Přehledový článek | Review article

Srovnání guidelines Evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu plicní embolie z roku 2008 a 2014

(Comparison of ESC Guidelines 2008 and 2014 – Diagnostic and treatment of acute pulmonary embolism)

Michael Aschermann^a, Jiří Widimský^b

^a II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha, Česká republika

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

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 5. 5. 2015

Přijat: 18. 5. 2015

Dostupný online: 11. 6. 2015

Klíčová slova:

Diagnóza

Léčba

Plicní embolie

Srovnání doporučených postupů

ESC 2008 a 2014

Žilní tromboembolická nemoc

SOUHRN

Evropská kardiologická společnost (ESC) publikovala v říjnovém čísle 2014 časopisu *European Heart Journal* nově revidované doporučené postupy zaměřené na diagnostiku a léčbu plicní embolie. Tyto nové doporučené postupy shrnují současné poznatky o správné diagnostice, odhadu rizika a léčbě plicní embolie. Česká kardiologická společnost připravila zkrácenou verzi těchto doporučených postupů, tato verze je publikována v tomto čísle *Cor et Vasa*. V tomto sdělení jsou shrnuty hlavní, podstatné rozdíly mezi poslední verzí (2014) a předchozí verzí doporučených postupů ESC z roku 2008. Mezi hlavní rozdíly patří: nově identifikované rizikové faktory žilní tromboembolické nemoci, zjednodušení odhadu rizika plicní embolie a její prognózy, hraniční hodnoty D-dimerů upravené podle věku nemocných, zařazení jednotky subsegmentární plicní embolie, náhodně vzniklá, klinicky nečekaná plicní embolie, pokročilá riziková stratifikace plicní embolie se středně velkým rizikem, správná doba zahájení léčby antagonisty vitamínu K, léčba a profylaktické podávání nových perorálních antikoagulačních léků, účinnost a bezpečnost reperfuze léčby nemocných se středním rizikem, časné propuštění a ambulantní léčba plicní embolie, včasná diagnostika chronické tromboembolické plicní hypertenze a v závěrečné části doporučení pro léčbu plicní embolie v těhotenství a u nemocných s nádorovým onemocněním.

© 2015, ČKS. Published by Elsevier sp. z o.o. All rights reserved.

ABSTRACT

The new revised ESC Guidelines focusing on clinical management of pulmonary embolism have been published in 2014 October issue of EHL, and it represents current knowledge in respect of optimal diagnosis, assessment and treatment of patients with PE. Czech Society of Cardiology prepared shortened version of the new guidelines, which is published in this issue of *Cor et Vasa*. In our manuscript we focused on the most important differences between these two guidelines: Recently identified predisposing factors for venous thromboembolism, simplification of clinical prediction rules, age-adjusted D-dimer cut-offs, subsegmental pulmonary embolism, incidental, clinically unsuspected pulmonary embolism, advanced risk stratification of intermediate-risk pulmonary embolism, initiation of treatment with vitamin K antagonists, treatment and secondary prophylaxis of venous thromboembolism with the new direct oral anticoagulants, efficacy and safety of reperfusion treatment for patients at intermediate risk, early discharge and home (outpatient) treatment of pulmonary embolism, current diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension and finally, formal recommendations for the management of pulmonary embolism in pregnancy and of pulmonary embolism in patients with cancer.

Keywords:

Diagnosis

Guidelines comparison

Pulmonary embolism

Treatment

Venous thromboembolism

Adresa: Prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc., FESC, FACC, II. interní klinika kardiologie a angiologie, Kardiovaskulární centrum, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, U Nemocnice 2, 128 00 Praha 2, e-mail: aschermann@seznam.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2015.05.013

Úvod

Žilní tromboembolická nemoc je třetím nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním s celkovou roční incidencí 100–200 nemocných na 100 000 osob. Plicní embolie (PE) je provázána významnou mortalitou, ze všech nemocných s PE jich až 15 % umírá během prvního měsíce, z těch, kteří přežívají, se u 30 % PE opakuje v následujících deseti letech. U zemřelých je PE správně diagnostikována pouze u 7 %.

