

HELLP SYNDROM - DIAGNOSTIKA A LÉČBA - DOPORUČENÝ POSTUP

Autor

O. Šimětka

Revize doporučeného postupu 2014

T. Binder, M. Procházka

Oponent

Výbor Sekce perinatální medicíny ČGPS ČLS JEP

Výbor České gynekologicko-porodnické společnosti ČLS JEP

Schváleno výborem ČGPS ČLS JEP dne 21. 3. 2014.

Syndrom HELLP je velmi vzácnou, ale jednou z nejzávažnějších komplikací těhotenství. Je spojen se signifikantně horšími výsledky mateřské a novorozenecké morbidity a mortality. Predikce HELLP syndromu není možná, podezření na onemocnění je dáno klinickými příznaky, definitivní diagnóza je stanovena až na základě laboratorních vyšetření. Kauzální terapií je ukončení gravidity a podpůrná a symptomatická terapie ženy před porodem a po porodu.

Příznaky

- komplikace vázaná na těhotenství,
- epigastrická bolest, cefalea, porucha vizu,
- hypertenze, proteinurie, otoky,
- nauzea, flu-like symptomy,
- možný je i asymptomatický průběh,
- často IUGR,
- CAVE: všechny tyto příznaky mohou být vyjádřeny v různé míře,
- CAVE: přibližně 10 % případů se projeví až po porodu.

Doporučené vyšetření při podezření na HELLP syndrom

- U všech pacientek
 - krevní obraz (hemoglobin, hematokrit, trombocyty),

- iontogram, jaterní testy (ALT, AST), LDH, bilirubin, kyselina močová, urea, kreatinin,
 - celková bílkovina, albumin,
 - koagulogram, vč. fibrinogenu, AT III,
 - proteinurie – orientační vyšetření moči a kvantitativní proteinurie za 24 (12) hodin,
 - je-li dostupné: schistocyty, haptoglobin.
- U velmi časných případů HELLP (pod 25. týden) v rámci komplexní diagnostiky navíc
 - antikardiolipinové protilátky,
 - lupus antikoagulans.
 - Individuálně
 - panel hepatitid,
 - stanovení arteriálních plynů apod.

Pozn.: Laboratorní vyšetření je v případě podezření anebo plně rozvinutého onemocnění vhodné provádět v intervalu 8 hodin. Po jednoznačné úpravě stavu a příznivému trendu je možno intervaly prodloužit na 12-24 hodin.

Klasifikace

Existují dva klasifikační systémy – Tennessee a Mississippi.

Vhodnější je klasifikace Mississippi, která dělí HELLP syndrom do 3 tříd.

Tennessee klasifikace	Mississippi klasifikace			
	Třída	Trombocyty ($\times 10^9/l$)	AST, ALT ($\mu\text{kat} /l$)	LDH ($\mu\text{kat} /l$)
Trombocyty $< 100 \times 10^9/l$ AST $> 1,17 \mu\text{kat}/l$ LDH $> 10 \mu\text{kat}/l$	1	< 50	$> 1,17$	> 10
	2	50 – 100	$> 1,17$	> 10
	3	100 – 150	$> 0,69$	> 10

Léčba HELLP syndromu

ORGANIZAČNÍ OPATŘENÍ

Při podezření na HELLP syndrom kontaktovat vyšší pracoviště a domluvit se na možnosti překladu v závislosti na gestačním stáří, stavu rodičky a plodu a na diagnostických a léčebných možnostech pracoviště.

