okruhu ECMO, hypoxie mozku, distenze levé komory [22].

Francouzská série případů autorky Sarah A. James popisuje využití VA ECMO u deseti pacientek s AFE, výskyt nežádoucích účinků souvisejících s ECMO byl 50 % (tamponáda perikardu, intrakraniální hemoragie, akutní ischemie dolní končetiny), mortalita zde byla 30 %. Doba trvání ECMO podpory byla jeden až šest dní. Takzvaná anticoagulation-free strategy po dobu krvácení nebo DIC byla prováděna analogicky jako u traumatu či refrakterní plicní embolie po trombolýze. Přežití pacientek s těžkým průběhem AFE na VA-ECMO bylo tedy 70 %, avšak výsledky srovnání dlouhodobé kvality života HRQL (health-related quality of life) nevycházejí příznivě v porovnání s obdobnou skupinou přeživších ECMO po septickém šoku či ARDS a je doporučeno zaměřit pozornost na rehabilitační programy [23]. Jako ECPella je nazývána kombinace VA-ECMO a Impella CP, bylo publikováno úspěšné využití u pacientky se srdeční zástavou pro AFE, ROSC po 4 minutách, se vstupní EF LK 7 % [24].

Porodnické postupy

Základní ABCD přístup, kde D značí Defibrillation, Drugs, Delivery. Manuální odsunutí dělohy doleva nebo náklon na levobok 15–30 stupňů.

Resuscitační hysterotomie: Termín nahrazuje pojem perimortální císařský řez, aby lépe odrážel potenciální benefit procedury pro matku zlepšením hemodynamiky po vybavení plodu. Měl by být zahájen po 4 minutách od vzniku srdeční zástavy při neúspěšné KPR a nehmátném pulsu, z důvodu úspory času přímo na místě, kde probíhá resuscitace. Přesun na operační sál lze zvážit pouze, pokud může proběhnout do jedné maximálně dvou minut, dezinfekce politím operačního pole, cílem je vybavení plodu do 5 minut od vzniku zástavy [3].

Porodnické postupy k zástavě krvácení: je nutno předvídat děložní hypotonii a pamatovat na uterotonika (karbetocin 100 µg i. v. po vybavení plodu, podání dalších uterotonik dle ordinace porodníka), je využíván Bakriho balonkový katétr, embolizace aa. uterinae (v našem přehledu kazuistik v 11 %), často bývá nutná hysterektomie (zde ve 33 % případů).

Kontroverzní postupy a protokoly

AOK protokol: atropin, ondansetron and ketorolac protocol, podpůrná terapie k doplnění tradičních postupů. Principy: atropin 1 mg i. v. – vagolytický efekt, ondansetron 8 mg i. v. 5-HT₃ antagonist – antiserotoninový efekt (měl by zabránit plicní vazokonstrikci a tím zmírnit plicní hypertenzi) a ketorolac 30 mg i. v. – inhibitor cyklooxygenasy – antitromboxanový efekt k prevenci koagulopatie [25]. Long referuje dočasné zlepšení po AOK léčbě [21].

Lipidová resuscitace: při nejistotě, zda srdeční zástava nebyla způsobena toxicitou lokálního anestetika, je namísto podat 20% lipidovou emulzi (iniciální bolus 1,5 ml/kg následovaný infuzí 0,25 ml/kg/min) [11]. Kazuistika uvádí návrat spontánní cirkulace do 90 s od podání vstupního bolusu a přisuzuje lipidové emulzi i pozitivně inotropní a lusitropní efekt. Navíc v emulzi obsažená kyselina gama-linolenová coby prekursor prostacyklinu je považována za plicní vazodilatátor [26].

Cell salvage: kazuistika popisuje úspěšné použití metody rekuperace při řešení lacerace jater způsobené KPR při embolii plodovou vodou. Intraoperační cell salvage nezhoršila stav pacientky, nebyly zaznamenány nežádoucí účinky. Bezpečnost využití při diagnóze AFE však dosud nebyla potvrzena [27].

Faktor VIIa: přehledové články se v doporučeních neshodují. 4 práce jej zmiňují jako ultimum refugium, cave excesivní trombózy, jedna práce jej nedoporučuje pro horší outcome, vyšší mortalitu. V kazuistikách byl podán 3x (to je 7 % sledovaných kazuistik, pacientky přežily), v jedné sérii případů byl podán 21 procentům pacientek. Terapie rFVIIa již není off-label, je indikována i k léčbě závažného poporodního krvácení a je otázkou, jak se promítne do léčby koagulopatie při AFE.

