Původní sdělení | Original research article

Vývoj časně reperfuze po první příhodě akutní plicní embolie

(Development of early reperfusion after the first episode of acute pulmonary embolism)

Jana Václavková^a, Jan Mrózek^{b,c}, Vladimír Janovský^a, Pavol Bindas^a,
Jana Petrová^c, Luboš Kraus^d, Michal Svoboda^e, Pavel Jansa^f

^a Interní oddělení, Slezská nemocnice v Opavě, Opava, Česká republika^b Kardiovaskulární oddělení, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava, Česká republika^c Kardiologické oddělení, Městská nemocnice Ostrava, Ostrava, Česká republika^d Interní ambulance, Nemocnice Nový Jičín, Nový Jičín, Česká republika^e Institut biostatistiky a analýz, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika^f Centrum pro plicní hypertenzi, II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 5. 12. 2017

Přiját: 30. 12. 2017

Dostupný online: 6. 2. 2018

Klíčová slova:

Chronická tromboembolická nemoc

Chronická tromboembolická plicní

hypertenze

Plicní embolie

Reperfuze

SOUHRN

Úvod: Faktory ovlivňující časnou reperfuzi po plicní embolii (PE), které mohou mít význam vzhledem k rozvoji chronické tromboembolické nemoci a chronické tromboembolické plicní hypertenze (CTEPH), nejsou jednoznačně známy.

Soubor nemocných a metodika: Celkem 85 nemocných hospitalizovaných pro první příhodu akutní PE bylo vyšetřeno pomocí ventilační a perfuzní scintigrafie před propuštěním z nemocnice. Přítomnost reperfuze byla hodnocena vzhledem ke klinickým, echokardiografickým a laboratorním parametrům.

Výsledky: Soubor vyšetřených zahrnoval 37 mužů a 48 žen s průměrným věkem 60 let. Vysoce riziková PE byla přítomna u 9,4 %, středně riziková PE u 49,4 %, nízké riziková PE u 41,2 % nemocných. Provokovaná plicní embolii mělo 26 (30,5 %) nemocných. Před dimisí byly reziduální defekty perfuze přítomny u 66 pacientů, u 18 byla perfuze normální. Obě skupiny se statisticky významně nelišily z hlediska klinických, echokardiografických a laboratorních parametrů.

Závěr: Analýza vyšetřeného souboru neumožnila identifikovat faktory významně spojené s absencí časně reperfuze po PE. To ukazuje na nutnost dalšího pečlivého sledování nemocných po prodělané příhodě PE s cílem detekovat rizikové nemocné z hlediska rozvoje chronické tromboembolické nemoci a CTEPH.

© 2018, ČKS. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

ABSTRACT

Introduction: Factors influencing the early reperfusion after pulmonary embolism (PE), with possible impact on development of chronic thromboembolic disease and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH), have not been completely identified yet.

Study population and methods: The total of 85 patients hospitalized with the first episode of acute PE underwent a ventilation–perfusion lung scan before hospital discharge. The reperfusion was evaluated based on clinical, echocardiographic and laboratory parameters.

Adresa pro korespondenci: MUDr. Jana Václavková, Interní oddělení, Slezská nemocnice v Opavě, Olomoucká 470/86, Předměstí, 746 01 Opava,
e-mail: j.vacl@seznam.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2017.12.014

Keywords:

Chronic thromboembolic disease
Chronic thromboembolic pulmonary
hypertension
Pulmonary embolism
Reperfusion

Results: The study population consisted of 37 men and 48 women, mean age 60 years. A high-risk PE was present in 9.4% of patients, medium-risk PE in 49.4% and low-risk PE in 41.2% of patients. 26 (30.5%) of patients were diagnosed with provoked pulmonary embolism. Prior to discharge, the residual perfusion defects were detectable in 66 patients, in 18 patients the perfusion was normal. The two groups did not significantly differ in clinical, echocardiographic or laboratory parameters.

Conclusion: The analysis did not identify risk factors significantly associated with the absence of early reperfusion of the PE. This points towards the need of further follow-up of patients after a PE with the aim of identifying the patients with the high risk of developing the chronic thromboembolic disease and CTEPH.

