



Přehledový článek | Review article

Diagnostika a léčba akutní plicní embolie

(Diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism)

Jiří Widimský

Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 27. 8. 2013

Přijat: 10. 10. 2013

Dostupný online: 18. 10. 2013

Klíčová slova:

Diagnostika plicní embolie

Léčba plicní embolie

Nová antitrombotika

Trombolytická léčba plicní embolie

SOUHRN

Mezi novinky patří zavedení zjednodušeného indexu závažnosti plicní embolie (sPESI). Dále nové biomarkery, z nichž hs-cTnT je již využíván v klinické praxi.

Novinkou je rovněž pojem nestabilní plicní embolie charakterizovaná buď přítomností kardiogenního šoku, nebo nutností ventilační podpory.

Zajímavé nové informace přinesla rozsáhlá americká studie léčby nestabilní plicní embolie. Trombolytická léčba snižuje celkovou mortalitu nestabilní plicní embolie oproti antikoagulační léčbě podle amerických dat o 67 %.

Snížení bylo zjištěno ve všech věkových skupinách i u pacientů s komorbiditami. Výsledky této studie jasně dokládají, že při nepřítomnosti absolutních kontraindikací mají být všichni nestabilní pacienti s akutní plicní embolií (APE) včetně starších nemocných a nemocných s komorbiditami léčeni trombolýzou.

Naproti tomu porovnání trombolytické a antikoagulační terapie v léčbě submasivní plicní embolie analyzované studií PEITHO skončilo nepřesvědčivě, patrně pro nízkou mortalitu celého souboru 1 004 nemocných. V článku jsou uvedeny i výsledky americké studie o embolektomiích. Zavedení kaválního filtru snížilo mortalitu všech analyzovaných souborů. Za vhodnou skupinu nemocných indikovaných k dočasnému kaválnímu filtru považujeme také pacienty s těžkou masivní APE, u nichž nebyla vyloučena recidiva PE z pánevních žil CT venografií.

U hemodynamicky stabilních nemocných používáme nízkomolekulární hepariny nebo nefrakcionované hepariny (UFH), heparin, fondaparinux nebo rivaroxaban či apixaban.

Na konci hospitalizace je nutné u pacientů se submasivní nebo masivní plicní embolií provést kontrolní echokardiografické vyšetření (vymizení dilatace pravé komory a plicní hypertenze) a kontrolní perfuzní sken s propočtem rozsahu plicní vaskulární cévní obstrukce, která má být menší než 35 %.

© 2013, ČKS. Published by Elsevier Urban and Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

ABSTRACT

Novelties include the introduction of sPESI, a simplified index of pulmonary embolism severity, and hs-cTnT as a new biomarker, already in use in clinical practice.

Another novelty is the term unstable pulmonary embolism characterized by either the presence of cardiogenic shock or the need for ventilatory support.

The main new information is the evidence of a large US study of treatment of unstable pulmonary embolism reporting a 67% reduction in overall mortality of unstable patients when treated with thrombolytic treatment when compared with the anticoagulation in the same unstable patients.

Adresa: Prof. MUDr. Jiří Widimský, DrSc., FESC, FAHA, FCMA, Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, e-mail: widimsky@seznam.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2013.10.001

Keywords:

Diagnosis of pulmonary embolism
 Novel antithrombotics
 Thrombolytic treatment of pulmonary embolism
 Treatment of pulmonary embolism

The reduction was obtained across all age groups as well as in comorbid patients.

Results of the above study clearly show that, in the absence of absolute contraindications, all unstable APE patients, including the elderly and comorbid patients, should be treated with thrombolysis.

By contrast, the comparison of thrombolytic and anticoagulation therapy in the treatment of submassive pulmonary embolism in the PEITHO trial provided unconvincing results, perhaps because of the low mortality rates of the whole group of 1004 patients.

Also reported are data from a US study of embolectomies. Caval filter insertion reduced the mortality rates in all analyzed groups. Based on the facts, it is believed another appropriate indication is that of temporary caval filter insertion in patients with severe massive APE, in whom recurrence of pulmonary embolism from pelvic veins has not been ruled out by CT venography.

Hemodynamically stable patients should be treated with LMWH or unfractionated heparins, or rivaroxaban or apixaban.

At the end of hospitalization a control echocardiography and calculation of residual pulmonary vascular obstruction on a perfusion scan should be performed.

Diagnostika

Diagnostika akutní plicní embolie (APE) patří mezi nejsvětelnější. U většiny nemocných lze bez zobrazovacích metod hovořit nejvýše o stupni pravděpodobnosti.

Klinicko-patologické studie ukazují, že se správně rozpoznává jen 30–50 % APE [1].

Mortalita nerozpoznané a neléčené APE činí 30 %, naproti tomu průměrná mortalita poznané a léčené APE činí 8 %.

Správnost diagnózy klesá obecně s věkem nemocného, snižuje se u nemocných majících současně bronchopneumonii; stoupá naopak u nemocných s hlubokou žilní trombózou.

Zdrojem APE jsou trombózy hlubokých žil dolních končetin u 85 % nemocných – a to nejen proximální, ale i popliteální; u dalších nemocných bývají zdrojem plicní embolie pánevní žíly, ledvinové žíly, dolní dutá žíla, pravé srdce aj.

Důležité je na možnost APE myslet. Proto bychom neměli opomenout myslet na možnost APE u nemocných s predisponujícími rizikovými faktory. Predisponující faktory žilní trombózy s následnou plicní embolií zahrnují Virchowovu triasu: změny koagulace, poruchy cévní stěny a zpomalení toku krve.

Rizikové faktory akutní plicní embolie

Rizikové faktory podle guidelines British Thoracic Society 2003 [2] ukazuje tabulka 1.

Pacienty, u nichž je indikováno vyšetření trombofilních faktorů, ukazuje tabulka 2.

Skoro 50 % plicních embolií/žilních trombóz vzniká u osob, u kterých nejsme schopni nalézt žádné klinické ani laboratorní rizikové faktory.

Tabulka 1 – Rizikové faktory žilní tromboembolie podle British Thoracic Society 2003 [2]

Větší rizikové faktory (relativní riziko 5–20)

- Stavy po operaci: větší břišní/pánevní operace, náhrada kyčelního/kolenního kloubu
- Fraktury dolních končetin, břišní/pánevní maligní onemocnění, pokročilá/metastatická fáze, stav po prokázané předchozí žilní tromboembolii

Tabulka 2 – Pacienti, u nichž je indikováno vyšetření trombofilních faktorů

- Plicní embolie a/nebo žilní trombóza ve věku mladším 45 let
- Idiopatická plicní embolie a/nebo žilní trombóza
- Recidivující plicní embolie a/nebo žilní trombóza
- Žilní trombóza v neobvyklé lokalizaci
- Rodinná anamnéza plicní embolie a/nebo žilní trombózy
- Ženy s anamnézou plicní embolie v graviditě plánující další graviditu

Tabulka 3 – Klasifikace akutní plicní embolie podle guidelines ČKS [3] a podle guidelines ESC [4]

Guidelines ČKS [3], stejná klasifikace se používá i v USA	Guidelines ESC [4]
Masivní plicní embolie	Plicní embolie s vysokým rizikem
Submasivní plicní embolie	Plicní embolie s intermediárním rizikem
Malá plicní embolie	Plicní embolie s nízkým rizikem

Rozpoznání

Klinický obraz a průběh

Tabulka 3 ukazuje porovnání klasifikace APE podle guidelines České kardiologické společnosti (ČKS) [3] a podle guidelines Evropské kardiologické společnosti (ESC) [4].

Hlavním důvodem odlišné evropské klasifikace APE je skutečnost, že radiologové při popisu CT angiografie (CTA) používají často popis plicní embolie jako masivní. Lékaři proto mohou zaměnit masivní plicní embolii určitou klinicky podle hemodynamické nestability s „masivní“ plicní embolií podle CTA u hemodynamicky stabilního pacienta.

■ Akutní masivní plicní embolie (plicní embolie s vysokým rizikem)

Masivní plicní embolie je klinický název, charakterizovaný *hemodynamickou nestabilitou*. Má závažnou prognózu a mortalita i léčené masivní plicní embolie se pohybuje kolem 30–50 %.

Akutní masivní plicní embolie může vést k *náhlé smrti* (nastává u cca 10 % masivních plicních embolií). Z nemocných, kteří umírají na masivní plicní embolii, umírají dvě třetiny do dvou hodin.

Masivní plicní embolie může dále vést k *rozvoji kardiogenního šoku* s hypotenzí, oligurií, oblužením a chladnou, zpočnou a bledou kůží a někdy i cyanózou.