Diskuze

Diagnostika embolie plodovou vodou není předmětem této práce, přesto s managementem úzce souvisí. Včasná diagnóza je nezbytným předpokladem k zahájení terapie. Obrat „diagnostika per exclusionem“ evokuje zdoluhavost, vyloučení jiných vysoce pravděpodobných příčin musí pro-

běhnout co možná nejrychleji. Myšlenková mapa inspirovaná pracemi Angelly N. Phillips [28] a Stevena L. Clarka [1] je zobrazena na schématu 3.

Jasně doporučení pro řešení diagnózy embolie plodovou vodou není možné v současné době nabídnout, nejasností je příliš mnoho. Namátkou: jak bezpečné jsou opakované dávky či kombinace uterotonik s jejich nežádoucími účinky? U oxytocinu i strukturně blízkého karbetocinu jsou známé negativní účinky na kardiovaskulární systém, které je možno zmírnit pomalou i. v. aplikací uterotonika, přičemž výhodou karbetocinu je delší efekt ve srovnání s oxytocinem (60 versus 16 minut) [29, 30]. Při AFE je děložní hypotonie způsobena bradykininem a prozánětlivými mediátory aktivovanými plodovou vodou vedoucími k edému myometria [8, 31, 32]. v kombinaci s hypoperfuzí dělohy při šokovém stavu. Zde se podání C1 inhibitoru jako uterotonika druhé linie jeví logické. Avšak v jakém dávkování [13]? Nebo otázka: je racionální sáhnout po epoprostenolu jako účinném plicním vazodilatans, když se jedná o silné antiagregans a mezi kontraindikace patří městnavé srdeční selhání? Přešlo-li pravostranné srdeční selhání do druhé fáze levostranného srdečního selhání, podání plicního vazodilatans již neriskujeme. Rychle se měnící klinický obraz příhody znesnadňuje univerzálně platná doporučení. Doporučený postup nenabízí ani Česká gynekologická a porodnická společnost. Je na čtenáři, aby si z doposud známých informací, z vlastních zkušeností i z terapeutických možností dostupných na domovském pracovišti utvořil vlastní názor a s kolegy promyslel strategii. Na pracovišti autorů je naplánován a při simulacích trénován iniciální management embolie plodovou vodou takto:

1. Porodní asistentka/porodník: přivolat pomoc – resuscitační tým (strukturovaný telefonát), podat pacientce 100% O₂, napojit na monitor, monitorovat TK, f, SpO₂, zajistit i. v. vstup, základní odběry, sledovat stav rodičky i plodu, komunikovat s partnerem rodičky. Dle situace volat i neonatolog, staršího gynekologa, instrumentářku, sanitáře.
 2. Anesteziolog: získat informace o dosavadním průběhu, ABCD postup, D zahrnuje Defibrillation (mít připraven defibrilátor k okamžitému použití), Drugs (přehodnotit potřebu podávaných léků, cave tachyarytmie při tokolyze) i Delivery – ve spolupráci s porodníkem zvážit načasování SC. Rychlá diferenciální diagnostika: anamnéza, klinický stav, POCUS (point of care ultrasound), Astrup, ROTEM (rotační trombelastometrie). Při AFE jako nejpravděpodobnější zpomalit infuzi krystaloidu, zvážit podání medikace:
- Vazopresor – noradrenalin i. v. kont. 2 amp/20 ml G 5%, cílem MAP nad 65 mmHg
 - Inotropikum – dobutamin i. v. kont. 3–6 ml/hod. pro 100 kg pacientku
 - Antifibrinolytikum – kyselina tranexamová 1 g i. v. = 2x 500 mg pomalu i. v.
 - Fibrinogen vstupně 4–6 g i. v. při FIBTEM A5 pod 12 mm
 - ERD, Octaplas LG®, trombocytový koncentrát – dle krevních ztrát
 - Uterotonikum – karbetocin 100 µg = 1 amp i. v. po vybavení plodu, očekávat děložní atonii, další uterotonika dle ordinace porodníka
 - C1 inhibitor 1 000 IU = 2x 500 IU po rekonstituci s rozpouštědlem pomalu i. v.
 - Plicní vazodilatans – sildenafil inj. 10 mg = 1 amp pomalu i. v.