KAUZÁLNÍ TERAPIE

- ukončení gravidity, nejlépe v co nejkratším časovém intervalu od stanovení diagnózy
- po základní stabilizaci pacientky (úpravě počtu krevních destiček, koagulopatie)
- po zajištění krevních náhrad
- ukončit vždy u těhotenství nad 34 týdnů, při orgánovém selhání a DIC
- u těhotenství pod 34 týdnů a dobrém klinickém stavu – možno podat kortikoidy v rámci maturace plic plodu a vyčkat – pouze na vyšším pracovišti typu PCIP/PCIMP
- způsob vedení porodu záleží na klinickém stavu matky a plodu a nálezů na porodních cestách
- při císařském řezu – šetrný operační postup, drenáž dutiny břišní a subfasciálního prostoru, zvážit léčebnou nebo preventivní aplikaci lokálních hemostatických přípravků

PODPŮRNÁ A SUBSTITUČNÍ TERAPIE

Léčba HELLP syndromu je postavena na několika základních pilířích:

- mezioborová spolupráce
- MgSO₄
- antihypertenzní terapie
- důsledná úprava bilance tekutin
- úprava hemokoagulačních parametrů
- kortikoidní terapie - viz poznámka
- ve vzácných případech plazmaferéza

Mezioborová spolupráce

- porodník, hematolog, intenzivista
- intenzivní monitoring na JIP nebo ARO/ARK (podle podmínek na pracovišti a dostupnosti

intenzivisty) – TK, puls, SpO₂, bilance tekutin, laboratorní hodnoty, kontrola krvácení – z dělohy, petechie, ze sliznic, odpad z drénů

- prevence krevních ztrát – po porodu kontrola krvácení z dělohy – podání uterotonik

Magnezium sulfát (MgSO₄)

Cíle terapie MgSO₄

- snižuje křečovou pohotovost organismu
- významně snižuje riziko vzniku eklamptického záchvatu
- snižuje riziko intracerebrálního krvácení

Aplikace MgSO₄

- úvodní bolus: 4 g i.v. v průběhu 10–15 minut
- pokračující dávka: 1 g/h i.v.
- trvání léčby: 24 hodin od ukončení gravidity nebo po posledním eklamptickém záchvatu nebo do jasného zlepšení stavu
- při kontraindikaci MgSO₄ lze podat fenytoin v dávce 15 mg/kg maximální rychlostí 40 mg/min i.v.

Antihypertenzní terapie

Cíle antihypertenzní terapie

- prevence intrakraniálního krvácení
- prevence abrupce placenty

Zahájení antihypertenzní léčby

- intravenózní léčba vždy při systolickém TK nad 160 mm Hg a nebo diastolickém nad 110 mm Hg
- vždy s MgSO₄
- u nižšího stupně hypertenze volit mezi i.v. a p.o. terapií
- při volbě p.o. terapie pozor na rychlý průběh HELLP syndromu!!

Cílová hodnota

- 140–155/90–100 mm Hg
- pozor na pokles diastoly pod 85 mm Hg při léčbě ženy s plodem in utero

Perorální farmakoterapie hypertenze			
1. volba	metildopa	centrálně působící alfa adrenergní inhibitor	<ul style="list-style-type: none">• počáteční dávka 125–250mg tbl. p.o. 2× denně• maximální denní dávka je 3–4× 2 tbl à 250 mg p.o.
	betablokátor (např. metoprolol)	<ul style="list-style-type: none">• kardioselektivní betablokátor s kratším poločasem účinku• často v kombinaci s metyldopou	<ul style="list-style-type: none">• začínáme dávkou 25–50 mg tbl. 2–3× denně p.o.• maximální denní dávka je 2× 100mg tbl. p.o.
2. volba	isradipin	<ul style="list-style-type: none">• blokátor kalciových kanálů• méně vhodné u osob s postižením jater a ledvin	<ul style="list-style-type: none">• ze použít v kombinaci s metyldopou a betablokátozem

Poznámka:

- podle některých zahraničních odborných společností je lékem první volby labetalol, jehož perorální forma však u nás není registrována;
- je-li betablokátor kontraindikován, lze použít verapamil 40 mg 3krát denně, maximální denní dávka 480 mg, nesmí být používán v kombinaci s betablokátozem (riziko závažné bradyarytmie!!)

