

Trombolytická léčba u akutní plicní embolie

Vladimír Dytrych, Jan Bělohlávek, Tomáš Kovárník, Pavel Jansa, Aleš Linhart, Michael Aschermann

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

Dytrych V, Bělohlávek J, Kovárník T, Jansa P, Linhart A, Aschermann M (II. interní klinika kardiologie a angiologie, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika). **Trombolytická léčba u akutní plicní embolie.** *Cor Vasa* 2008;50(6):246–253.

Akutní plicní embolie je relativně častá a její klinický průběh je variabilní. Autoři článku podrobně rozebírají současné indikace trombolytické léčby u tohoto onemocnění a význam rizikové stratifikace, která by měla hrát hlavní úlohu v dalším terapeutickém rozhodování.

Klíčová slova: Akutní plicní embolie – Trombolytická léčba – Riziková stratifikace

Dytrych V, Bělohlávek J, Kovárník T, Jansa P, Linhart A, Aschermann M (Division of Cardiology and Angiology, Department of Internal Medicine II, General University Hospital and Charles University School of Medicine 1, Prague, Czech Republic). **Thrombolytic therapy in acute pulmonary embolism.** *Cor Vasa* 2008;50(6):246–253.

Acute pulmonary embolism is a relatively frequent condition with a variable clinical course. The authors discuss in detail the current indications for thrombolytic therapy in patients with this condition and the relevance of risk stratification, which should play the pivotal role in future therapeutic decision-making.

Key words: Acute pulmonary embolism – Thrombolytic therapy – Risk stratification

Adresa: MUDr. Vladimír Dytrych, II. interní klinika kardiologie a angiologie, VFN a 1. LF UK, U nemocnice 1, 128 08 Praha 2, Česká republika, e-mail: vladimirdytrych@seznam.cz

ÚVOD

Akutní plicní embolie (dále PE) je relativně časté onemocnění s variabilním klinickým průběhem. Často se objevuje ve velmi odlišných situacích. Z toho vyplývá obtížné stanovení standardizovaných diagnostických i léčebných algoritmů a nutnost individuálního přístupu ke každému nemocnému. Dokladem těchto obtíží je fakt, že přes nezpochybnitelný rozvoj jak v diagnostice, tak v léčbě v posledních desetiletích, je zejména krátkodobá prognóza tohoto onemocnění nadále velmi neuspokojivá.

Základem terapie PE je antikoagulace, nejčastěji nefrakcionovaným nebo nízkomolekulárním heparinem, popř. nově přímými inhibitory trombinu. Po ní následuje různě dlouhá, zpravidla šestiměsíční perorální antikoagulační léčba.⁽¹⁾ Tato terapie by měla být aplikována u všech nemocných s akutní PE, pokud nemají jasnou kontraindikaci. Antikoagulační léčba však zdaleka nedokáže u všech pacientů účinně zabránit negativním hemodynamickým důsledkům rozsáhlé akutní PE. Patofyziologickým podkladem toho je fakt, že antikoagulace je sice schopna (nikoliv však ve 100 % případů) bránit další extenzi trombů, nevede však k výraznějšímu urychlení fibrinolýzy, tedy rozpuštění trombů již existujících. Při aplikaci samot-

né této léčby se tedy musíme spoléhat na vlastní fibrinolytické mechanismy nemocného. U některých nemocných však nastává v důsledku rozsáhlé plicní embolie takové hemodynamické zhoršení, které vede ke vzniku oběhového selhání nebo i smrti daleko rychleji, než se mohou vlastní fibrinolytické vlastnosti plicního řečiště uplatnit. Nejúčinnějším léčebným krokem se pak jeví co nejrychlejší redukce obstrukce jejich posílením trombolytickou léčbou (dále TL).

TL byla poprvé použita u akutní PE již před více než třiceti lety. Nadále však existují kontroverzní názory na její indikaci. Ty jsou dány především rozpornými závěry z dosavadních zkušeností a především chyběním velkých klinických studií. Jedním z mála jednotných názorů zůstává pouze fakt, že tato léčba není indikována u všech pacientů s akutní PE a je nutná důsledná stratifikace jejich rizika.

RIZIKOVÁ STRATIFIKACE AKUTNÍ PLICNÍ EMBOLIE

Z hlediska indikace trombolytické léčby stratifikujeme riziko nemocných především posouzením akutního hemodynamického dopadu onemocnění. Pomocnou úlohu hraje celkový rizikový profil nemocného z hlediska věku, dalších komorbidit a dlouhodobého funkčního stavu kardiopulmonálního aparátu. Vždy

jsou zvažovány klasické kontraindikace trombolytické léčby, které činí riziko krvácivých komplikací při jejím podání neúnosně vysoké.