Tab.1. Soupis studovaných publikací z let 2016-2023

Autor, rok, DOI	Kazuistika	Clark	O1: imunol. dg: C3,C4, aktivita C1 inh, IL-8, terapie	O2: omez. tekutiny	O3: plicní vasodilatace, využití ECHO	O4: terapie DIC: kys. tranex./ RBC/ FFP/PLT/kryoprecipitát nebo fibrinogen	O5: VA ECMO	O6: další postupy
Kinishi 2019 DOI: 10.1186/s40981-019-0296-0	A	A	A C3 64 mg/dl, C4 10 mg/dl, akt. C1 inh 27 %, terapie N	N	N, echo N	?/36/36/60/8	N	
Ge 2021 DOI: 10.1097/MD.00000000000027896	A	A	N	N	hydrocortison 200 mg, papaverin 90 mg, echo A	?/42/3000ml/20/50 U kryoprecipitát	A	
Parfit 2019 DOI: 10.1016/j.jogrn.2019.04.272	A	A	N	nejasně	nejasně	nejasně	N	AOK protokol – pouze Atropin a Ondansetron
Lao 2022 DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2022.06.004	N			A	dobutamin, milrinon, NO, prostacyklin, sildenafil	kys.tranex., 1 : 1 : 1, fibrinogen d.p.	A	fVila posled. šance (cave excesiv. trombózy)
Nawaz a Buksh 2018 DOI: 10.29271/jcpsp.2018.06.5107	A	A	N	N	N		N	
Sundin a Mazac – 2017 DOI: 10.1097/NMC.0000000000000292	A	N	N	N	N	N/11/3/4/20U kryoprecipitát	N	
Heřman 2022 DOI: 10.48095/cccg2022261	A 2x	A	dopor. dg C3, C4, v kazuistikách dg N, terapie N	N	hydrocortison až 2 g/24 hod, echo A	I: TXA 1g, 2/0/0/8 g fibr; II: TXA 2 g/31/27/8/24 g fibr/4200 IU Prothromplex	N	v kazuistice II fVila 10 mg i. v., HYE, dalších 10 mg
Panda 2022 DOI: 10.7759/cureus.24490	A, UPT 1. trimestr	A	N	N	N, echo N	?/13/A/N/N	N	
Kristensen 2016 DOI: 10.21767/2471-9803.100016	A	A	N	nejasně	milrinon, echo A	A/12/12/3/6 U kryoprecipitát	N, ale IABP ano	fVila podán, HYE, reoperace
Tay 2020 DOI: 10.1177/2010105820929723	A	A	N	N	N, echo A	?/19/12/3/20 U kryoprecipitát	N	2 dávky fVila, embolizace aa.liacae int.
Manica 2020 DOI: 10.4323/rjlm.2020.242	N, + checklist	A	C3, C4, IL 8, k terapii C1 inhibitor	A	iloprost, hydrocortison, NO, sildenafil, epoprostenol	TXA 1 g, masiv.transf.protokol při krvácení 1 : 1 : 1, kryopr. nebo fibrinogen	zvážit nebo IABP	plasmaferéza není dopor.fVila – vyšší mortalita
James 2022 DOI: 10.1186/s13054-022-03969-3	case series 10x	A	N, pouze IGFBP-1	nejasně		průměrně ?/13/13/5/8g fibrinogen	A 10x +-IABP	
Baxter 2020 DOI: 10.1213/XAA.0000000000001342	A	A	N	nejasně	milrinon 1 mg/ml FR, 5 mg do ET kanyly, 5mg nebulizace	TXA 1 g/7/8/4/2 U kryoprecipitát	A	
Herman 2018	A	A	N	nejasně	epoprostenol inh., dobutamin	?/22/20/7/10 kryopr.	N	