Úvod

Faktory, které ovlivňují stupeň reperfuze po plicní embolii (PE), nejsou jednoznačně známy. Mnoho také nevíme o klinickém významu perzistující poruchy perfuze, ale předpokládáme, že se jedná o významný rizikový faktor rozvoje chronické tromboembolické nemoci a chronické tromboembolické plicní hypertenze. Účelem naší prospektivní studie bylo popsat vývoj reperfuze v časně fázi – před ukončením iniciální hospitalizace – u pacientů po první příhodě akutní plicní embolie a v případě perzistujících defektů perfuze identifikovat rizikové faktory.

Soubor nemocných a metodika

Do studie bylo od prosince 2011 do prosince 2013 zařazeno 85 pacientů (průměrný věk 60 let, 37 mužů a 48 žen) se stanovenou diagnózou první příhody akutní plicní embolie na čtyřech pracovištích Moravskoslezského kraje.

Vstupně byla PE preferenčně diagnostikována pomocí CT angiografie multidetektorovým CT s použitím neionické jodové kontrastní látky.

U mladých žen, u pacientů s anamnézou anafylaxe po podání jodové kontrastní látky nebo při těžkém renálním selhání byla PE vstupně diagnostikována pomocí kombinované ventilačně-perfuzní scintigrafie plic provedené souběžně v pohledu předním, zadním i v obou zadních šikmých pohledech, včetně perfuzní jednofotonové emisní výpočetní tomografie (SPECT).

Laboratorní vyšetření zahrnovalo rutinní vyšetření krevního obrazu, základní biochemie a dále troponinu, natriuretických peptidů a koncentrace D dimerů.

V úvodu hospitalizace bylo provedeno transthorakální echokardiografické vyšetření se zaměřením na detekci a kvantifikaci plicní hypertenze. Za hranici normotenze byla považována hodnota maximálního gradientu trysky trikuspidální regurgitace 30 mm Hg. Systolický tlak v plicnici byl odhadován po korekci odhadnutým tlakem v pravé síni.

Plicní embolie byla klinicky klasifikována jako vysoce riziková, středně riziková a níže riziková v souladu s aktuálními doporučeními postupy. Pacienti byli léčeni systémovou trombolýzou a/nebo antikoagulační terapií podle aktuálních doporučených postupů. Před propuštěním pacienta do ambulantní péče byl proveden ventilačně-perfuzní plicní sken s cílem hodnotit stav reperfuze.

Při statistickém zpracování byly spojitě parametry popsány známým N, mediánem (5. a 95. percentilem). Rozdíly byly testovány pomocí Mannova-Whitneyho testu. Kategoriaální parametry byly popsány absolutní (relativní) četností. Relativní četnost byla vypočtena pouze ze zná-

mých dat. Rozdíly byly testovány pomocí Fisherova exaktního testu.

Projekt byl schválen etickou komisí. Pacienti před zařazením do sledování podepsali schválený informovaný souhlas.

Výsledky

Pozitivní rodinnou anamnézu výskytu tromboembolické nemoci mělo 18 (21,2 %) nemocných. Výskyt předchozí hluboké žilní trombózy zaznamenalo 10 (11,8 %) nemocných. Z rizikových faktorů tromboembolické nemoci jsme dále zjistili výskyt tyreopatií u 6 (7,1 %) nemocných, výskyt nedávných malignit u 4 (4,7 %) nemocných, užívání hormonální antikoncepce u 12 (14,1 %) nemocných, výskyt dalších rizikových faktorů tromboembolické choroby jsme zaznamenali pouze u jednotlivců (myeloproliferativní onemocnění u jednoho nemocného, přítomnost kardiostimulátoru u jednoho nemocného). U 50 (58,8 %) nemocných byla potvrzena současná hluboká žilní trombóza.

Provokovanou plicní embolii mělo 26 (30,5 %) nemocných. Provokujícími faktory byly chirurgické výkony, traumata, gravidita, šestinedělí a hormonální léčba poslední tři měsíce před příhodou.