Nová revidovaná guidelines ESC zaměřená na diagnostiku a léčbu plicní embolie byla publikována v *European Heart Journal* v říjnu 2014 a přináší současný stav poznatků o optimální klinické diagnostice a léčbě plicní embolie [1]. Česká kardiologická společnost připravila zkrácenou verzi těchto guidelines (doporučených postupů), tato zkrácená verze je publikována v tomto čísle *Cor et Vasa* [2]. V tomto sdělení jsou shrnuty pouze hlavní rozdíly mezi novými guidelines z roku 2014 a jejich předchozí verzí, která byla publikována v roce 2008 [3].

Nová guidelines mají v originální verzi 48 stran, 474 literárních odkazů, více než deset tabulek a speciální dodatek dostupný na webových stránkách ESC.

Nejvýznamnější, klinicky významné novinky současné verze guidelines představují následující oblasti:

- (1) Nově identifikované rizikové faktory žilní tromboembolické nemoci
- (2) Zjednodušená pravidla pro předpověď klinického vývoje PE
- (3) Hraniční hodnoty D-dimerů upravené podle věku
- (4) Subsegmentární PE
- (5) Klinicky neočekávaná, nepředpokládaná PE
- (6) Pokročilá verze rizikové stratifikace PE středně velkého rizika
- (7) Načasování zahájení léčby antagonisty vitaminu K
- (8) Léčba a sekundární profylaxe žilní tromboembolické nemoci novými antikoagulanty (NOAC)
- (9) Účinnost a bezpečnost reperfuze léčby u nemocných se středním rizikem
- (10) Časná dimise a případná ambulantní léčba PE
- (11) Diagnostika a léčba chronické tromboembolické plicní hypertenze (CTEPH)
- (12) Doporučení pro diagnostiku a léčbu PE v těhotenství a u nemocných s nádorovým onemocněním

Uvedené novinky byly zařazeny do předchozí verze guidelines s cílem optimalizace diagnostického a léčebného postupu u nemocných s prokázanou nebo suspektní PE. Jak bylo zmíněno, v dalším textu jsou zdůrazněny pouze hlavní podstatné novinky – rozdíly v guidelines z let 2008 a 2014.

Rizikové faktory žilní tromboembolické nemoci

U skupiny nemocných s žilní tromboembolickou nemocí (odds ratio [OR] > 10) je několik nových faktorů *vysokého rizika*: hospitalizace pro srdeční selhání nebo fibrilaci síní v posledních třech měsících, infarkt myokardu v posledních třech měsících a předchozí epizoda žilní tromboembolické nemoci. Nové faktory *středně velkého rizika* (OR 2–9) jsou autoimunitní onemocnění, podávání krevních transfúzí nebo látek stimulujících erythropoézu, *in vitro*

fertilizace, infekce (specificky pneumonie, infekce močových cest a HIV), střevní záněty a trombóza povrchových žil. Nové faktory s *nízkým rizikem* (OR < 2) jsou pak diabetes mellitus a hypertenze.

Diagnóza

Klinická manifestace

Plicní embolie může uniknout rychlé diagnóze, pokud jsou symptomy pouze nespecifické.

Autoři guidelines ESC z roku 2014 zdůrazňují nespecifitu následujících symptomů: dušnost, pleuritická bolest na hrudníku, kašel, substernální bolesti, horečky, hemoptýza a známky hluboké žilní trombózy – jednostranná bolest končetiny. Z uvedených symptomů jsou pouze pleurální bolest, hemoptýza a známky hluboké žilní trombózy projevy, které se u PE vyskytují častěji.

Podle obou verzí guidelines (2008 a 2014) může být suspektní akutní PE rozdělována do dvou skupin: a) se šokem nebo hypotenzí – skupina s vysokým rizikem, b) bez šoku nebo hypotenze – skupina bez vysokého rizika. V další části textu je však v nových guidelines uvedena také klasifikace do čtyř skupin – podle časně mortality nemocných: a) *vysoké riziko*, b) *středně velké riziko*, c) *riziko střední*, nižší a d) *riziko nízké*. Výše rizika je určována podle přítomného/nepřítomného šokového stavu nebo hypotenze, podle klasifikace pomocí indexu závažnosti PE (PESI) (viz dále), známek dysfunkce pravé komory a laboratorních ukazatelů (troponinů a natriuretického peptidu typu B [BNP]).