Autor, rok, DOI	Kazuistika	Clark	O1: imunol. dg: C3,C4, aktivita C1 inh, IL-8, terapie	O2: omez. tekutiny	O3: plicní vasodilatace, využití ECHO	O4: terapie DIC: kys. tranex. /RBC/ FFP/PLT/kryoprecipitát nebo fibrinogen	O5: VA ECMO	O6: další postupy
Liao a Luo 2016 DOI: 10.7860/JC-DR/2016/21720.8615	A 2x	N	N	N		I: 7/14/12/12/17 kryopr. II: 7/24/18/7/20U kryopr. +23 plná krev	N	
Golzarian 2020 DOI: 10.1007/s00404-020-05466-w	A	A	N	nejasné	N, echo A		A ECPella	
Drukker 2017 DOI: 10.1159/000446983	A, amniocentéza 2. trim.	A	N	nejasné		FFP, kryoprecipitát frakcionované pro trombofiliu pac.	N	
Pacheco 2019 DOI: 10.1016/j.ajog.2016.03.012	N		N	A	NO, prostacyklin, dobutamin, milrinon. echo A	kys. tranex, 1 : 1 : 1	A	nepodávat rutinně steroidy F VIIa poslední možnost
Pacheco 2016 DOI: 10.1016/j.ajog.2019.07.036	N		N	A	inotropika, plicní vazodilatancia, ředit dle echo	"hemostatická resuscitace" 1 : 1 : 1, d. p. kryoprecipitát	A zvažít	
Sultan 2016 DOI: 10.1097/ACO.0000000000000328	N		k terapii C1 inhibitor – imunomodulace vhodná	nejasné		antifibrinolytika, FFP, kryoprecipitát/ fibrinogen		f VIIa rutinně nepoužívat, může zvýšit mortalitu
Cabrita Caeiro 2017 DOI: 10.1055/s-0037-1601428	A	A	N	N	N	7/10/9/2/14 U kryopr./2 g fibrinogen	N	
Skolnik 2019 DOI: 10.1080/14767058.2017.1404024	20x kohortová multicentr.	A			echo v 60 %		A u 20%	
Zaami 2017 DOI: 10.7417/CT.2017.2010	N		N	N	NO, epoprostenol, milrinon, echo		A, IABP, RVAD	f VIIa poslední možnost
Long 2022 DOI: 10.31486/toj.21.0107	A	A	N	N	milrinon, NO inh., echo A	TXA 2 g/16/10/3/10	N	AOK protokol – Atropin, Ondansteron, Ketorolac
Li 2022 DOI: 10.1186/s12884-022-04572-8	A	A	N	nejasné	N	1 g/30/3250ml/5/31 U kryopr/10 g fibr/2,9 l cell saver/800 U Prothromplex	N	cell salvage – měla by odstranit tkáňový faktor apod.
Crissman 2020 DOI: 10.1186/s12884-019-2680-1	A, induk.abort g. h. 22	N	N	A	N	2 g/2/4/4/3 U kryopr./4 g fibrinogen	N	
Hasegawa 2016, DOI: 10.1111/jog.13142	A 3x	N	2x dg: C3 66 a 93,C4 15 a 21, IL-8 21 a 39 pg/ml, trp N	N	N	I: 46/60/60 II: 22/44/30 III: 38/74/50	N	
Oda 2020 DOI: 10.1097/CCM.0000000000000465	case series 16x	A 6x, N 10x				H/F ratio nad 100		

Autor, rok, DOI	Kazuistika	Clark	O1: imunol. dg: C3,C4, aktivita C1 inh, IL-8, terapie	O2: omez. tekutiny	O3: plicní vasodilatace, využití ECHO	O4: terapie DIC: kys.tranex./RBC/ FFP/PLT/kryoprecipitát nebo fibrinogen	O5: VA ECMO	O6: další postupy
Gara 2021 DOI: 10.11604/pa-mj.2021.38.325.23434	A	N	N	nejasné	N, echo A	2 g TXA/7/10/7/4g fibrinogen	N	
Ishikawa 2020 DOI: 10.2152/jmi.67.207	A	A	C3 111 mg/dl, C4 11 mg/dl, aktivita C1INH sníž.25 %	N	N, nebyla zjištěna plicní hypertenze, echo A	7/18/18/10/12 U kryopr.	N	
Tanaka 2016 DOI: 10.1111/trf.13856	N 54x			N		FFP: RBC, poměr 1 nebo vyšší – spojeno s lepším přežitím		
Fudaba 2022 DOI: 10.1007/s11239-020-02237-x	A	A	N	N	N	7/38/14/20/5 U kryopr.	N	
Chiao a Sheeran 2020 DOI: 10.1213/XAA.0000000000001349	A	A		nejasné			A	
Viau-Lapointe 2019 DOI: 10.1097/AOG.00000000000003513	A	A		nejasné			A	
Matsunaga 2021 DOI: 10.1038/s41598-021-87685-y	case series 9x	A 3x, N 6x	diagnostika vhodná			rychlá „hemostatická resuscitace“		
Fitzpatrick 2016 DOI: 10.1111/1471-0528.13300	case series 120x	A	N	nejasné	nejasné	37 % neobdrželo nic, TXA i fibrinogen minimálně, spíše kryoprecip., FFP, PLT	N	fVla podán 21 % pacientek
Zhou 2017 DOI: 10.12891/ceog3935.2017	A	A	N	nejasné	nejasné	malá dávka heparinu k zabránění progresu DIC	N	Cave sepsu při mikrobiální kontaminaci plodové vody
Feng a Yang 2020 DOI: 10.1097/CM9.00000000000000886	N	N	N	A	SMFM guidelines, HCT + papaverin		A, IABP ano	včas velké dávky glukokortikoidů – čínský konsenzus
Indraccolo 2017 DOI: 10.12891/ceog4013.2017	N 177x metaanalýza	N	k terapii doporučen C1 inhibitor	N		léčba koagulopatie nebyla shledána jako s těžší	A, IABP ano	
Lynch 2017 DOI: 10.1213/XAA.00000000000000427	A	A	N	N	Intralipid, transesophag, echo A	7/14/9/1/2U kryoprecipitát	N	lipidová resuscitace – do 90 s ROSC, dif dg toxicita LA
Bonnet 2018 DOI: 10.1213/ANE.00000000000002511	case series 36x	N	N, pouze GFBBP-1	N	nejasné	medián 10 RBC, 11FFP, neupřesněn fibrinogen, fVla	A	
Asaka 2018 DOI: 10.1111/jog.13717	A	N	C3 56 mg/dl, C4 4mg/dl, C1inh 36 %, k terapii C1 inh	N	N	7/2/2/0/10 U kryoprecipitát	N	
Barakat 2022 DOI: 10.7759/cureus.22475	A	A	N	N	echo A	2 g TXA/6/4/6/10g fibrinogen, kryoprecipitát – dle ROTEM	N	