Na masivní plicní embolii je nutné pomýšlet i u nemocných vyžadujících ventilační podporu.

Masivní plicní embolie může vést k *hypotenzi bez známek šoku*. Za hypotenzi považujeme systolický tlak < 90 mm Hg nebo náhlý pokles systolického tlaku nejméně o 40 mm Hg trvající ≥ 15 min, nevyvolaný náhle vzniklou arytmií nebo hypovolemií.

Samotná tachykardie a tachypnoe bez hypotenze nejsou známkami nestability krevního oběhu.

■ Akutní submasivní plicní embolie (plicní embolie s intermediárním rizikem)

Klinický průběh je charakterizován hemodynamickou stabilitou, avšak při echokardiografickém vyšetření jsou přítomny známky dysfunkce pravé komory. Nemocní se známkami dysfunkce pravé komory vykazují zhruba dvakrát vyšší mortalitu nežli stabilizovaní nemocní bez dysfunkce pravé komory [5]. Guidelines ESC [4] také zdůrazňují vyšší riziko nemocných, u nichž je dysfunkce pravé komory provázena zvýšením troponinů.

■ Akutní malá plicní embolie (plicní embolie s malým rizikem)

Je charakterizována absencí hypotenze nebo šoku a absencí známek dysfunkce pravé komory, jakož i absencí známek poškození myokardu [4].

Projeví se tachypnoí (24 dechů/min a více) a tachykardií. Ještě menší plicní embolie může být nemá nebo se projeví jen malým zvýšením teploty.

■ Výskyt jednotlivých klinických forem akutní plicní embolie

- 10–15 % akutní masivní plicní embolie
- 35–40 % submasivní plicní embolie
- 50 % malá plicní embolie

Mortalita APE je vyšší, než bylo dosud na podkladě menších prací udáváno. Studie ICOPER [5] byla vlastně registrem APE. Zahrnovala 2 110 nemocných, u nichž byla diagnóza potvrzena autopsií nebo plicním skenem.

Tříměsíční mortalita APE činila 17,4 %. Po vyloučení nemocných, u nichž byla plicní embolie rozpoznána až při pitvě, činila tříměsíční mortalita 15,3 %. Registr ICOPER ukázal [5], že u 5–10 % nemocných byl přítomen kardiogenní šok při přijetí do nemocnice s mortalitou pohybující se mezi 25–50 %.

Diagnostika akutní plicní embolie se opírá o:

- Stanovení klinické pravděpodobnosti
- D-dimery
- Echokardiografii
- Zobrazovací metody: CT angiografii nebo ventilačně-perfuzní scintigrafii

■ Stanovení klinické pravděpodobnosti

Jako zjednodušený klinický model pravděpodobnosti plicní embolie můžeme použít revidované GENEVA skóre [6] opírající se jen o klinické parametry (tabulka 4).

Hodnocení klinické pravděpodobnosti podle GENEVA skóre ukazuje tabulka 5.

Tabulka 6 ukazuje zjednodušený index závažnosti plicní embolie (Simplified Pulmonary Embolism Severity Index – sPESI) [7].

■ D-dimery

D-dimery jsou konečným výsledkem působení plazminu na fibrin.

Stanovení D-dimerů je užitečné k vyloučení diagnózy plicní embolie či žilní trombózy při ambulantním vyšetření, protože výsledek D-dimerů má vysokou negativní prediktivní hodnotu. Pozitivita D-dimerů však provází všechny stavy, které jsou synonymem fibrinemie, např. záněty, nekrózy, nádorová onemocnění, infekce a podobně, což je důvodem jejich nízké specifity. Specifita D-dimerů je také snížena u starších osob, u těhotných, u maligních onemocnění a u hospitalizovaných pacientů. Z těchto důvodů je diagnostická hodnota zvýšených D-dimerů omezená.

Tabulka 4 – Revidované GENEVA skóre [6]

Parametry	Body
Věk nad 65 let	+1
Předchozí žilní trombóza nebo PE	+3
Operace nebo fraktura v posledním měsíci	+2
Aktivní malignita	+2
Jednostranná bolest dolní končetiny	+3
Hemoptýza	+2
Tepová frekvence 75 až 94/min ≥ 95/min	+3 +5
Bolest dolní končetiny při palpaci a jednostranný otok dolní končetiny	+4

Tabulka 5 – Hodnocení GENEVA skóre

0–3 body	Nízká pravděpodobnost
4–10 bodů	Intermediární pravděpodobnost
≥ 11 bodů	Vysoká pravděpodobnost

Tabulka 6 – Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI)

Věk > 80 let	1 bod
Anamnéza malignity	1 bod
Anamnéza srdečního selhání nebo plicní choroby	1 bod
Systolický TK < 100 mm Hg	1 bod
Tepová frekvence > 110/min	1 bod
SaO ₂ < 90 %	1 bod

Nízké riziko = 0 bodů; vysoké riziko = 1 bod a více.
Vysoká negativní prediktivní hodnota 99 %.

Stanovení D-dimerů se má provádět metodami ELISA nebo LIA. Metody ELISA mají dobrou senzitivitu a průměrnou specifitu. Aglutinační testy z plné krve a latexové testy mají senzitivitu kolem 85 %, která neumožňuje jejich použití k vyloučení plicní embolie nebo žilní trombózy. Doporučení ESC z roku 2000 [8] považují tyto testy za nevhodné!!

Nález negativních D-dimerů u pacientů s nízkou nebo střední klinickou pravděpodobností žilní tromboembolie značí vyloučení plicní embolie i žilní trombózy. Pokud je klinická pravděpodobnost plicní embolie vysoká, stanovení D-dimerů neprovádíme.

Srdeční biomarkery

Troponiny

Zvýšení srdečních troponinů nenalézáme pouze u akutních koronárních syndromů, ale mohou být zvýšeny i při APE. U APE pomáhá zvýšení srdečních troponinů stratifikaci hemodynamicky stabilních normotenzních nemocných.

Zvýšení cTnT se jeví jako diskriminující faktor rozlišující nemocné s vyšší a s nízkou mortalitou.

Negativní prediktivní hodnota činí 0,99, pozitivní prediktivní hodnota ale jen 0,34.

Zvýšení srdečních troponinů spolu s nálezem dysfunkce pravé komory označuje skupinu nemocných s podstatně vyšším rizikem.

Troponiny by se měly stanovit při přijetí nemocného a znovu za 6–7 h, protože maximální hodnoty troponinů se objevují až za 6–12 h po vzniku APE.

Metaanalýza zahrnující 20 studií uveřejněných od roku 1998 a 1 985 pacientů s APE, u nichž byly stanoveny troponiny, ukázala, že jakékoliv zvýšení troponinů je provázeno pětinasobně zvýšeným rizikem úmrtí (OR 5,24; 95% CI 3,28–8,38), zvýšením rizika úmrtí způsobeného plicní embolií (OR 9,44; 95% CI 4,14–21,49) [9].

Nedávná metaanalýza 13 studií zahrnujících jen normotenzní pacienty (n = 1 132) potvrdila, že zvýšení troponinů značí zvýšené riziko časného úmrtí (OR 7,6), zvýšené riziko komplikované hospitalizace (OR 6,8) [10].

Zvýšení troponinů samo o sobě neznačí nezbytně špatnou prognózu [10].

Hraniční hodnoty nejsou dosud známy.

Natriuretické peptidy: natriuretický peptid typu B (BNP) a N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP)

Zvýšené hodnoty BNP a NT-proBNP provázejí dysfunkci pravé komory u nemocných s APE. Vysoká hodnota natriuretických peptidů stanovená při přijetí je známkou zvýšeného rizika mortality akutní plicní embolie

Natriuretické peptidy jsou také zvýšeny u nemocných s presorickou zátěží pravé komory z jiných příčin, než je plicní embolie, včetně plicní arteriální hypertenze, chronické tromboembolické plicní hypertenze a plicní hypertenze při plicních nebo srdečních onemocněních. Charakteristické je zvýšení natriuretických peptidů u srdečního selhání.

Nedávná metaanalýza 13 studií zjistila u 51 % z 1 132 pacientů s plicní embolií zvýšení BNP nebo NT-pro BNP. Zvýšení bylo provázeno zvýšeným rizikem časného úmrtí (OR 7,6;

95% CI 3,4–17) a komplikovaného nemocničního průběhu (OR 6,8; 95% CI, 4,4–10) [11].