Odhad klinické pravděpodobnosti přítomné PE

Obě verze guidelines uvádějí pro určení pravděpodobnosti přítomné PE Wellsova skóre a ženevské skóre, nová guidelines zahrnují také jednodušší verzi obou uvedených skóre (viz oddíl Diagnostika).

Test D-dimerů

Nová guidelines ESC zdůrazňují pokles specifity D-dimerů u suspektní PE se stoupajícím věkem nemocných, u věku nad 80 let je specifita pouze 10 %.

Zobrazovací metody

Zobrazovací metody jsou představeny v jiném pořadí, v nových guidelines je jako první uvedena *CT angiografie plicnice*, následována *scintigrafií plic*, *klasickou angiografií plicnice*, *magnetickou rezonancí*, *echokardiografií* a *kompresní žilní ultrasonografií*.

Multidetektorová CT angiografie plicnice je v současné době u nemocných se suspektní PE metodou volby pro zobrazení všech větví plicního oběhu. Stejně tak zůstává významnou metodou diagnostiky *plicní scintigrafie*, především u nemocných s nižší pravděpodobností diagnózy akutní PE, při normálním rtg nálezů, u mladších nemocných, v těhotenství, u nemocných s komplexní anamnézou alergie (včetně kontrastní látkou navozené anafylaxe), těžkého renálního selhání a u nemocných s paraproteiniemi a s myelomem. Novější studie také ukázaly, že ke snížení nediagnostických vyšetření scintigrafií vede využití *jednofotonové emisní výpočetní tomografie (SPECT)*. Tato metoda dnes již umožňuje aplikaci automatických

detekčních algoritmů pro diagnózu PE, k definitivnímu zařazení této metody do diagnostiky akutní PE jsou nutně ještě rozsáhlejší validační studie.

„Klasická“ plicní angiografie je v současné době využívána u nemocných s následnou instrumentální (katetrizační) léčbou PE. Magnetická rezonance s angiografií je v současnosti metodou, která je teprve testována pro širší využití k vyloučení klinicky významné PE.

Postavení *echokardiografie* v diagnostice PE a v klasifikaci jejího rizika se *nemění* a v situacích, kdy není rychle dostupná CT angiografie plicnice, musí být využívána co nejrychleji a bez váhání. Akutní PE může vést k tlakovému přetížení a dysfunkci pravé komory, což lze echokardiograficky prokázat. Při využití novějších echokardiografických metod (např. tkáňového dopplerovského zobrazení, hodnocení „wall stressu“) byly určeny nové echokardiografické parametry, jejichž změny odrážejí přítomnost PE, ale tyto parametry a jejich změny nejsou pro stanovení diagnózy PE specifické a mohou se nacházet i u nemocných s normální hemodynamikou. Ultrazvukové vyšetření žil dolních končetin prokazující proximální hlubokou žilní trombózu u nemocných se suspektní PE tuto diagnózu potvrzuje. Pokud jsou nalézány změny pouze na distální části žilního systému, není diagnóza PE jednoznačně potvrzena a musí se hledat další doplňující znaky.

Biomarkery

V nových guidelines jsou biomarkery uváděny v sekci, která pojednává o prognostickém odhadu u nemocných s PE, pro samotnou diagnózu PE není znalost jejich hodnot nezbytná. Markery jsou zásadně stejné jako v guidelines z roku 2008, jsou rozdělovány na markery dysfunkce pravé komory, poškození myokardu a nekardiální markery. Na straně 18 je nová tabulka, která uvádí možnost predikce časné mortality u akutní PE s využitím laboratorních markerů [2].

Doporučení pro odhad prognózy

Zjednodušená verze PESI (sPESI) se skládá s následujícími parametry: věk 1 bod, (věk > 80 let), nádorové onemocnění 1 bod, chronické srdeční selhání nebo plicní onemocnění 1 bod, srdeční frekvence ≥ 110 tepů/min 1 bod, systolický TK < 100 mm Hg 1 bod a arteriální saturace oxyhemoglobinu < 90 % 1 bod.