Autor, rok, DOI	Kazuistika	Clark	O1: imunol. dg: C3,C4, aktivita C1 inh, IL-8, terapie	O2: omez. tekutiny	O3: plícní vasodilatace, využití ECHO	O4: terapie DIC: kys.tranex./RBC/ FFP/PLT/kryoprecipitát nebo fibrinogen	O5: VA ECMO	O6: další postupy
Fitzpatrick 2019 DOI: 10.1371/journal.pmed.1002962	observační 218x	N	N	N	N	TXA 1–2 g, PLT, fibrinogen	N	
Loughran 2019 DOI: 10.1016/j.ijoa.2018.09.001	A	A	N	A	nejasně	7/6/12/0/14 g fibrinogen – cílená terapie dle ROTEM	N	
Pujolle 2019 DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2019.02.005	A	A	N, pouze GFBBP-1	N	N	1 g TXA/0/0/0/3 g fibrinogen – dle ROTEM	N	
Combs 2021 DOI: 10.1016/j.ajog.2021.01.001	N + checklist	A	N	A	NA, dobu, milrinon, NO, epoprostenol inh/iv, sildenafil, echo A	TXA 1 g, 1 : 1 : 1, kryoprecipitát preferovat před FFP, trombelastometrie	A	
Wu 2022 DOI: 10.1186/s40001-021-00628-1	A	N	N	nejasně	echo A	7/24/2 200ml/7/10 U kryoprecipitát, 6 g fibrinogen	A	po 1 hod KPR přímá srd masáž, efekt do 5 min.
Jia 2021 DOI: 10.1002/ijgo.13741	A	A	N	nejasně	nejasně	7/16/6/0/5 U kryoprecipitát, 2 g fibrinogen	A bez heparinu	přímá srd. masáž pro BMI 35
Seong 2018 DOI: 10.21037/jtd.2018.03.06	A	A	N	nejasně	echo A	7/11/7/2/21 U kryoprecipitát	A bez heparinu	
Wise 2016 DOI: 10.1016/j.jclinane.2016.06.021	A	N	N	N	NO, echo A	7/6/7/6/1 U kryopr. + 0.8 l z cell saveru	A	cell salvage
Kim 2020 DOI: 10.1177/0300060520903640	A	A	N	nejasně	dopamin, dobutamin, NA, vasopresin, nitráty, echo A	7/17/15/20/0	A	
Wu 2020 DOI: 10.1097/MD.00000000000018951	A	A	N	N	nejasně	masivní transfuze, množství nespecifikováno	N	plazmaferéza. obavy z HIT, rivaroxaban od 7. dne
Phillips 2022 DOI: 10.1515/crpm-2022-0009	A	A	N	N	echo A	7/8/2/4/5 U kryopr., dg i cílená terapie dle ROTEM	A bez heparinu	
Adachi 2021 DOI: 10.1111/jog.14880	A	A	aktivita C1 inh 32 %, terapie N	nejasně	dobutamin, NA, echo A, 2. den NO, milrinon	7/96/142/130/9 g fibrinogen – za týden léčby	A bez heparinu	
Depondt 2019 DOI: 10.1213/XAA.0000000000000995	A	N	N, pouze GFBBP-1	N	echo A	TXA 2 g/7/7/0/4,5 g fibrinogen	A	