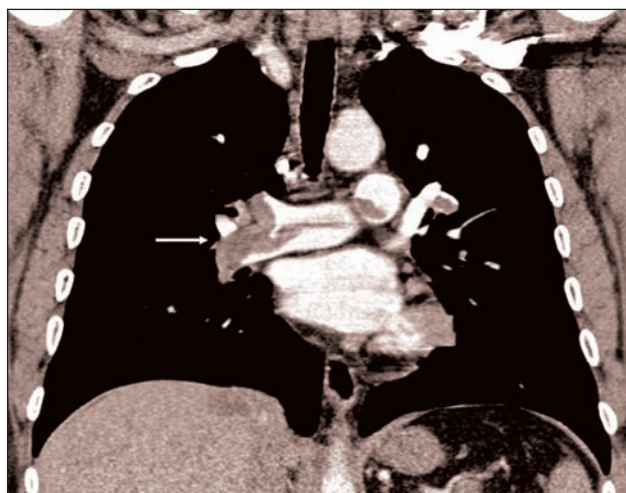
Stratifikace na základě akutního hemodynamického dopadu PE

Akutní vliv plicní embolie na hemodynamiku je podkladem pro klinicko-diagnostické rozdělení na malou, submasivní a masivní PE (*tabulka I*). Toto rozdělení predikuje rozdílnou krátkodobou prognózu.

Tabulka I Riziková stratifikace akutní plicní embolie	
Masivní	Hemodynamická nestabilita (sTK < 90 mm Hg) a/nebo známky kardiogenního šoku
Submasivní	Hemodynamická stabilita, přítomnost známek dysfunkce PK
Malá	Hemodynamická stabilita, není prokázána dysfunkce PK

Tabulka II Echokardiografické známky dysfunkce a přetížení pravé komory srdeční	
Dilatace pravé komory	Rozměr PK v projekci PLAX nad 31 mm, v projekci A4C nad 21 mm/m ² , poměr velikosti PK/LK nad 0,6
Poruchy kinetiky	Poruchy kinetiky zejména v bazální a střední části PK, známky systolické dysfunkce PK
Známky tlakového přetížení pravé komory	Poruchy kinetiky mezikomorové přepážky (D-shape, paradoxní pohyb), změny ve velikosti dolní duté žíly

PLAX – parasternální projekce na dlouhou osu, A4C – apikální čtyřdutinová projekce



Obr. 1 Příklad nemocného s CT-obrazem rozsáhlé plicní embolie, která byla klinicky klasifikována jako malá

Zatímco tříměsíční mortalita neselektovaných nemocných s akutní PE byla v registru ICOPER (n = 2 110) 17,4 %, mortalita pacientů s masivní PE je 20–65 %.^(2,3) Právě tito pacienti vyžadují urgentní a agresivní terapii. Naopak, prognóza pacientů s malou plicní embolií je považována za velmi dobrou (krátkodobá mortalita pod 1 %).⁽²⁾ Pacienti se submasivní PE, charakterizovaní hemodynamickou stabilitou, ale s dys-

funkcí PK, mají mortalitu sice nižší než s masivní PE, ale zhruba dvakrát vyšší než nemocní s malou PE.⁽²⁾ V případě jednoznačně prokázané dysfunkce PK echokardiograficky je mortalita udávána 14–23 %.^(4,5) Toto pozorování zdůrazňuje nezastupitelnou úlohu neodkladného echokardiografického vyšetření nemocných s PE před zahájením léčby (*tabulka III*). V budoucnu by se mohla v diagnóze dysfunkce PK uplatnit i multiplanární rekonstrukce obrazů CT.⁽⁶⁾

Za klíčové považujeme nesměšovat morfologický popis diagnostické CT angiografie nebo plicní scintigrafie s klinickou diagnózou. Pokud rentgenolog zjistí trombotické emboly ve kmeni plicnice či v jejích hlavních větvích, obvykle nálezu popíše jako masivní plicní embolie. To často neodpovídá klinické diagnóze, která může být submasivní či malá PE a právě ta je základem rozhodování o terapeutické strategii. Rozsáhlá embolie na základě CT neznámá totiž vždy masivní embolií hemodynamicky a naopak (*obrázek 1*).