Vysoce riziková plicní embolie byla přítomna u 8 (9,4 %), středně riziková u 42 (49,4 %), níže riziková u 35 (41,2 %) nemocných. Systémová trombolýza byla indikována u 14 (16,5 %), antikoagulační léčba byla indikována

Tabulka 1 – Charakteristika nemocných s diagnostikovanou akutní plicní embolií

Věk (roky)	60
Pohlaví	
Muž	37 (43,5%)
Žena	48 (56,5%)
BMI (kg/m ²)	29,6
Rodinná anamnéza TEN	18 (21,2 %)
Předchozí hluboká žilní trombóza	10 (11,8 %)
Současně hluboká žilní trombóza	50 (58,8 %)
Provokovaná PE	26 (30,5 %)
Léčba	
Systémová trombolýza	14 (16,5 %)
Antikoagulační léčba	71 (83,5 %)

BMI – index tělesné hmotnosti; PE – plicní embolie;
TEN – tromboembolická nemoc.

u 71 (83,5 %) nemocných. Během hospitalizace zemřela jedna nemocná.

Podrobnosti jsou uvedeny v tabulce 1.

Medián délky hospitalizace činil sedm dní. Před dimisí byly reziduální defekty perfuze přítomny u 66 pacientů, u 18 byla perfuze normální.

Reziduální defekty perfuze byly častější u nemocných s proximálněji uloženými tromby podle popisu diagnostické CT angiografie, rozdíl nebyl statisticky významný. Obě skupiny se nelišily v základních demografických charakteristikách, stratifikaci rizika, přítomnosti rizikových faktorů a v laboratorních parametrech. Při srovnání echokardiografických parametrů provedených v době diagnózy byl ve skupině s nekompletní reperfuzí naznačen vyšší tlak v plicnici ve srovnání se skupinou s kompletní reperfuzí, rozdíl nebyl statisticky významný. Ani ostatní echokardiografické parametry se v obou skupinách statisticky nelišily.

Zvolená strategie léčby (reperfuční léčba nebo antikoagulace) neměla vliv na přítomnost kompletní reperfuze v době propuštění z nemocnice.

Podrobnosti jsou uvedeny v tabulce 2.

Diskuse

Důsledkem perzistující nekompletní reperfuze po akutní plicní embolii může být klinicky závažná komplikace v podobě chronické tromboembolické nemoci nebo CTEPH [1]. Identifikace nemocných se zvýšeným rizikem rozvoje

těchto chronických komplikací je tedy klinicky velmi relevantní. Je rovněž relevantní, zda lze tyto rizikové nemocné identifikovat již po několika dnech od příhody akutní plicní embolie na základě jejich rizikového profilu.

V naší prospektivní studii byly reziduální defekty perfuze zjištěny u 66 (69 %) nemocných před ukončením iniciační hospitalizace. Byly častější u nemocných s proximálněji uloženými tromby podle popisu diagnostické CT angiografie a u pacientů s vyšším tlakem v plicnici při srovnání vstupních echokardiografických parametrů. Rozdíly však nebyly statisticky významné. Obě skupiny se nelišily v základních demografických charakteristikách, stratifikaci rizika, přítomnosti rizikových faktorů a v laboratorních parametrech. Zvolená strategie léčby neměla vliv na přítomnost kompletní reperfuze v době propuštění z nemocnice.

Problematickou reperfuze po akutní plicní embolii se zabývala řada prací. Nijkeuter a spol. [2] zjistili s použitím perfuzního plicního skenu perzistující defekty perfuze u více než 50 % nemocných jeden rok po stanovení diagnózy.

V prospektivní práci Sancheze a spol. [3] byly zjištěny perzistující perfuzní defekty u 29 % nemocných vyšetřených pomocí ventilačně perfuzní plicní scintigrafie 12 měsíců po vstupní diagnostice.

Ve studii Cosmi a spol. [4] byly přítomny reziduální tromby devět měsíců po iniciační plicní embolii u 15 % nemocných při použití multidetektorového CT a u 28 % nemocných při sledování pomocí perfuzního plicního skenu.