Ultimum refugium při nemožnosti zvládnout krvácení masivním hrazením krevních komponent, dalšími uterotoniky ani chirurgickými intervencemi – rekombinantní aktivovaný faktor VII v dávce 90 µg/kg pomalu i. v., tedy 9 mg pro 100kg pacientku.

3. Kdokoli z přítomných zdravotníků v případě srdeční zástavy: rozpoznat zástavu a neprodleně zahájit KPR kompresemi hrudníku, hlasitě oznámit čas zahájení KPR, zajistit manuální odsun dělohy doleva, a 2 minuty kontrola rytmu, defibrilace při defilovatelném rytmu (je vhodné odstranit ST analyzátor fetálního EKG), komunikovat s porodníkem, plánovat zahájení perimortálního císařského řezu po 4 minutách neúspěšné KPR. Je-li to prostorově možné, neztrácet čas transportem, sekce přímo na místě resuscitace. Bezprostředně před zahájením sekce ověřit, zda nelze dokončit porod vaginální cestou (per forcipem či vakuumextrakcí), KPR s minimalizací přerušení i peroperačně, po vybavení plodu uterotonika, ATB, event. analgosedace. Medikace při KPR (adrenalin, amiodaron) standardně, po ROSC běžná porresuscitační péče plus navíc dále řešit děložní hypotonii, DIC, pátrat po jiných příčinách stavu. Debriefing.

Závěr

Kauzální terapie embolie plodovou vodou imunomodulací, přestože by dávala smysl, zůstává doposud raritní. Do kazuistik posledních sedmi let se zatím příliš nepromítla doporučená zdrženlivost při volumoterapii krystaloidy. K terapii pravostranného srdečního selhání je vhodné podat nejen inotropika, ale zvážit i podání plicních vazodilatací. Přestože krevní ztráta nemusí být zpočátku velká, je nezbytné pamatovat na rozvoj již skrytě běžící DIC. Bedside trombelastometrií lze sledovat plicní trombembolii méně pravděpodobnou v rámci diferenciální diagnostiky, poté podat kyselinu tranexamovou a včas hradit velké ztráty fibrinogenu. Využití ECMO podpory je na vzestupu i v terapii porodnických život ohrožujících stavů, embolii plodovou vodou nevylučuje. Z kontroverzních postupů lze vypíchnout, že ondasetron ani podání lipidů – zvláště je-li ve hře možnost toxicity lokálního anestetika – patrně neublíží a snad i může napomoci plicní vazodilataci. Je ideální promyslet strategii léčby embolie plodovou vodou předem, dříve než daná situace nastane. Je vhodné zvážit, jaké medikamenty, jimiž porodní sál standardně nedisponuje, by bylo možné na konkrétním pracovišti použít, shrnout si je do podoby jednoduchého checklistu. Cílem je poskytnutí včasné a optimální péče i ve vzácných situacích.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce. **Podíl autorů:** PK 60 %, ŠP 20 %, SD 20 %. **Financování:** Podpořeno grantem SV Lékařské fakulty Masarykovy univerzity: MUNI/A/1595/2023; MUNI/A/1551/2023 a Fakultní nemocnicí Brno, grantem MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705). **Poděkování:** N. **Registrace:** N. **Projednání etickou komisí:** N.