Nové biomarkery

- a) Heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) – protein vázající se na mastné kyseliny srdečního typu
- b) Growth differentiation factor-15 (GDF-15) – faktor 15 růstové diferenciac
- c) Highly sensitive troponin T (hs-cTnT) – vysoce senzitivní troponin T

■ a) Heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) – protein vázající se na mastné kyseliny srdečního typu

Proteiny vázající se na mastné kyseliny srdečního typu (H-FABP) jsou relativně malé cytoplazmatické proteiny (12–15 kDa), které se hojně nacházejí ve tkáních s aktivním metabolismem mastných kyselin včetně myokardu. Ve skutečnosti jsou H-FABP důležité pro myokardiální homeostázu, jelikož 50–80 % srdeční energie pochází z oxidace lipidů a H-FABP umožňují intracelulární transport nerozpustných mastných kyselin. Při poškození myokardu difundují tyto malé proteiny daleko rychleji než troponiny intersticiálním prostorem a objevují se v krevním oběhu již za 90 min po vzniku symptomů, vrcholné koncentrace dosahují během šesti hodin.

Proteiny vázající se na mastné kyseliny srdečního typu mají vynikající negativní prognostickou hodnotu 100 % [12]. Pozitivní prognostická hodnota je vyšší než pozitivní prognostická hodnota troponinu T nebo NT-proBNP. Kombinace zvýšeného H-FABP a dysfunkce pravé komory dále výrazně zvyšuje negativní prognostickou hodnotu. Zvýšení H-FABP při přijetí představuje mocný prediktor komplikovaného průběhu akutní plicní embolie během 30 dnů [12]. Za hraniční koncentraci H-FABP se považuje hodnota 6,0 ng/ml. Hraniční hodnota 6,0 ng/ml vykazovala senzitivitu 0,89 a specifitu 0,82. Pacienti vykazující při přijetí hodnoty H-FABP ≥ 6,0 ng/ml měli 35,6× vyšší riziko komplikovaného 30denního průběhu a 4,5× vyšší riziko úmrtí během dlouhodobého sledování [12].

■ b) Growth differentiation factor-15 (GDF-15) – faktor 15 růstové diferenciac

Faktor 15 růstové diferenciac (GDF-15) je cytokin, který se objevuje při ischemii nebo tlakové zátěži. Je tvořen makrofágy a dalšími buněčnými typy jako reakce na různé stresory včetně prozánětlivých cytokinů. Za normálních podmínek myokard GDF-15 netvoří. Hodnoty GDF-15 v krvi podávají nezávislou prognostickou informaci u pacientů s akutním koronárním syndromem nebo srdečním selháním. Lankeit a spol. [13] určovali GDF-15 u 123 pacientů s APE. Za horní limit považovali autoři hodnotu vyšší než 1 200 ng/l. Pacienti se zvýšenou hodnotou byli starší, častěji byli v kardiogenním šoku nebo měli chronické srdeční selhání, měli častěji diabetes mellitus, maligní onemocnění nebo renální dysfunkci. Žádný z pacientů majících hodnoty GDF-15 < 1 200 ng/l neměl větší komplikace během prvních 30 dnů. Pokud se týče prognostického významu GDF-15, určili Lankeit a spol. [13] hodnotu 4 600 ng/l. Tato hodnota se vyznačovala prognostickou senzitivitou 0,71, specifitou 0,90 a negativní prognostickou hodnotou 0,95. V uvedené studii nezvyšovaly GDF-15 jen kardiogenní šok a srdeční selhání, ale také extrakardiální faktory jako malignita, diabetes a renální dysfunkci.

ce. Myokardiální specifická GDF-15 je proto patrně nižší nežli NT-proBNP, srdečních troponinů. Faktor 15 růstové diference může být ale výhodný v kombinaci s dysfunkcí pravé komory, protože tato kombinace dává přesnější prognostická data nežli dysfunkce pravé komory v kombinaci se zvýšeným troponinem T nebo NT-proBNP.

■ c) Highly sensitive troponin T (hs-cTnT) – vysoce senzitivní troponin T

Konvenční troponiny mají nízkou prognostickou senzitivitu a negativní prognostickou hodnotu.

Vysoce senzitivní troponin T byl ve studii Lankeita a spol. [14] stanoven kvantitativní elektrochemiluminiscenční imunoanalýzou (Elecsys 2010 analyser, Roche Diagnostics, Mannheim, Německo). Význam vysoce senzitivního troponinu T (hs-cTnT) byl porovnán s konvenčním cTnT u 156 normotenzních pacientů s akutní plicní embolií [14]. Hraniční hodnoty hs-cTnT jsou 14 pg/ml. Hodnoty hs-cTnT ≥ 14 pg/ml byly porovnány s hraničními hodnotami konvenčního troponinu T $\geq 0,03$ ng/ml a NT-proBNP $\geq 1\,000$ pg/ml. Pacienti s komplikovaným průběhem vykazovali významně vyšší hodnotu hs-cTnT nežli pacienti bez komplikací 71,7 (35,5–117,9) versus 26,4 (9,2–68,2 pg/ml), $p = 0,027$. Pacienti s normálními hodnotami hs-cTnT (< 14 pg/ml) vykazovali výbornou prognózu. Autoři ukázali, že běžné troponiny nejsou na rozdíl od vysoce senzitivního troponinu T schopny diferencovat mezi zvýšeným a normálním rizikem [14].

Negativní prognostická hodnota hs-cTnT činí 100 % a pozitivní prognostická hodnota také 100 %.

Vysoce senzitivní troponin T se ukázal jako cenný prognostický parametr i pro dlouhodobou prognózu na rozdíl od NT-proBNP a konvenčního cTnT, které se pro dlouhodobou prognózu jeví jako bezcenné.

V multicentrické mnohonárodnostní kohortě 526 normotenzních pacientů s APE vykazoval hs-cTnT vysokou negativní prediktivní hodnotu (98 %) porovnatelnou s negativní prediktivní hodnotou sPESI (99 %) [14].

Dysfunkce pravé komory stanovená echokardiografií nebo CT angiografií v kombinaci se zvýšením hs-cTnT se jeví t. č. jako optimální kombinace ke stratifikaci rizika normotenzních pacientů s akutní plicní embolií [15].

Nové biomarkery se vyznačují lepší pozitivní i negativní prediktivní hodnotou nežli dosavadní biomarkery, tj. troponiny a NT-proBNP. Platí to zejména pro hs-cTnT a H-FABP.

Echokardiografie

Její hlavní význam tkví nejen ve stanovení rizika APE, ale také v odlišení jiných akutních kardiologických stavů.

Typický obraz významné akutní plicní embolie je charakterizován kombinací dilatace pravé komory, hypokineze volné stěny, zvýšením poměru end-diastolického rozměru PK/LK. Dalšími známkami jsou abnormální pohyb septa – oploštění až jeho vyklenování do levé komory, dilatace pravé síně, dilatace proximálních partií plicních žil, dilatace dolní duté žíly s omezením jejího kolabování v závislosti na respiraci.

Současný nález známek plicní hypertenze (maximální rychlost trikuspidálního regurgitačního toku $> 2,5$ m/s) a dilatace PK (poměr velikosti pravé a levé komory $> 0,5$)

má v diagnostice plicní embolie senzitivitu až 93 %, specifitu 81 % a negativní prediktivní hodnotu 94 %.

Dilatace pravé komory je definována jako end-diastolický rozměr PK > 30 mm měřený z parasternální projekce na dlouhou osu nebo jako poměr end-diastolických rozměrů pravé a levé komory $> 0,5$.

Dysfunkce PK se vyskytuje u 30–40 % hemodynamicky stabilních nemocných s APE a také při nestabilní APE. V každodenní praxi je nejpřínosnější usuzovat na dysfunkci pravé komory při nález její dilatace.

Je však třeba zdůraznit, že normální echokardiogram APE zcela nevylučuje, protože až 20 % pacientů s APE má normální nález při echokardiografii.

Echokardiografie je cenná v odlišení jiných příčin hemodynamické nestability, dušnosti, bolestí na hrudi nebo zvýšení hodnot biomarkerů. Snadno rozpozná systolickou dysfunkci levé komory srdeční při ICHS nebo dilatační kardiomyopatii, myokarditidě či chlopenní vadě, která způsobí dušnost a plicní hypertenzi. Dále odliší například perikardiální tamponádu nebo aortální disekci jako příčinu arteriální hypotenze.

Dysfunkce pravé komory je i u hemodynamicky stabilních nemocných spojena s až dvakrát vyšší hospitalizační mortalitou než u nemocných bez dysfunkce pravé komory [4].