Intravenózní farmakoterapie závažné hypertenze		
1. volba	labetalol i.v.	<ul style="list-style-type: none"> ● bolus 10–20 mg i.v. během 1–2 minut ● pokračovat v kontinuální infuzi 0,5–2 mg/min i.v. s úpravou podle krevního tlaku (lze podávat opakovaně i bolusy (20–80 mg) v intervalu 10–20 minut)
	hydralazin i.v.	<ul style="list-style-type: none"> ● iničiální bolus 5–10 mg/2–5 minut i.v. ● při přetrvávajícím vysokém TK opakovat bolusy po 10–20 minutách v dávce 5–20 mg, výjimečně 40 mg ● vhodné je i podání v kontinuální infuzi 25–50 mg, rychlost se řídí podle odpovědi krevního tlaku
2. volba (užívá se vzácně)	urapidil i.v.	<ul style="list-style-type: none"> ● bolus 10–15 mg během 1 minuty ● pokračovat v kontinuální infuzi 2 mg/min s úpravou podle krevního tlaku
Výjimečně po porodu	nitroprusid i.v. (k řešení hypertenzní krize)	<ul style="list-style-type: none"> ● v úvodní dávce 0,3–1,5 µg/kg/min, zvyšovat podle krevního tlaku ● průměrná dávka je 3 µg/kg/min. ● CAVE u poruchy funkce ledvin
	izosorbiddinitrát i.v. (k řešení hypertenzní krize)	<ul style="list-style-type: none"> ● počáteční dávka je 1–2 mg/h ● doporučená dávka se pohybuje od 2 do 7 mg/h ● CAVE u poruchy jater a anémie

Bilance tekutin

Terapie roztoky a bilance tekutin

- preference krystaloidů
- příjem 80–125 ml/h
- důsledné monitorování bilance tekutin
- snaha o dosažení negativní nebo vyrovnané bilance
- diuretika (furosemid) při retenci tekutin (před porodem jen u otoku plic a mozku)
- cílem je prevence a léčba plicního edému a potencující antihypertenzní efekt

Úprava trombocytopenie

Podání trombocytů

- před operačním zákrokem nebo porodem při hodnotě $50 \times 10^9/l$ a méně
- po porodu při hodnotě $20\text{--}30 \times 10^9/l$ a méně
- CAVE: relativní kontraindikace u TTP
- nutný minimální počet trombocytů
 - pro porod: $50 \times 10^9/l$ (neexistuje shoda – někteří doporučují $70 \times 10^9/l$ pro císařský řez)
 - jakýkoli způsob anestezie: $70 \times 10^9/l$ (neexistuje shoda – někteří doporučují $100 \times 10^9/l$)

Prevence a léčba DIC a trombotických komplikací

Stanovení diagnózy DIC

- zhodnocení anamnézy a klinického stavu
- sériové laboratorní vyšetření – nacházíme:
 - trombocytopenii
 - prodloužení protrombinového času

- prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času
- nízké hladiny fibrinogenu
- pozitivní D-dimery, fibrin degradační produkty (FDP), solubilní fibrin

Léčba DIC

- spolupráce s hematologem
- kauzální léčba základního stavu
 - rychlé řešení porodnické nebo chirurgické komplikace
- suportivní postupy
 - udržení vitálních funkcí
 - ventilační podpora, podání vazopresorů, dostatečná hydratace, podání erytrocytárních transfuzních přípravků a plazmy, úprava vnitřního prostředí
 - potlačení aktivace koagulace
 - kontroverzní
 - jasná indikace: nález fibrinových depozit
 - kontraindikace: excesivní krvácení a trombocytopenie méně než $50 \times 10^9/l$
 - nefrakcionovaný heparin (UFH) v dávce 10–20 000 j/24 h nebo 5000 j s.c. à 8–12 h
 - nízkomolekulární heparin (LMWH) s.c. nebo i.v. v dávce 100 j/kg/24 h
 - substituční terapie
 - řídí se laboratorním nálezem a klinikou
 - při krvácení, při potřebě invazivního výkonu anebo při vysokém riziku krvácivých komplikací
 - doplňujeme trombocyty, plazmu, fibrinogen a erytrocytární transfuzní přípravky

Kortikoidní terapie

Poznámka:

- Podle dosavadních randomizovaných studií (s nedostatky v metodice) nebyl přínos jednoznačně prokázán a jde o experimentální podání. Na výsledky kvalitní randomizované studie se zatím čeká.
- Jednoznačné doporučení podat kortikoidy vychází zejména z nejnovějších publikací z pracovišť s velkými počty pacientek s HELLP syndromem (viz literaturu).