Tabulka 2 – Rozdíl v základní charakteristice, laboratorních a echokardiografických parametrech a ve způsobu léčby u nemocných s kompletní reperfuzí a bez reperfuze po akutní plicní embolii

	Kompletní reperfuze		
	Ano (N = 18)	Ne (N = 66)	Hodnota p
Věk (roky)	61,5 (18,0–76,0)	57,5 (27,0–79,0)	0,506
Ženy	8 (44,4 %)	39 (59,1 %)	0,295
BMI (kg/m ²)	29,1 (23,0–50,9)	29,7 (21,0–38,5)	0,693
Rodinná anamnéza TEN	4 (22,2 %)	14 (21,2 %)	0,999
Předchozí HŽT	2 (11,1 %)	7 (10,6 %)	0,999
Provokovaná PE	5 (27,8 %)	21 (31,8 %)	0,999
CRP (mg/l)	16 (0,7–107,0)	26,5 (6,4–137,0)	0,186
Troponin (ng/l)	0,1 (0,0–0,8)	0,0 (0,0–2,3)	0,678
Hemoglobin (g/l)	140,5 (121,0–172,0)	136,5 (119,0–158,0)	0,115
Trombocyty (× 10 ⁹ /l)	207,0 (126,0–291,0)	208,5 (118,0–367,0)	0,789
D-dimery (ng/ml)	1 557,5 (2,8–7 894,0)	2 099,0 (4,1–9 291,0)	0,431
EFLK (%)	55,0 (24,0–60,0)	60,0 (50,0–65,0)	0,114
Trikuspidální regurgitace (stupeň)	1,8 (0,0–3,5)	2,0 (1,0–3,5)	0,143
Pg max. tri. reg. (mm Hg)	25,5 (15,0–54,0)	34,0 (10,0–65,0)	0,218
ACT (ms)	107,8 (60,0–160,0)	98,0 (55,0–140,0)	0,585
TAPSE (mm)	20,0 (15,0–32,0)	18,5 (14,0–30,0)	0,145
Systémová trombolýza	3 (16,7 %)	10 (15,2 %)	0,999
Antikoagulační léčba	18 (100 %)	66 (100 %)	–

ACT – akcelerační čas, nepřímá známka tlaku v plicnici; BMI – index tělesné hmotnosti; CRP – C-reaktivní protein; EFLK – ejekční frakce levé komory; HŽT – hluboká žilní trombóza; PE – plicní embolie; Pg max. tri. reg. – hodnota maximálního gradientu trysky trikuspidální regurgitace; TEN – tromboembolická nemoc; TAPSE – hodnocení systolické funkce pravé komory.

V práci Meysmana a spol. [5] byly reziduální perfuzní defekty u 52,2 % nemocných vyšetřených perfuzním plicním skenem po šesti měsících adekvátní terapie.

Rozdíly v prevalenci perzistujících perfuzních defektů mohou být vysvětleny rozdílnou metodikou studií – větší senzitivita v detekci perfuzních defektů při použití plicního SPECT ve srovnání s CT angiografií, odlišná kritéria při zařazování pacientů do studií, rozdílné časové periody v testování pacientů. Recentní data ukazují, že nejintenzivněji dochází k reperfuzi během prvních tří měsíců a signifikantní rezoluce perfuzních defektů po třech měsících adekvátní terapie je již méně pravděpodobná.

V naší studii jsme neprokázali rozdíl v základních demografických charakteristikách. K podobným výsledkům ve svých studiích dospěli Alonzo-Martinez a spol. [6], Exter a spol. [7] a Cosmi a spol. [4] v kohortě pacientů sledovaných multidetektorovým CT. Zatímco Sanchez a spol. [3], Cosmi a spol. [4], Meysman a spol. [5] zjistili, že pacienti s perzistujícími perfuzními defekty byli starší než ti s kompletní reperfuzí. V práci Meysmana a spol. [5] byla častější porucha reperfuze u žen.

Markery pravostranného srdečního zatížení, jako hodnota troponinu, nebyly rizikovými faktory pro perzistující perfuzní defekty, podobně jako v práci Alonzo-Martinez a spol. [6]. V naší práci byly perzistující perfuzní defekty častější ve skupině nemocných s vyšším tlakem v plicnici – rozdíl nebyl statisticky významný.