Léčba

Léčba akutní PE je prováděna podle časného odhadu rizika a v nových guidelines je nově rozdělována do několika skupin:

Hemodynamická a cirkulační podpora

– její využití je podloženo výsledky z experimentů a z kasuistických sdělení, u masivní PE může být extrakorporální kardiopulmonální podpora účinnou metodou léčby.

Antikoagulační léčba

– nejprve podávána parenterálně (enoxaparin, tinzaparin, dalteparin, nadroparin a fondaparinux), následně

perorálně antagonisté vitamínu K, případně nová anti-koagulantia (NOAC) (dabigatran, rivaroxaban, apixaban a edoxaban). Detailní souhrn nových antikoagulačních látek je v originálním článku na straně 22 v tabulce 11. Využívání NOAC v léčbě hluboké žilní trombózy je dnes jednoznačně indikováno, v porovnání účinnosti a bezpečnosti jsou jistě výhodnější než dosud používaný nefrakcionovaný heparin a antagonisté vitamínu K – můžeme je tedy považovat za současný standard léčby.

Trombolytická léčba

– u nemocných s PE s vysokým rizikem (masivní PE) je trombolytická léčba jednoznačně indikována, v praxi jsou užívány rekombinantní tkáňový aktivátor plasminogenu (rtPA), urokináza a streptokináza v akcelerovaném režimu podávání. Je nutné dodat, že v České republice je v současné době podáván pouze rtPA a urokináza ani streptokináza užívány nejsou. U nemocných s PE se středně vysokým rizikem je v guidelines ESC jednoznačně doporučeno zahájení léčby antikoagulantii a použití trombolytické léčby pak pouze u nemocných s rozvojem hemodynamické nestability.

Chirurgická embolektomie

– indikace beze změny proti roku 2008.

Katetrizační léčba PE

– v současné době jsou používány systémy označované jako „thrombus fragmentující systémy“, ke kterým patří metoda reolýzy trombu, sukční trombektomie a rotační trombektomie. V guidelines jsou prezentovány výsledky 35 nerandomizovaných studií s nesmírně příznivými výsledky – 87 % nemocných přežilo do propuštění z nemocnice.

Využití žilních filtrů

– v předchozí verzi guidelines uvedeny v jiné části, souhrnně je konstatováno, že v současné době není jasné prokázáno, že by zavedení žilních filtrů ovlivňovalo příznivě prognózu nemocných.

Časná dimise a ambulantní léčba PE

– lze aplikovat, avšak naprosto zásadní je správný výběr nemocných s minimálním rizikem nepříznivého vývoje v časně fázi onemocnění. Optimální je používání skóre sPESI, které má vysokou senzitivitu pro určení nemocných s nízkým rizikem – je však nutné připomenout, že pro výběr nemocných k časně dimisi toto skóre zatím ve studiích testováno nebylo. Také kritéria HESTIA založená na souboru klinických parametrů, která lze získat u lůžka nemocného, nebyla pro časnou dimisi dosud studována. Metaanalýza 14 studií, která sledovala incidenci opakovaní tromboembolie, krvácivých komplikací a celkovou mortalitu, neprokázala rozdíly mezi nemocnými léčenými ambulantně, časně propouštěnými ani nemocnými ve skupině standardně hospitalizovaných.

Léčebné strategie

– souhrn léčby PE se šokem, s hypotenzí, bez šoku i hypotenze je v zásadě stejný jako to bylo uvedeno v předchozích guidelines, nové jsou jasné algoritmy pro akutní léčbu uvedené v nové verzi guidelines na stranách 27–29.