Bohužel neexistuje jasná shoda v literatuře v definici echokardiografických projevů dysfunkce pravé komory, což vede k rozdílu v její incidenci a prognostickém významu u jednotlivých autorů a tuto heterogenitu zdůrazňuje i metaanalýza echokardiografických studií Sancheze a spol. [16]. Proto i aktuální guidelines pro diagnostiku a léčbu plicní embolie doporučují pro zjednodušení užívat v klinické praxi jako projev dysfunkce pravé komory pouze známky její dilatace. Sanchez a spol. [16] upozorňují ve své metaanalýze i na relativně nízkou celkovou specifitu (57 %) i pozitivní prediktivní hodnotu (58 %) echokardiografie.

Echokardiografie by měla být v nemocnici k dispozici 24 hodin denně, sedm dní v týdnu.

Zobrazovací metody

Spirální CT angiografie (CTA)

■ Diagnostická přesnost CTA

Při centrálním postižení až do úrovně segmentálních tepen přesahují ukazatele diagnostické přesnosti 95 %. Hodnotitelnost periferního řečiště závisí na technických parametrech přístroje.

Spirální CT angiografie provedená na přístrojích první generace, tj. jednovrstevnatých, vykazuje nízkou senzitivitu, podle PLOPED II jen 70 % [17]. Senzitivita plicní scintigrafie je větší. Proto se v případech negativní CT první generace doporučuje doplnit vyšetření plicní scintigrafií. Již ale čtyřdetektorové přístroje mají prakticky stejnou přesnost jako klasická plicní katetrizační angiografie.

Spirální CTA na multidetektorovém přístroji 4-, 16- až 64vrstevnatém umožňuje lepší zobrazení segmentálních a subsegmentálních tepen. Negativní prediktivní hodnota „zlatého standardu“ katetrizační plicní angiografie činí 96,4 % podle van Beeka a spol. [18] a 100 % podle Henryho a spol. [19] a není lepší nežli negativní prediktiv-

ní hodnota vícevrstevnaté CTA, která podle metaanalýzy Quiroze a spol. činí 99,1 % [20].

CT angiografie umožňuje také posouzení přítomnosti dilatace pravé komory [21]. Zvětšení pravé komory na CTA je definováno diametrem PK 90 % a větším, nežli je diametr levé komory [21], což je nezávislý prediktor úmrtí i nefatálních klinických komplikací. Dilatace pravé komory stanovená poměrem PK/LK větším než 0,9 byla provázena poměrem šancí pro náhlou smrt 5,2 ($p = 0,03$) a celkovou 30denní mortalitou 16 % v porovnání s 8% mortalitou pacientů bez dilatace pravé komory [21].

■ Úloha nepřímé CT venografie (CTV)

Výsledky studie PIOPED II [17], která využívala k provedení CTA 4- až 16detektorových přístrojů, ukázaly, že využitím CTV lze dosáhnout zlepšení senzitivity CTA z 83 % na 90 %. Je třeba mít na paměti, že se kombinací CTA a CTV zvyšuje radiační zátěž, což je třeba zvažovat zejména u mladých nemocných.

U pacientů s vysokou klinickou pravděpodobností akutní plicní embolie, u nichž je CTA i CTV negativní, je nutné provést další vyšetření, a to buď opakovat vyšetření žilního systému (ultrasonografie, CT nebo i MR), ventilačně-perfuzní sken, nebo plicní katetrizační angiografii.

Spirální CTA umožňuje také zobrazit patologii plic, pleurální dutiny, a tak zjistit např. nádor, pleurální výpotek, atelektázu, pneumothorax, lymfadenopatii, emfyzém, plicní edém při srdečním selhání, plicní fibrózu, trauma, ale i o aortální disekci a další patologické stavy.

Plicní scintigrafie

Plicní perfuzní sken je vysoce senzitivní, ale nepříliš specifická metoda pro detekci plicní embolie. Negativní plicní perfuzní sken provedený ve čtyřech až šesti projekcích první den vzniku příznaků diagnózu akutní plicní embolie spolehlivě vylučuje. Negativní prediktivní hodnota je blízká 100 %. Představuje proto ideální screeningovou metodu.

Specifitu plicní perfuzní scintigrafie lze zvýšit současně provedeným ventilačním či inhalačním skenem, který pomáhá vysvětlit absenci perfuze z jiných důvodů, než je plicní embolie. Ventilační sken umožňuje posoudit distribuci vdechovaného radioaktivního xenonu-133 nebo kryptonu 81m nebo značeného radioaerosolu v plicích. Výpad perfuze může totiž též vyvolat plicní bula, atelektáza, pneumonie, CHOPN a další plicní onemocnění, ale i levostranné srdeční selhání. U emfyzematózních bul, u atelektázy nebo při chronické obstrukční plicní nemoci je ventilační sken abnormální (hypoventilace bul). Při plicní embolii je ventilační sken normální.

Specifita plicní scintigrafie při vyšetření SPECT stoupá a pohybuje se kolem 91–96 %. Negativní předpovědní hodnota pak je 97–99 % [22].

Specifitu plicního perfuzního skenu výrazně zvyšuje lobární nebo segmentální tvar perfuzního defektu a negativní nález ventilačního skenu.

Naproti tomu jeden nebo více perfuzních defektů jiného tvaru než klínovitého se současnými abnormalitami na RTG nebo bez nich nesvědčí pro plicní embolii podle PISA-PED [23].

Plicní scintigrafie má však některé nevýhody. Časť jsou intermediární nálezy. Nejčastější je negativní

nález nebo nález vykazující vysokou pravděpodobnost akutní plicní embolie, tj. přítomnost jednoho nebo více segmentálních defektů majících klínovitý tvar bez ohledu na to, zda odpovídají současně plicní patologii či nikoliv.

Další nevýhodou plicní scintigrafie je skutečnost, že s výjimkou několika pracovišť není metoda k dispozici 24 hodin denně, sedm dní v týdnu. Používá se tak častěji k dodatečnému potvrzení diagnózy, což nepředstavuje optimální přístup.

CT angiografie se stala suverénní diagnostickou metodou v diagnostice akutní plicní embolie. Nicméně plicní scintigrafie si zachovává svůj význam v indikacích, které uvádí tabulka 7.

Léčba

Počáteční léčba

Nefrakcionovaný heparin 5 000 j. je třeba podat všem pacientům s vysokou nebo intermediární pravděpodobností APE bez čekání na výsledky zobrazovacích metod.

Kriticky nemocné je někdy nutné napojit na mechanickou srdeční podporu V-A ECMO (venoarteriální extrakorporální membránová oxygenace) [24].

Trombolytická léčba

Indikace trombolytické léčby ukazuje tabulka 8.

Spornou zůstává indikace trombolytické léčby u submasivní plicní embolie, tj. u stabilizované plicní embolie s dilatací pravé komory a zvýšením hs-cTnT.

Alarmující jsou nedávné údaje Steina a Matty [25]. Autoři analyzovali pacienty s APE v USA léčené v nemocnicích v letech 1999–2008 a zjistili, že v USA je jen 30 % nestabilních pacientů s APE léčeno trombolýzou. Nestabilní APE byla charakterizována buď přítomností kardiogenního šoku, nebo nutností ventilační podpory.

Snížení mortality nestabilní plicní embolie léčené trombolýzou činilo 67 % oproti nestabilní plicní embolii léčené antikoagulační léčbou [25]. Výskyt mozkového krvácení byl nízký a činil jen 0,9 %.

Starší pacienti a pacienti s jednou nebo více komorbiditami vykazovali nejmenší pravděpodobnost zahájení trom-

Tabulka 7 – Indikace plicní scintigrafie

- Na pracovištích, kde není spirální CT dostupné.
- Na pracovištích majících jen jednovrstevnaté spirální CT
- U pacientů s negativním nálezem CTA i na vícevrstevnatém CT, ale s vysokou klinickou pravděpodobností diagnózy
- U pacientů s renální insuficiencí (glomerulární filtrace < 30 ml/min)
- U pacientů alergicky reagujících na kontrastní látku
- U žen ve fertilním věku (nižší ozáření prsní žlázy)

Tabulka 8 – Indikace trombolytické léčby APE

- Masivní plicní embolie včetně plicní embolie vyžadující ventilační podporu
- Plicní embolie neustupující při léčbě heparinem
- Recidivující a narůstající plicní embolie
- Foramen ovale apertum s pravolevým zkratem
- Trombus v pravých srdečních oddílech

bolýzy. V každé věkové skupině byla však mortalita pacientů léčených trombolýzou nižší oproti antikoagulační léčbě.