Důležitou pomocnou roli ve zhodnocení akutního hemodynamického dopadu PE mají biochemické markery srdeční nekrózy a přetížení (srdeční troponi-

ny, BNP a jemu příbuzné peptidy).^(7–11) Řada prací prokázala jasnou asociaci zvýšení koncentrace troponinů a BNP s přítomností echokardiograficky zjištěné dysfunkce PK a poměrně silnou pozitivní korelaci zvýšení jejich koncentrací jak s následným rozvojem negativních hemodynamických důsledků PE, tak s mortalitou. Nevyřešenou otázkou zůstává stanovení diagnostického prahu biomarkerů indikujícího vyšší riziko u akutní PE a také malé znalosti dynamiky jejich uvolňování v průběhu onemocnění. Příčinou jsou zejména nejednotná metodika jejich stanovování a absence systematických velkých testovacích souborů. Tyto nedostatky budou jistě v blízké budoucnosti vyřešeny a v každém případě je už nyní jasné, že patologické zvýšení uvedených markerů indikuje vyšší riziko nemocných s PE.

Stratifikace na základě celkového zhodnocení komorbidit

Pacienty s chronicky sníženou funkční kapacitou kardiopulmonálního aparátu (srdeční selhávání, chronická obstrukční plicní nemoc, plicní embolie v anamnéze apod.) je nutné považovat za více rizikové z hlediska hemodynamického dopadu PE, a tím indikované spíše ve prospěch trombolytické léčby (*tabulka III*). Tyto komorbidity se častěji vyskytují zejména u starších nemocných (věk nad 80 let). Pacienti však mají také vyšší riziko krvácivých komplikací a nebyli většinou do studií s TL u akutní PE zařazováni.

Tabulka III
Rizikové faktory akutní plicní embolie

Hemodynamický dopad
Rozsah obstrukce v plicním cévním řečišti
Přidružené komorbidity (předchozí funkční stav kardiopulmonální soustavy, trvající riziko recidivy tromboembolické nemoci, zvýšené riziko krvácivých komplikací, další onemocnění s dopadem na prognózu
Věk

Tabulka IV
Kontraindikace trombolytické léčby

Absolutní

Floridní vnitřní krvácení
Čerstvé spontánní intrakraniální krvácení

Relativní

Velký chirurgický výkon, porod, orgánová biopsie nebo punkce nekompresibilních cév do 10 dnů
Ischemická CMP do 2 měsíců
Gastrointestinální krvácení do 10 dnů
Závažné trauma do 15 dnů
Neurochirurgický nebo oftalmologický chirurgický zákrok do 1 měsíce
Nekontrolovaná arteriální hypertenze (sTK > 180 mm Hg nebo dTK > 110 mm Hg)
Recentní KPCR
Trombocytopenie s počtem trombocytů pod 100 000/mm³ nebo protrombinový čas méně jak 50 %
Těhotenství
Bakteriální endokarditida
Diabetická retinopatie

CMP – cévní mozková příhoda, sTK – systolický krevní tlak, dTK – diastolický krevní tlak, KPCR – kardiopulmonální resuscitace

RIZIKO KRVÁCENÍ PŘI APLIKACI TROMBOLYTICKÉ LÉČBY

Zhodnocení rizika krvácení TL u konkrétního nemocného je vedle hemodynamického dopadu akutní PE nejdůležitějším faktorem hrajícím roli v našem rozhodování, zda tuto léčbu použít. *Tabulka IV* shrnuje absolutní a relativní kontraindikace TL u nemocných s akutní PE podle doporučení České a Evropské kardiologické společnosti.^(12,13) Kromě kontraindikací TL uvedených v doporučeních jsou s vyšším rizikem krvácení spojeny věk > 70 let a malý tělesný povrch.⁽¹⁴⁾

Metaanalýza 11 klinických studií srovnávajících léčbu heparinem a TL u nemocných s PE prokázala statisticky nesignifikantně vyšší výskyt velkého krvácení u trombolyzovaných pacientů než u léčených pouze heparinem (9,1 vs. 6,1 %, $p = 0,92$). Velké krvácení bylo většinou definováno jako krvácení vyžadující přerušení TL nebo antikoagulační léčbu a nutnost podání více než dvou krevních transfuzí za 24 hodin. U trombolyzovaných pacientů byl statisticky nesignifikantně vyšší výskyt malého krvácení (22,7 vs. 10 %, $p = 0,53$).⁽¹⁵⁾

Nejzávažnější komplikací léčby je intrakraniální krvácení. V již zmíněné metaanalýze byl výskyt tohoto krvácení statisticky nesignifikantně vyšší u trombolyzovaných nemocných ve srovnání s těmi pacienty, kteří byli léčeni samotným heparinem (0,5 vs. 0,3 %, $p = 1,00$). Některé práce (zejména retrospektivní analýzy velkých registrů) však uvádějí výrazně vyšší výskyt intrakraniálního krvácení u nemocných s plicní embolií léčených TL (1,3–3 %), což je více než u pacientů trombolyzovaných pro akutní infarkt myokardu (0,5–0,74 %). Za hlavní příčinu se nejčastěji považují méně přísné kontraindikace TL u PE, protože v případě PE jde často o jedinou běžně dostupnou léčebnou alternativu.^(16–18)