Chronická tromboembolická plicní hypertenze

Chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH) je v nových guidelines popsána podstatně podrobněji než v roce 2008. Kumulativní incidence CTEPH vznikající jako dlouhodobá komplikace PE je uváděna v rozmezí 0,1–9,1 % během prvních dvou roků po proběhlé symptomatické PE. Z toho pak vyplývá, že rutinní screening CTEPH po proběhlé PE není jednoznačně indikován – významný počet CTEPH se rozvíjí bez předchozí klinicky jasně proběhlé PE. V patofyziologii CTEPH je známo, že kromě obstrukce hlavních větví plicnice dochází i k mikrovaskulárnímu poškození, které je obdobné jako u plicní arteriální hypertenze. Tento fakt je významný pro indikaci chirurgické léčby CTEPH – plicní endarterektomie. Klinické symptomy jsou u CTEPH v časně fázi rozvoje nespecifické, medián doby mezi prvními symptomy a diagnózou CTEPH v expertních centrech je uváděn 14 měsíců. Definitivní diagnóza CTEPH je možná až po třech měsících účinné antikoagulační léčby. Metodou volby v diagnostice CTEPH je ventilační a perfuzní scintigrafie, s uváděnou 96–97% senzitivitou a 90–95% specificitou. Endarterektomie plicnice je metodou volby CTEPH, má vynikající výsledky, v Evropě je v expertních centrech mortalita velmi nízká – kolem 4,5 %. U většiny nemocných dochází k významnému klinickému a hemodynamickému zlepšení. Pokud je nález u CTEPH neoperabilní nebo pokud přetrvává plicní hypertenze po operaci, je prognóza nemocných s CTEPH velmi nepříznivá.

Konzervativní léčba zahrnuje doživotní podávání antikoagulační léčby, diuretika a kyslíku. Specifická léčba CTEPH je indikována při komplexním poškození jak větších větví plicnice, tak mikrocirkulace, podávána je jednak u neoperabilních nemocných, jednak u reziduální PH po operaci, poslední skupinu pak tvoří nemocní s vysokým rizikem chirurgického výkonu. U symptomatických nemocných s inoperabilní CTEPH byl pro farmakologickou léčbu schválen riociguat.

Plicní embolie v těhotenství

Podezření na PE v průběhu těhotenství je důvodem ke specifickému diagnostickému postupu – je třeba maximálně omezit riziko iradiace. Stanovení D-dimerů je proto metodou, která má při negativním výsledku velký význam. Venózní kompresivní sonografie může být také indikována ze stejného důvodu – omezení iradiace, průkaz hluboké žilní trombózy diagnózu PE potvrzuje. U těhotných žen se suspekt PE a normálním rtg hrudníku může být indikována perfúzní plicní scintigrafie. CT angiografie může být zvažována při anebnormálním nálezu na rtg hrudníku a při nedostupnosti plicní scintigrafie. Nízkomolekulární hepariny jsou doporučeny v léčbě PE u nemocných bez

šokového stavu a bez hypotenze. Nová antikoagulantia nejsou u těhotných indikována.

Plicní embolie a karcinom

Celkové riziko žilní tromboembolické nemoci u onkologicky nemocných je čtyřikrát vyšší než u obecné veřejnosti, u pacientů užívajících chemoterapeutika je riziko dokonce šestkrát vyšší a 90krát vyšší v prvním týdnu po chirurgickým odstranění karcinomu. Malignita je brána v potaz při odhadování klinické pravděpodobnosti plicní embolie a je rizikovým faktorem nežádoucího výsledku u akutní plicní embolie. Horší výsledky jsou dány zvýšeným rizikem krvácení v průběhu antikoagulační terapie a vysokým výskytem rekurencí žilní tromboembolické nemoci. Léčba PE u onkologicky nemocných pacientů je detailně popsána v nových guidelines. Důležitá je informace týkající se pacientů s plicní embolií bez prokázaných vyvolávajících faktorů, z nichž se přibližně u 10 % rozvine karcinom v průběhu pěti až deseti let (u většiny v prvním až ve druhém roce) po stanovení diagnózy akutní PE. Hledání okultního karcinomu po epizodě žilní tromboembolické nemoci může být omezeno na pečlivou anamnézu, fyzikální vyšetření, laboratorní testy a rtg hrudníku.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Žádné.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Etické otázky se v publikaci neobjevují.

Literatura

- [1] S. Konstantinides, A. Torbicki, G. Agnelli, et al., for the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC), Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). 2014 Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism, *European Heart Journal* (2014), <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu283> (first published online 29. 8. 2014).
- [2] R. Rokyta, M. Hutyra, P. Jansa, 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Summary document prepared by the Czech Society of Cardiology, *Cor et Vasa* 57 (2015) e275–e296.
- [3] A. Torbicki, A. Perrier, S. Konstantinides, et al., for the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC), 2008 Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism, *European Heart Journal* 29 (2008) 2276–2315.

Z anglického originálu online verze článku přeložil autor.