Mortalita nestabilních nemocných ≤ 60 let léčených trombolýzou činila 16 %, ale mortalita nemocných léčených antikoagulační léčbou 39 %.

Ve věkové skupině nad 80 let činila mortalita nemocných s komorbiditami léčených trombolýzou 25 %, ale nemocných léčených antikoagulační léčbou 57 %.

Podle Dalena [26] výsledky studie Steina a Matty jasně ukazují, že všichni nestabilní pacienti s APE včetně starších nemocných a nemocných s komorbiditami mají být při nepřítomnosti absolutních kontraindikací léčeni trombolýzou.

Zůstává stále otázkou, zda mají být léčeni trombolýzou také pacienti se submasivní plicní embolií. Podle směrnic ESC má být trombolýza zvažována u stabilizovaných normotenzních nemocných, u nichž jsou přítomny známky dysfunkce pravé komory za předpokladu absence zvýšeného rizika krvácivých komplikací.

S tenekteplázou proběhla velká multicentrická evropská studie PEITHO porovnávající u submasivní plicní embolie definované dysfunkcí pravé komory + zvýšením hs-cTnT léčbu trombolytickou s heparinem (tenektepláza + heparin vs. heparin + placebo). Primární cílové ukazatele (úmrť + hemodynamický kolaps) byly sice tenekteplázou významně sníženy (2,6 % vs. 5,9 %, $p = 0,015$), ale větší krvácení bylo významně častější ve skupině léčené tenekteplázou (6,3 % vs. 1,5 %). Celkový výsledek nebyl tedy přesvědčivý. Nápadný byl vyšší výskyt krvácivých komplikací i poměrně nízká mortalita celého souboru. Studie PEITHO nebyla však dosud uveřejněna, jen přednesena na kongresu ACC 2013 v San Francisku.

Určitým kompromisem může být následující přístup: léčit všechny normotenzní nemocné heparinem včetně těch, kteří vykazují dysfunkci pravé komory a pozitivní troponiny, ale pečlivě monitorovat posledně jmenovanou podskupinu. Pokud nedochází ke klinickému zlepšení zahájit trombolytickou léčbu.

Bělohávek a spol. [24] správně upozorňují na to, že riziko pacientů s APE je významně zhoršováno respirační insuficiencí, renální insuficiencí, věkem a přítomností předchozích onemocnění. Proto používají termín závažná plicní embolie, kam řadí např. i nemocné s mobilním trombem v pravém srdci nebo pacienty s otevřeným foramen ovale apertum.

Přehled trombolitik

Altepláza je léčbou volby

Alteplázu (t-PA) podáme v dávce 10 mg i.v. jako bolus během jedné až dvou minut, dále pak 90 mg t-PA ve formě kontinuální i.v. infuze po dobu dvou hodin.

U pacientů s relativní kontraindikací trombolytické léčby je vhodné podat bolusovou dávku 0,6 mg/kg během 15 minut.

Streptokináza

Při dávkování streptokinázy dáváme přednost krátkodobé léčbě plicní embolie streptokinázou, a to v dávce 1,5 mil. j. v infuzi trvající jednu až dvě hodiny. Streptokinázu nepodáváme pacientům již jednou léčeným streptokiná-

zou. Na rozdíl od alteplázy nepodáváme ani infuzi heparinu. Zkrácení doby podávání trombolytika nevyžaduje kontrolu hemokoagulačních parametrů.

Tenektepláza

Její hlavní výhodou je podání pouze jediné bolusové dávky 30–50 mg během pěti až deseti vteřin. Dávka se určuje podle tělesné váhy. U nás zatím není schválena.

Příznivý účinek trombolitik je největší při podání do 48 h od počátku symptomů, ale lze je podat i u pacientů např. při neustupujících obtížích po léčbě heparinem nebo při progresi či perzistenci kritického stavu po dobu 6–14 dní.

Kontraindikace trombolytické léčby podle ESC [4]

Absolutní kontraindikace:

- Anamnéza krvácivé cévní mozkové příhody (CMP) nebo CMP nejasného původu
- Ischemická CMP v posledních šesti měsících
- Neoplazma v CNS
- Větší trauma, operace nebo poranění hlavy v posledních třech týdnech

Relativní kontraindikace:

- TIA v posledních šesti měsících
- Perorální antikoagulační léčba
- Těhotenství nebo stav po porodu během prvního týdne
- Nekompresibilní punkturní
- Traumatická resuscitace
- Rezistentní hypertenze (systolický TK > 180 mm Hg)
- Pokročilé jaterní onemocnění
- Infekční endokarditida
- Aktivní vředová choroba

Evropská guidelines [4] dovolují relativizovat i absolutní kontraindikace trombolytické léčby akutní plicní embolie, pokud jde o život ohrožující plicní embolii.

■ Nežádoucí účinky trombolytické léčby

Při léčbě všemi trombolytickými látkami jsou nejčastější komplikací krvácivé komplikace. Krvácení je většinou manifestací skrytého slizničního defektu nebo přehlédnuté kontraindikace. Mozkové krvácení se vyskytuje u 1–2 % nemocných, ale i léčba heparinem k němu vede u 0,5 % nemocných. Riziko krvácivých komplikací se zvyšuje s délkou trvání trombolytické léčby, proto se používají jen krátkodobá schémata trombolytické léčby v trvání maximálně do dvou hodin. Léčbou krvácení při trombolýze je hemoterapie – erymasa, plazma.

Plicní embolektomie

V naléhavých případech připadá v úvahu embolektomie, a to u kriticky nemocných, u nemocných, jejichž stav se zhoršuje při trombolytické léčbě, nebo u nemocných s kontraindikací k trombolytické léčbě pro vysoké riziko krvácení. Současně se při embolektomii vkládá dočasný kavální filtr. Spornou indikací představují pacienti, u nichž dojde k srdeční zástavě vně nemocnice a u nichž se předoperačně nepodaří nastolit spontánní srdeční akci, nemocní s inoperabilním maligním nádorem a větším předoperačním neurologickým deficitem. Pacienti starší

80 let nejsou považováni za vhodné kandidáty embolektomie v některých centrech, pokud u nich existují navíc některé relativní kontraindikace (např. selhání trombolytické léčby).

Stein a Matta [27] uveřejnili mortalitu plicních embolektomií v USA. U nestabilních nemocných pacientů byla mortalita plicní embolektomie provázené vložením kaválního filtru 25 % (n = 520), u nestabilních pacientů bez použití kaválního filtru podstatně vyšší 58 % (n = 430). Studie také uvádí mortalitu plicní embolektomie u stabilních pacientů s použitím kaválního filtru 14 % (n = 1 508) a bez použití kaválního filtru 36 % (n = 1 320). Embolektomii lze zvažovat u stabilních pacientů, pokud dojde k nově vzniklé hemodynamické nestabilitě, zhoršení respiračního selhání, těžké dysfunkci pravé komory nebo větší nekróze myokardu [28]. I tak je ale nápadná převaha počtu plicních embolektomií provedených v USA u stabilních nemocných [26].

Souhrnně řečeno, optimální indikací k embolektomii jsou jednak nemocní s masivní plicní embolií, u nichž je trombolytická léčba absolutně kontraindikována, a nemocní, u nichž trombolytická léčba selhává.

Katetrizační léčba APE

Tato léčba je indikována: a) při kontraindikaci trombolytické léčby; b) při selhání trombolytické léčby; c) u pacientů, u nichž je chirurgická embolektomie kontraindikována nebo nedostupná [29,30].

Katetrizační léčba používá 1) fragmentaci trombu obyčejným „pigtail“ katetrem, 2) rheolytickou trombektomii – přístroj Angiojet, 3) nasávací trombektomii, 4) rotační trombektomii – katetr Aspirex.

V současnosti se jeví nadějná též perkutánní mechanická trombektomie (PMT) sraženiny katetrem s následnou trombolýzou či bez ní, která umožňuje rychlou rekanalizaci centrálních plicních arterií. Neexistuje však jediná randomizovaná studie zaměřená na tuto léčbu.

Publikovaná metaanalýza katetrové léčby masivní plicní embolie (šest prospektivních a 29 retrospektivních studií) s použitím moderních katetrových technik (nízko-profilová zařízení ≤ 10 F, fragmentární zařízení s aspirací a bez ní, lokální trombolýza) prokázala klinickou úspěšnost 86,5 % z 594 pacientů [31]. Významné komplikace činily 2,1 % [31].

Katetrizační léčbu zvážíme jen v centrech majících s touto léčbou zkušenosti.