LITERATURA

1. Clark SL, Romero R, Dildy GA, Callaghan WM, Smiley RM, Bracey AW, et al. Proposed diagnostic criteria for the case definition of amniotic fluid embolism in research studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Oct;215(4):408-12. doi: 10.1016/j.ajog.2016.06.037. Epub 2016 Jun 29. PMID: 27372270; PMCID: PMC5072279.
2. Ponzio-Klijanienko A, Vincent-Rohfritsch A, Girault A, Le Ray C, Goffinet F, Bonnet MP. Evaluation of the 4 diagnosis criteria proposed by the SMFM and the AFE foundation for amniotic fluid embolism in a monocentric population. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2020 Nov;49(9):101821. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101821. Epub 2020 May 28. PMID: 32474192.
3. Combs CA, Montgomery DM, Toner LE. Society for Maternal-Fetal Medicine Special Statement: Checklist for initial management of amniotic fluid embolism. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(4):B29-32. doi: 10.1016/j.ajog.2021.01.001.
4. Fitzpatrick KE, van den Akker T, Bloemenkamp KWM, Deneux-Tharaux C, Kristufkova A, Li Z, et al. Risk factors, management, and outcomes of amniotic fluid embolism: A multi-country, population-based cohort and nested case-control study. *PLoS Med*. 2019 Nov 12;16(11):e1002962. doi: 10.1371/journal.pmed.1002962. PMID: 31714909; PMCID: PMC6850527.
5. Hammerschmidt D, Ogburn P, Williams J. Amniotic-Fluid Activates Complement – a Role in Hamman-Rich Syndrome. *J Lab Clin Med*. 1984;104(6):901-7.
6. Conde-Agudelo A, Romero R. Amniotic fluid embolism: an evidence-based review. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(5):445.e1. doi: 10.1016/j.ajog.2009.04.052.
7. Rath WH, Hofer S, Sinicina I. Amniotic Fluid Embolism: an Interdisciplinary Challenge Epidemiology, Diagnosis and Treatment. *Dtsch ARZTEBLATT Int*. 2014;111(8). doi: 10.3238/arztebl.2014.0126.
8. Busardo FP, Frati P, Zaami S, Fineschi V. Amniotic Fluid Embolism Pathophysiology Suggests the New Diagnostic Armamentarium: beta-Trypsin and Complement Fractions C3-C4 Are the Indispensable Working Tools. *Int J Mol Sci*. 2015;16(3):6557-70. doi: 10.3390/ijms16036557.
9. Benson MD, Kobayashi H, Silver RK, Oi H, Greenberger PA, Terao T. Immunologic studies in presumed amniotic fluid embolism. *Obstet Gynecol*. 2001 Apr;97(4):510-4. doi: 10.1016/s0029-7844(00)01213-8. PMID: 11275019.
10. Tamura N, Kimura S, Farhana M, Uchida T, Suzuki K, Sugihara K, et al. C1 esterase inhibitor activity in amniotic fluid embolism. *Crit Care Med*. 2014 Jun;42(6):1392-6. doi: 10.1097/CCM.0000000000000217. PMID: 24561565.
11. Manica SV, Botezatu R, Gica N, Ciobanu A, Veduta A, Peltecu, et al. Amniotic Fluid Embolism or Anaphylactoid Syndrome of Pregnancy? A Narrative Update. *Romanian J Leg Med*. 2020;28(3):242-52. doi: 10.4323/rjlm.2020.242.
12. Sultan P, Seligman K, Carvalho B. Amniotic fluid embolism: update and review. *Curr Opin Anesthesiol*. 2016;29(3):288-96. doi: 10.1097/ACO.0000000000000328.
13. Akasaka M, Osato K, Sakamoto M, Kihira T, Ikeda T, Yamawaki T. Practical use of C1 esterase inhibitor concentrate for clinical amniotic fluid embolism. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018 Oct;44(10):1995-1998. doi: 10.1111/jog.13717. Epub 2018 Jul 5. PMID: 29974607.
14. Pacheco LD, Saade G, Hankins GDV, Clark SL. Amniotic fluid embolism: diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(2):B16-24. doi: 10.1016/j.ajog.2016.03.012.
15. Baxter FJ, Whippley A. Amniotic Fluid Embolism Treated With Inhaled Milrinone: A Case Report. *Pract*. 2020;14(13):e01342. doi: 10.1213/XAA.0000000000001342.
16. Matsunaga S, Masuko H, Takai Y, Kanayama N, Seki H. Fibrinogen may aid in the early differentiation between amniotic fluid embolism and postpartum haemorrhage: a retrospective chart review. *Sci Rep*. 2021;11(1):8379. doi: 10.1038/s41598-021-87685-y.
17. Schroeder L, Hellmund A, Gembruch U, Merz WM. Amniotic fluid embolism-associated coagulopathy: a single-center observational study. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;301(4):923-9. doi: 10.1007/s00404-020-05466-w.
18. Indraccolo U, Ventrone R, Scutiero G, Greco P, Indraccolo SR. Interventions for treating amniotic fluid embolism: a systematic review with meta-analysis. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2017;44(5):666-77. doi: 10.12891/ceog4013.2017.
19. Oda T, Tamura N, Ide R, Itoh T, Horikoshi Y, Matsumoto M, et al. Consumptive Coagulopathy Involving Amniotic Fluid Embolism: The Importance of Earlier Assessments for Interventions in Critical Care. *Crit Care Med*. 2020 Dec;48(12):e1251-e1259. doi: 10.1097/CCM.0000000000004665. PMID: 33031152; PMCID: PMC7673639.
20. Loughran JA, Kitchen TL, Sindhakar S, Ashraf M, Awad M, Kealaher EJ. Rotational thromboelastometry (ROTEM®)-guided diagnosis and management of amniotic fluid embolism. *Int J Obstet Anesth*. 2019 May;38:127-130. doi: 10.1016/j.ijoa.2018.09.001. Epub 2018 Sep 11. PMID: 30279053.
21. Long M, Martin J, Biggio J. Atropine, Ondansetron, and Ketorolac: Supplemental Management of Amniotic Fluid Embolism. *Ochsner J*. 2022 Fall;22(3):253-257. doi: 10.31486/otj.21.0107. PMID: 36189093; PMCID: PMC9477128.
22. Ošťádal P, Bělohávek J, Balík M, Říha H. ECMO Extrakorporální membránová oxigenace. Druhé aktualizované. Praha: Maxdorf; 2018.
23. Aissi James S, Klein T, Lebreton G, Nizard J, Chommeloux J, Bréchet N, et al. Amniotic fluid embolism rescued by venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care*. 2022 Apr 7;26(1):96. doi: 10.1186/s13054-022-03969-3. PMID: 35392980; PMCID: PMC8988404.
24. Golzarian H, Mariam A, Shah SR, Pasley BA, Haq SH, Edgerton AR, et al. Amniotic fluid embolism-induced cardiopulmonary collapse successfully treated with combination VA-