Cíle kortikoidní terapie

- zabránit vzniku nové mateřské morbidity a zabránit mateřské mortalitě
- minimalizovat perinatální morbiditu a mortalitu
- vytvořit vhodné podmínky k ukončení gravidity ve vhodném nemocničním zařízení

Aplikace kortikoidní terapie

- **vždy**
 - pokud jsou trombocyty nižší než $100 \times 10^9/l$ (tzn. HELLP I. a II. třídy)
- **výběrově**, pokud jde o HELLP syndrom III. třídy a je přítomna
 - eklampsie
 - silná epigastrická bolest
 - fulminantní průběh choroby
 - závažná hypertenze
- **před porodem**
 - dexametazon 10 mg i.v. à 12 h
- **po porodu**
 - dexametazon 10 + 10 + 5 + 5 mg i.v. v čase 0, 12, 24 a 36 hodin

CAVE: Nedochází-li při výše uvedené léčbě a ukončené graviditě ke zlepšení stavu do 48–72 hodin, je nutno pomýšlet na tzv. postpartální trombotický mikroangiopatický syndrom (PTMS), při kterém hrozí multiorgánové selhání. Léčbou tohoto stavu je plazmaferéza.

Postpartální trombotický mikroangiopatický syndrom (PTMS)

Charakteristika PTMS

- stavy s výsledky i klinickými projevy připomínajícími HELLP syndrom
- progresivně se zhoršující laboratorní a klinický nálezy
- známky DIC a komplexní mikroangiopatie s multiorgánovým postižením
- nereaguje na léčbu zvykle používanou v managementu HELLP syndromu
- dochází k úpravě stavu po zahájení série plazmaferéz (PPEX – postpartum plazma exchange)

PLAZMAFERÉZA

(post partum plazma exchange)

- neexistují jednoznačná časová a laboratorní indikační kritéria k zahájení léčby
- provádí se jedenkrát za 24–48 hodin
- cílem je dosažení výměny 1–1,5 plazmatického objemu $1 \times 24\text{--}48/h$ (asi 3–3,5 l)

Doporučené indikace plazmaferézy

- kompletní nebo inkompletní HELLP nebo HELLP-like syndrom, který je provázený mono/multiorgánovým selháním a který nereaguje zlepšením stavu a laboratorních hodnot na více než 24hodinové podání kortikoidů
- pacientky s podezřením na TTP a HUS
- pacientky s SLE, antifosfolipidovým syndromem nebo AFLP
- všechny podobné a výše uvedené stavy provázené DIC nebo ledvinným postižením

Literatura

1. **ACOG.** Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. ACOG Practice Bulletin No. 33. Obstet Gynecol, 2002, 99, p. 159–167.
2. **Martin, JN., Owens, MY., Keiser, SD., et al.** Standardized Mississippi Protocol treatment of 190 patients with HELLP syndrome: slowing disease progression and preventing new major maternal morbidity. Hypertens Pregnancy, 2012, 31, p. 79–90.
3. **Martin, JN.** Milestones in the quest for best management of patients with HELLP syndrome (microangiopathic hemolytic anemia, hepatic dysfunction, thrombocytopenia) Original Res Article IJGO, 2013, 121, p. 202–207.
4. **Měchurová, A., Andělová, K.** Hypertenze v graviditě – doporučený postup. Čes Gynek, 2013, 78, Suppl., s. 45–47.
5. **Owens, MY., Martin, JN. Jr., Wallace, K., et al.** Postpartum thrombotic microangiopathic syndrome. Transfus Apher Sci, 2013, 48(1), p. 51–57.
6. **Šimetka, O., Vlk, R., Procházka, M.** HELLP syndrom. Praha, Maxdorf, 2013.

Podpořeno z projektu Institucionální podpory č. 2 RVO-FNOs/2013.