Kavální filtr

Léčba kaválním filtrem je indikována v těchto situacích:

- a) u nemocných, u nichž je antikoagulační léčba kontraindikována nebo nebezpečná (maligní onemocnění, akutní krvácení v průběhu antikoagulační léčby, stav po operaci, zvláště neurochirurgické);
- b) u nemocných, u nichž dojde k prokázané recidivě plicní embolie při dobře vedené antikoagulační léčbě;
- c) u pacientů s těžkou masivní APE, u nichž nebyla vyloučena recidiva PE z pánevních žil CT venografií;

- d) profylaktické zavedení kaválního filtru je vhodné u rizikových nemocných před operací (existují dočasné kavální filtry);
- e) suparenální uložení kaválního filtru je indikováno především u nemocných, u nichž trombus zasahuje až k vyústění renálních žil, dále u žen, které plánují graviditu, a u gravidních.

Studie Steina a Matty a spol. [32] ukazuje přesvědčivě, že zavedení kaválního filtru snižuje mortalitu nestabilních nemocných, a to nejen léčených trombolýzou, ale i léčených jen antikoagulační léčbou.

Antikoagulační léčba

Akutní plicní embolie u stabilních pacientů se léčí heparinem i.v., nízkomolekulárním heparinem nebo fondaparinuxem [33].

Kontrola účinnosti léčby nefrakcionovaným heparinem se provádí pomocí aktivovaného parciálního tromboplastinového testu (aPTT). aPTT se má při efektivních dávkách heparinu prodloužit na dvoj- až čtyřnásobek normální hodnoty kontrolní plazmy.

Léčbu UFH zahajujeme bolusovým podáním 5 000 j. Ten podáme všem pacientům s vysokou nebo intermedární pravděpodobností APE co nejdříve, dříve, než je diagnóza potvrzena zobrazovacími metodami [33,34].

Léčba heparinem i.v. musí trvat minimálně 72 h. Podávání heparinu by mělo být ukončeno, dosáhne-li se terapeutického prodloužení INR (2–3) při současné léčbě warfarinem ve dvou po sobě jdoucích měřeních.

Doporučená délka nitrožilní antikoagulační léčby plicní embolie pomocí UFH nemá být kratší než pět dní, zpravidla má trvat šest až deset dní.

Indikace podávání i.v. nefrakcionovaného heparinu jsou následující:

- Pacienti s těžkým renálním poškozením (clearance kreatininu $< 20\text{--}30$ ml/min)
- Pacienti s vysokým rizikem krvácení
- Obvykle u extrémní nadváhy i podváhy
- Staří pacienti

U ostatních pacientů podáváme LMWH nebo fondaparinux.

Při léčbě heparinem je nutné kontrolovat trombocyty před léčbou a v průběhu léčby. Pokles trombocytů pod $100 \times 10^9/l$ nebo pokles o více než jednu třetinu může svědčit pro imunopatologickou, heparinem indukovanou trombocytopenii (HIT). V ortopedii je HIT častější po UFH (5 %) a méně častá po LMWH (0,5 %), u interních nemocných je četnost po obou heparinech stejná (UFH 0,8 %, LMWH 0,8 %). U těhotných žen se HIT vyskytuje při léčebných dávkách LMWH až u 6 %, ale při profylaktických dávkách je riziko velmi nízké.

Heparin neprochází placentární bariérou, a proto je možné jej podávat v těhotenství (ne ale u rizikového těhotenství při riziku krvácení). Heparin se též nedostává do mateřského mléka.

Při masivní plicní embolii po ortopedických a břišních operacích je nutné zvážit možné krvácivé riziko a je nutné zvážit i riziko nepodání heparinu.

Léčba nízkomolekulárním heparinem (LMWH)

Léčba nízkomolekulárním heparinem je stejně účinná v léčbě akutní hemodynamicky stabilní plicní embolie jako léčba standardním heparinem. Výhodou LMWH je skutečnost, že není vždy třeba laboratorní monitorování léčby. Optimální je dávkování LMWH podle hmotnosti nemocného.

Přehled a dávkování nízkomolekulárních heparinů

- Dalteparin 120 antifaktor-Xa j./kg dvakrát denně
- Enoxaparin 100 antifaktor-Xa j./kg dvakrát denně
- Nadroparin 400 antifaktor-Xa j./kg rozděleno do dvou injekcí dvakrát denně
- Reviparin 6 300 antifaktor-Xa j./kg dvakrát denně nebo 4 200 j. dvakrát denně při hmotnosti 46–60 kg
- Tinzaparin 175 antifaktor-Xa j./kg jednou denně

Warfarin

Léčbu warfarinem zahajujeme současně s počáteční léčbou nefrakcionovaným heparinem nebo LMWH v dávce 5–10 mg. Důvodem je snaha o dosažení cílové hodnoty INR 2–3 během pěti až šesti dní.

Dlouhodobá léčba warfarinem má řadu nevýhod, mezi které patří nutnost kontroly INR. Další nevýhodou je interakce warfarinu s celou řadou léků a potravin. To patří mezi příčiny variability INR u řady pacientů. Kontrola INR doma přináší úlevu od pravidelných návštěv u lékaře. Metaanalýza 11 studií s 6 417 pacienty ukázala, že kontrola INR doma vede ke snížení tromboembolických recidiv o polovinu, ale nikoliv ke snížení výskytu krvácivých komplikací [35].

Rychlé farmakogenetické testování může zlepšit přesnost dávkování warfarinu [36,37]. Více než jedna třetina variability účinku warfarinu může být způsobena dvěma geny. Jeden gen určuje aktivitu cytochromu CYP2C9, jaterního isoenzymu, který metabolizuje 5-enantiomer warfarinu do inaktivní formy. Druhý gen ovlivňuje aktivitu reduktázy epoxidu vitamínu K (VKORC1), enzymu, který vytváří aktivní formu vitamínu K. Probíhá několik studií v Evropě, USA a Asii, které mají ukázat na výhody farmakogenetického testování [38].

Nová antitrombotika

Nová antitrombotika ukazuje tabulka 9.

Nová antitrombotika mají výhody i nevýhody. Mezi nesporné výhody patří skutečnost, že nepotřebují kontrolu INR. Mezi další výhody patří i to, že interferují daleko méně než warfarin s potravou a léky. Mezi nevýhody patří jejich krátkodobější účinek, takže jsou vhodné pro pacienty s dobrou adherencí k léčbě. Opomenutí jedné dávky může vést k většímu negativnímu účinku na trombogenicitu než opomenutí jediné dávky warfarinu. Zatím postrádají antidotum, i když v tomto ohledu postupuje výzkum rychle dopředu [39]. Jejich podávání není vhodné u pacientů s těžší renální insuficiencí. Jsou také nákladnější než warfarin. Warfarin zůstává lékem volby u pacientů s umělou srdeční chlopní. Nová antitrombotika jsou vhodná u pacientů, jejichž INR značně kolísá, a také

pochopitelně u těch, kteří mají ke kontrole INR daleko (pokud nejsou schopni používat kontrolu INR u sebe doma).

■ Dabigatran

Dabigatran byl v dávce 150 mg dvakrát denně porovnán s warfarinem po počáteční léčbě nízkomolekulárním heparinem v obou skupinách ve studii RE-COVER [40] po dobu šesti měsíců. Recidiva se vyskytla u 2,4 % vs. 2,1 %, $p < 0,001$ pro noninferioritu. Krvácení bylo častější při léčbě warfarinem 16,1 % vs. 21,9 %, HR 0,71, ale větší krvácení se vyskytovalo v obou léčených skupinách obdobně. Autoři závěrem uvádějí, že dabigatran je v léčbě akutní plicní embolie/žilní trombózy stejně účinný jako warfarin.

Postup při předávkování nebo při krvácení

Není dostupné žádné specifické antidotum dabigatranu. V případě krvácivých komplikací musí být léčba přerušena a zjištěn zdroj krvácení. Protože se dabigatran vylučuje převážně renálně, musí být udržována adekvátní diuréza. Při vážném a život ohrožujícím krvácení je doporučeno zvážit podání krevních převodů, živočišného uhlí (pokud byl dabigatran podán do dvou hodin), koncentráty protrombinového komplexu. Dabigatran je dialyzovatelný, proto lze tedy provádět hemodialýzu nebo hemofiltraci přes živočišné uhlí.