V naší práci také nebyl častější výskyt perfuzních defektů u nemocných s předchozí hlubokou žilní trombózou, zatímco ve studii Sancheze a spol. [3], Alonzo-Martinez a spol. [6], Extera a spol. [7] a Ende-Verhaara a spol. [8] byl předchozí žilní tromboembolismus nezávislým rizikovým faktorem pro perzistující perfuzní defekty.

V práci některých autorů – Meysmana a spol. [5], Ende-Verhaara a spol. [8] a Kloka a spol. [9] – byly častější perzistující perfuzní defekty ve skupině pacientů s neprovokovanou plicní embolií. V naší práci nebyly rozdíly statisticky významné.

Existuje také evidence, že použití systémové trombolýzy způsobí rychlejší redukci perfuzních defektů a echokardiografických známek pravostranného zatížení jako v práci Klineho a spol. [10]. V naší studii nebyla častější reperfuze ve skupině trombolyzovaných nemocných, důvodem může být větší stupeň obstrukce na vstupu u vysoce rizikové plicní embolie.

K základním limitům naší práce patří především omezený počet pacientů. Rovněž medián délky hospitalizace sedm dní se může ukazovat jako příliš krátký pro nalezení prediktorů rizika nekompletní reperfuze.

Závěr

Při srovnání reperfuze v plicní cirkulaci během iniciační hospitalizace pro první příhodu akutní PE s mediánem trvání sedmi dní se nepodařilo identifikovat rizikové faktory, které by ukazovaly významně na riziko absence časné

reperfuze. Absence tohoto nástroje ukazuje na nutnost doporučeného sledování nemocných během prvních měsíců po příhodě akutní PE s cílem identifikovat populaci s rizikem chronické poruchy reperfuze, která může vést k rozvoji klinicky závažných komplikací v podobě chronické tromboembolické nemoci nebo CTEPH.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Žádné.

Prohlášení o etických aspektech publikace

Autoři prohlašují, že výzkum byl veden v souladu s etickými standardy.

Informovaný souhlas

Pacienti před zařazením do sledování podepsali schválený informovaný souhlas.

Literatura

- [1] R. Rokyta, M. Hutýra, 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.
- [2] M. Nijkeuter, M.M. Hovens, B.L. Davidson, et al., Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review, *Chest* 129 (2006) 192–197.
- [3] O. Sanchez, D. Helley, S. Couchon, et al., Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance, *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 8 (2010) 1248–1255.
- [4] B. Cosmi, J.L. Nijkeuter, M. Valentino, et al., Residual emboli on lung scan or multidetector computed tomography after a first episode of acute pulmonary embolism, *Internal and Emergency Medicine* 6 (2011) 521–528.
- [5] M. Meysman, H. Everaert, W. Vincken, Factors determining altered perfusion after acute pulmonary embolism assessed by quantified single-photon emission computed tomography-perfusion scan, *Annals of Thoracic Medicine* 12 (2017) 30–35.
- [6] J.L. Alonzo-Martinez, F.J. Annicchero-Sanchez, M.A. Urbieto-Echezarreta, et al., Residual pulmonary thromboemboli after acute pulmonary embolism, *European Journal of Internal Medicine* 23 (2012) 379–383.
- [7] P.L.D. Exter, J. van Es, L.J. Kroft, et al., Thromboembolic resolution assessed by CT pulmonary angiography after treatment for acute pulmonary embolism, *Thrombosis and Haemostasis* 114 (2015) 26–34.
- [8] Y.M. Ende-Verhaar, S.C. Cannegieter, A. Vonk Noordegraaf, et al., Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature, *European Respiratory Journal* 49 (2017), pii: 1601792.
- [9] F.A. Klok, K.W. van Kraligen, A.P.J. van Dijk, et al., Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism, *Haematologica* 95 (2010) 970–975.
- [10] J.A. Kline, M.T. Steuerwald, M.R. Marchick, et al., Prospective evaluation of right ventricular function and functional status 6 months after acute submassive pulmonary embolism, *Chest* 136 (2009) 1202–1210.