-ECMO and Impella CP. *ESC Heart Fail.* 2023 Apr;10(2):1440-1444. doi: 10.1002/ehf2.14254. Epub 2022 Dec 8. PMID: 36480170; PMCID: PMC10053152.

25. Parfitt S, Roth CK. A Novel Approach to Amniotic Fluid Embolism Treatment Through Use of the Atropine, Ondansetron, and Ketorolac Protocol. *Jognn-J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2019;48(3):S164-5. Doi: 10.1016/j.jogn.2019.04.272.

26. Lynch W, McAllister RK, Lay JF, Culp WC. Lipid Emulsion Rescue of Amniotic Fluid Embolism-Induced Cardiac Arrest: A Case Report. *Case Rep.* 2017;8(3):64-6. Doi: 10.1213/XAA.0000000000000427.

27. Li P, Luo L, Luo D, Wang R. Can cell salvage be used for resuscitation in a patient with amniotic fluid embolism and hepatic laceration? A case report. *Bmc Pregnancy Childbirth.* 2022;22(1):252. Doi: 10.1186/s12884-022-04572-8.

28. Phillips AN, Kirkland LL, Wagner WE, Melamed R, Tierney DM. Utilization of point-of-care ultrasound and rotational thromboelastometry (ROTEM) in the diagnosis and management of amniotic fluid embolism presenting as post-partum hemorrhage and cardiac arrest. *Case Rep Perinat Med.* 2022;11(1):20220009. Doi: 10.1515/crpm-2022-0009.

29. Rabow S, Jonsson H, Bro E, Olofsson P. Cardiovascular effects of oxytocin and carbetocin at cesarean section. A prospective double-blind randomized study using noninvasive pulse wave analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2023;36(1):2208252. Doi: 10.1080/14767058.2023.2208252.

30. Ai W, Zeng Y, Ma Y, Liu L, Fan D, Wu S, et al. Side-effects of carbetocin to prevent postpartum hemorrhage: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res Perspect.* 2021 Apr;9(2):e00745. doi: 10.1002/prp2.745. PMID: 33723868; PMCID: PMC7961157.

31. Tamura N, Nagai H, Maeda H, Kuroda RH, Nakajima M, Igarashi A, et al. Amniotic fluid embolism induces uterine anaphylaxis and atony following cervical laceration. *Gynecol Obstet Invest.* 2014;78(1):65-8. doi: 10.1159/000360537. Epub 2014 Jun 7. PMID: 24925137.

32. Todo Y, Tamura N, Itoh H, Ikeda T, Kanayama N. Therapeutic application of C1 esterase inhibitor concentrate for clinical amniotic fluid embolism: a case report. *Clin Case Rep.* 2015;3(7):673-5. Doi: 10.1002/ccr3.316.