■ Rivaroxaban

Studie EINSTEIN-PE [41] porovnála léčbu rivaroxabanem s léčbou LMWH enoxaparinem, následovanou warfarinem. Recidivy symptomatické plicní embolie/žilní trombózy se vyskytly u 2,1 % nemocných ve skupině léčené rivaroxabanem a u 3,0 % ve skupině léčené enoxaparinem/warfarinem (rozdíl NS). Výskyt vážného krvácení byl však ve skupině léčené rivaroxabanem nižší – 1,1 % vs. 2,2 %, $p = 0,0032$. Dávky: 15 mg dvakrát denně po dobu tří týdnů, poté 20 mg jednou denně.

■ Apixaban

Apixaban ukázal slibné výsledky v prevenci plicní embolie/žilní trombózy.

Studie AMPLIFY [42] byla randomizovaná, dvojité zasklepená studie, která porovnála apixaban *per os* v dávce 10 mg dvakrát denně po dobu prvních sedmi dní a poté v dávce 5 mg dvakrát denně po dobu šesti měsíců s konvenční léčbou (LMWH následovaný warfarinem) u 5 395 pacientů s akutní žilní tromboembolií.

Primární cílové ukazatele – recidiva nebo úmrtí – nastaly u 2,3 % pacientů léčených apixabanem oproti 2,7 % pacientů léčených konvenční léčbou (statisticky významné pro noninferioritu apixabanu). Větší krvácení se vyskytlo významně méně často ve skupině léčené apixabanem (0,6 % vs. 1,8 %, relativní riziko 0,31).

■ Edoxaban

Jeví se slibným v podskupině pacientů s APE a sníženou funkcí PK, kde snižuje významně i recidivy PE oproti warfarinu. Zatím u nás není používán.

Nejsou taktéž známa specifická antidota rivaroxabanu, apixabanu, edoxabanu.

■ Délka antikoagulační léčby

- U pacientů s první epizodou plicní embolie vyvolané přechodným rizikovým faktorem trvání léčby alespoň tři měsíce.

Tabulka 9 – Nová antitrombotika

- **Přímé inhibitory trombinu:**
dabigatran, podává se po počáteční léčbě LMWH
- **Přímé inhibitory faktoru Xa:**
rivaroxaban, apixaban, podáváme je od počátku léčby

- U pacientů s idiopatickou plicní embolií trvání léčby alespoň 6–12 měsíců. U těchto nemocných lze uvažovat o trvalé léčbě. U idiopatické plicní embolie je riziko recidivy tromboembolismu stále významné i po dokončení 12měsíční léčby. Během šesti let dojde k recidivě PE/ŽT u 30 % nemocných.
- U pacientů s maligním onemocněním nízkomolekulární heparin po dobu prvních tří až šesti měsíců dlouhodobé léčby, poté trvale warfarin nebo do doby vymizení maligního onemocnění.
- U pacientů s první epizodou plicní embolie, kteří mají deficit antitrombinu, proteinu C nebo proteinu S nebo leidenskou mutaci faktoru V nebo mutaci genu protrombinu G20210A, hyperhomocystinemii nebo vysoké hodnoty faktoru VIII (> 90. percentil) trvání léčby 6–12 měsíců.
- U nemocných se dvěma nebo více epizodami objektivně prokázané plicní embolie je třeba zvážit trvalou antikoagulační léčbu.
- U pacientů s první epizodou plicní embolie, kteří mají antifosfolipidové protilátky (antifosfolipidový syndrom) nebo kteří mají dva nebo více trombofilních stavů (např. kombinace leidenské mutace faktoru V + mutace genu protrombinu G20210A), trvání léčby 12 měsíců. U těchto nemocných zvážit trvalou antikoagulační léčbu.

Randomizovaná studie AMPLIFY-EXT [43] porovnávala dvě dávky apixabanu (2,5 mg a 5 mg) dvakrát denně s placebem u pacientů po idiopatické tromboembolii, kteří dokončili 6–12 měsíců antikoagulační léčby a u nichž bylo nutné rozhodnout, zda pokračovat v léčbě nebo ji přerušit. Studie trvala 12 měsíců. Do studie bylo zařazeno 2 482 pacientů. Symptomatická recidiva žilní tromboembolie se vyskytla u 8,8 % (73 z 829) pacientů léčených placebem oproti jen 1,7 % (14 z 840) pacientů léčených 2,5 mg apixabanu a 1,7 % (14 z 813) pacientů léčených 5 mg apixabanu. Rozdíl činil 7,0 procentních bodů, $p < 0,001$. Výskyt většího krvácení činil 2,3 % v placebové skupině, 3,0 % ve skupině léčené 2,5 mg apixabanu a 4,2 % ve skupině léčené 5 mg apixabanu.

Pokračování v antikoagulační prevenci snížilo riziko recidivy žilní tromboembolie, aniž by zvýšilo výskyt krvácivých komplikací.

Další dvě studie porovnávaly účinnost a bezpečnost 150 mg dabigatranu podávaného dvakrát denně s warfarinem a s placebem (studie RE-MEDY a RE-SONATE) [44]. Studie byla zahájena po alespoň tříměsíčním trvání antikoagulační léčby. Dabigatran se ukázal jako účinný v extenzi léčby žilního tromboembolismu a vykazoval nižší riziko větších nebo klinicky významných krvácivých komplikací než warfarin.

Studie ASPIRE [45] ukázala, že u idiopatické plicní embolie byla po skončení 12měsíční antikoagulační léčby účinná

i kyselina acetylsalicylová v dávce 100 mg, která v randomizovaných studiích ASPIRE a WARSAW snižovala výskyt recidiv žilní tromboembolie oproti placebu o jednu třetinu. Kyselina acetylsalicylová je pochopitelně méně účinná nežli antikoagulační léčba, ale u nemocných s mírným až středním rizikem recidivy jí lze dát přednost před placebem. U pacientů rizikovějších dáváme přednost antikoagulační léčbě.

Statiny v dlouhodobé léčbě plicní embolie

Data z nizozemského populačního registru naznačují, že léčba statiny snižuje riziko recidivy plicní embolie bez ohledu na přítomnost či absenci antikoagulační léčby o téměř 50 % [46]. Tato data také zjistila vztah mezi dávkou statinu a účinkem. Největší účinek byl pozorován u neúčinnějších statinů (atorvastatin, rosuvastatin). Tento efekt může souviset s pleiotropními účinky statinů. Léčba statiny také snížila výskyt kardiovaskulárních příhod a celkovou mortalitu. Mohla by být atraktivní alternativou antikoagulační léčby při dlouhodobé léčbě plicní embolie s minimálním rizikem krvácivých komplikací, pokud by tyto výsledky byly potvrzeny randomizovanou, placebem kontrolovanou studií.

Dlouhodobé sledování vybraných pacientů

Vhodné je dlouhodobé sledování skupin pacientů, které jsou uvedeny v tabulce 10.

Reziiduální plicní vaskulární obstrukce (RPVO) hodnocená plicním perfuzním skenem po šesti až osmi dnech od zahájení léčby představuje u pacientů se submasivní a masivní plicní embolií mocný prognostický faktor pro další šestiměsíční periodu. RPVO ≥ 35 % je provázána zvýšeným rizikem nežádoucích účinků (úmrtí, recidivy APE a srdeční selhání během šesti měsíců) [47].

Na konci hospitalizace provedeme echokardiografii a perfuzní plicní sken. Důraz klademe na vymizení známek dilatace pravé komory a známek plicní hypertenze a na rozsah plicní vaskulární obstrukce na plicním skenu, která by měla být < 35 %. Nemocné s přetrváváním známek dilatace pravé komory či plicní hypertenze a/nebo nemocné s vaskulární plicní obstrukcí ≥ 35 % kontrolujeme za šest měsíců.

Pokud dojde ke zhoršení klinického nálezu (zhoršení dušnosti) nebo zhoršení nebo přetrvávání známek dilatace pravé komory a/nebo plicní hypertenze je nutný kontrolní perfuzní sken s propočtením plicní vaskulární obstrukce. Pokud je klinický nález zhoršený a/nebo přetrvávají známky dilatace pravé komory/plicní hypertenze či RPVO není zlepšena, pokračujeme v antikoagulační terapii a provedeme kontrolní vyšetření za další tři měsíce.

U některých pacientů může vzniknout chronická tromboembolická plicní hypertenze.

Tabulka 10 – Dlouhodobé sledování vybraných pacientů po akutní plicní embolii

- Pacienti s akutní masivní plicní embolií
- Pacienti s akutní plicní embolií mající systolický tlak v plicnici v akutní fázi > 60 mm Hg
- Pacienti se submasivní plicní embolií
- Pacienti s idiopatickou plicní embolií
- Pacienti s opěťovanými plicními emboliemi

Literatura

- [1] T.I. Morgenthaler, J.H. Ryu, Clinical characteristics of fatal pulmonary embolism in a referral hospital, Mayo Clinic Proceedings 70 (1995) 417–424.
- [2] British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group, British

- Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism, *Thorax* 58 (2003) 470–483.
- [3] J. Widimský, J. Malý, P. Eliáš, et al., Doporučení diagnostiky, léčby a prevence plicní embolie, verze 2007. Doporučení České kardiologické společnosti, *Vnitřní lékařství* 54 (Suppl. 1) (2008) 1525–1572 (guidelines).
 - [4] A. Torbicki, A. Perrier, S. Konstantinides, et al., Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal* 29 (2008) 2276–2315.
 - [5] S.Z. Goldhaber, L. Visani, M. DeRosa, et al., for ICOPER, Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER), *Lancet* 353 (1999) 1386–1389.
 - [6] G. Le Gal, M. Righini, P.M. Roy, et al., Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised GENEVA score, *Annals of Internal Medicine* 144 (2006) 165–171.
 - [7] D. Jiménez, D. Aujesky, L. Moores, et al., Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism, *Archives of Internal Medicine* 170 (2010) 1383–1389.
 - [8] A. Torbicki, E.J.R. van Beek, B. Charbonnier, et al., Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism, *European Heart Journal* 21 (2000) 1301–1336.
 - [9] C. Becattini, M.C. Vedovati, G. Agnelli, Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism, *Circulation* 116 (2007) 427–433.
 - [10] D. Jiménez, F. Uresandi, R. Otero, et al., Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis, *Chest* 136 (2009) 974–982.
 - [11] F.A. Klok, I.C. Mos, M.V. Huisman, Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 178 (2008) 425–430.
 - [12] C. Dellas, M. Puls, M. Lankeit, et al., Elevated heart-type fatty acid-binding protein levels on admission predict an adverse outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism, *Journal of the American College of Cardiology* 55 (2010) 2150–2157.
 - [13] M. Lankeit, T. Kempf, C. Dellas, et al., Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 177 (2008) 1018–1025.
 - [14] M. Lankeit, D. Jiménez, M. Kostrubiec, et al., Predictive value of the high-sensitive troponin T assay and the simplified pulmonary embolism severity index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study, *Circulation* 124 (2011) 2716–2724.
 - [15] M. Lankeit, D. Friesen, J. Aschoff, et al., Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism, *European Heart Journal* 31 (2010) 1836–1844.
 - [16] O. Sanchez, L. Trinquart, I. Colombet, et al., Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review, *European Heart Journal* 29 (2008) 1569–1577.
 - [17] P.D. Stein, L.R. Goodman, A. Gottschalk, et al., for the PIOPE II Investigators, Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism, *The New England Journal of Medicine* 354 (2006) 2317–2327.
 - [18] E.J. van Beek, J.A. Reekers, The value of pulmonary angiography for the differential diagnosis of pulmonary embolism, *European Radiology* 9 (1999) 1310–1313.
 - [19] J.W. Henry, B. Relyea, P.D. Stein, Continuing risk of thromboemboli among patients with normal pulmonary angiograms, *Chest* 107 (1995) 1375–1378.
 - [20] B. Quiroz, N. Kucher, K.H. Zou, et al., Clinical validity of a negative computed tomography scan in patients with suspected pulmonary embolism: a systematic review, *Journal of the American Medical Association* 293 (2005) 2012–2017.
 - [21] U.J. Schoepf, N. Kucher, F. Kipfmüller, et al., Right ventricular enlargement on chest computed tomography: a predictor of early death in acute pulmonary embolism, *Circulation* 110 (2004) 3276–3280.
 - [22] H. Gutte, J. Mortensen, C.V. Jensen, et al., Comparison of V/Q SPECT and planar V/Q lung scintigraphy in diagnosing acute pulmonary embolism, *Nuclear Medicine Communications* 31 (2010) 82–86.
 - [23] PISA-PED Investigators, Invasive and noninvasive diagnosis of pulmonary embolism, *Chest* 107 (1995) 335–385.
 - [24] J. Bělohávek, V. Dytrych, A. Král, et al., Závažná plicní embolie, *Intervenční a akutní kardiologie* 10 (Suppl. A) (2011) 6–13.
 - [25] P.D. Stein, F. Matta, Thrombolytic therapy in unstable patients with pulmonary embolism: saves lives but underused, *The American Journal of Medicine* 126 (2012) 465–475.
 - [26] J.E. Dalen, Thrombolytics decrease mortality in elderly with unstable pulmonary embolism, *The American Journal of Medicine* 125 (2013) 278–279.
 - [27] P.D. Stein, F. Matta, Case fatality rate with pulmonary embolectomy for acute pulmonary embolism, *The American Journal of Medicine* 125 (2012) 471–477.
 - [28] M.R. Jaff, M.S. McMurtry, M. Archer, et al., Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association, *Circulation* 123 (2011) 1788–1830.
 - [29] R.P. Engelberger, N. Kucher, Catheter-based reperfusion treatment for acute pulmonary embolism, *Circulation* 124 (2011) 2139–2144.
 - [30] N. Kucher, Catheter embolectomy for acute pulmonary embolism, *Chest* 132 (2007) 657–663.
 - [31] W. Kuo, M. Gould, J. Louie, et al., Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques, *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 20 (2009) 1431–1440.
 - [32] P.D. Stein, F. Matta, D.C. Keyes, G.L. Willyerd, Impact of vena cava filters on in-hospital case fatality rate from pulmonary embolism, *The American Journal of Medicine* 125 (2012) 478–484.
 - [33] J. Malý, Antikoagulační léčba, in: J. Widimský, J. Malý, et al. (Eds.), *Akutní plicní embolie a žilní trombóza. Patogeneze, diagnostika, léčba a prevence*, 3rd edition, Triton, Praha, 2011.
 - [34] S.B. Smith, J.B. Geske, S.B. Jaguare, et al., Early anticoagulation is associated with reduced mortality for acute pulmonary embolism, *Chest* 137 (2010) 182–190.
 - [35] C. Heneghan, A. Ward, R. Perera, et al., Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review, and meta-analysis of individual patient data, *Lancet* 379 (2012) 322–334.

- [36] J.F. Carlquist, J.L. Anderson, Using pharmacogenetics in real time to guide warfarin initiation: a clinician update, *Circulation* 124 (2011) 2554–2559.
- [37] R.S. Epstein, T.P. Moyer, R.A. Aubert, et al., Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study), *Journal of the American College of Cardiology* 55 (2010) 2804–2812.
- [38] J.A. Johnson, Warfarin pharmacogenetic testing: a rising tide for its clinical value, *Circulation* 125 (2012) 1964–1966.
- [39] S. Konstantinides, S. Goldhaber, Pulmonary embolism risk assessment and management, *European Heart Journal* 33 (2012) 3014–3022.
- [40] S. Schulman, C. Kearon, A.K. Kakkar, et al., Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism, *The New England Journal of Medicine* 351 (2009) 2342–2352.
- [41] H.R. Buller, M.H. Prins, A.W. Lensin, et al., Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism, *The New England Journal of Medicine* 366 (2012) 1287–1297.
- [42] G. Agnelli, H.R. Buller, A. Cohen, et al., for the AMPLIFY Investigators, Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism, *The New England Journal of Medicine* 369 (2013) 799–808.
- [43] G. Agnelli, H.R. Buller, A. Cohen, et al., for the AMPLIFY-EXT Investigators, Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism, *The New England Journal of Medicine* 368 (2013) 699–708.
- [44] S. Schulman, C. Kearon, A.K. Kakkar, et al., for the RE-MEDY and RE-SONATE Trials Investigators, Extended use of dabigatran, warfarin or placebo in venous thromboembolism, *The New England Journal of Medicine* 368 (2013) 709–718.
- [45] C. Becattini, G. Agnelli, A. Schenone, et al., Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism, *The New England Journal of Medicine* 366 (2012) 1959–1967.
- [46] S. Biele-Rafi, B.A. Hutten, A. Squizzato, et al., Statin treatment and the risk of recurrent pulmonary embolism, *European Heart Journal* 34 (2013) 1800–1806.
- [47] N. Meneveau, O. Ider, M.F. Seronde, et al., Long-term prognostic value of residual pulmonary vascular obstruction at discharge in patients with intermediate- to high-risk pulmonary embolism, *European Heart Journal* 34 (2013) 693–701.