Výskyt velkého krvácení se také liší u jednotlivých forem akutní PE. Nejvyšší je u nemocných s masivní PE. Přesto je u masivní PE trombolytická léčba jednoznačně indikována, a to nezřídka i v přítomnosti jejích relativních kontraindikací. Naopak, ve studii MAPPET-3, jež hodnotí účinek TL u pacientů se submasivní PE, k žádnému velkému krvácení nedošlo.⁽¹⁹⁾ Příčinou toho, že v této studii nebyl zaznamenán vyšší výskyt velkého krvácení, může být jistě i to, že do studie nebyli zařazeni pacienti s relativními kontraindikacemi trombolýzy a dále nemocní starší 80 let.

Za nezbytné považujeme respektovat všechna opatření snižující riziko krvácení. Je třeba se vyhnout prodlouženému podávání trombolýzy a zbytečným punkcím žil a zejména tepen, v případě nutnosti pak volit cévu přístupnou manuální kompresi.

TROMBOLÝZA U MASIVNÍ PLICNÍ EMBOLIE

Systémová trombolýza je základním pilířem terapie nemocných s masivní plicní embolií. Co nejčasnější uvolnění obstrukce plicního řečiště vede k hemodynamické a ventilační stabilizaci a redukuje riziko rozvoje systémové zánětlivé odpovědi (SIRS) a multiorgánového selhávání (MODS). Přesto je i v této nejrizikovější skupině možná a nutná další stratifikace a individualizace terapeutické strategie.

Trombolýza u masivní plicní embolie komplikované srdeční zástavou

Srdeční zástava, tedy náhlá smrt, je nejhorší manifestací PE. Z hlediska rytmu dochází obvykle k elektro-mechanické disociaci (EMD) anebo k asystolii (AS). Pokud k této příhodě dojde mimo nemocnici, mortalita se blíží ke 100 %.⁽²⁰⁾ V případě nemocniční srdeční zástavy je prognóza jen o málo lepší. Naprosto klíčovou úlohu, pokud dojde k obnovení spontánní cirkulace (ROSC), hraje rychlá a správná diagnóza s okamžitým podáním trombolýzy. Protože i po ROSC jsou nemocní s PE obvykle velmi nestabilní, diagnózu stanovíme podle klinického obrazu, EKG a okamžitého echokardiografického vyšetření u lůžka. Komplex těchto vyšetření především vyloučí jiné příčiny srdeční zástavy, jako jsou akutní infarkt myokardu, srdeční selhání, disekce aorty, srdeční tamponáda, cévní mozková příhoda, poranění mozku a zároveň detekci akutní dysfunkce pravé komory s přítomností plicní hypertenze podpoří diagnózu PE. Pouze takový intenzivní diagnosticko-terapeutický přístup, včetně následného navození mírné hypotermie, může změnit špatnou prognózu nemocných. V našem souboru pa-

desáti pacientů léčených mírnou hypotermií pro srdeční zástavu byla plicní embolie příčinou u třech nemocných. Jeden z pacientů zemřel (s iniciální EMD), dva byli propuštěni z nemocnice s dobrým neurologickým výsledkem (s iniciální EMD a AS).⁽²¹⁾

Situace je složitější u srdečních zástav vzniklých mimo nemocnici, kdy je diagnóza onemocnění nebo komplikace, které vedly k zástavě, velmi často nemožná.

Podle analýzy většiny publikovaných kasuistik a souborů pacientů se srdeční zástavou mimo nemocnici v letech 1966–2000 je až ve dvou třetinách příčinou srdeční zástavy akutní infarkt myokardu nebo akutní PE.⁽²⁰⁾ V této analýze bylo popsáno 150 nemocných s fulminantní PE, u kterých vedla přednemocniční aplikace TL k téměř zázračnému zlepšení a autoři považují TL v tomto případě za účinnou a relativně bezpečnou. Výsledky této analýzy potvrdila i prospektivní randomizovaná studie u 90 nemocných se srdeční zástavou vzniklou mimo nemocnici a nutností protražované kardiopulmonární resuscitace (KPCR). Atypické bolusové podání alteplázy (50 mg alteplázy po 15 minutách neúspěšné KPCR a případné opakování této dávky po dalších 15 minutách) bylo spojeno se signifikantně častějším návratem spontánní cirkulace. Vyšší byl i počet nemocných následně přijatých do nemocnice i počet z nemocnice propuštěných. Navíc ve skupině léčených trombolýzou nebyl pozorován častější výskyt vážných krvácivých komplikací v souvislosti s KPCR. Je však také třeba zmínit vysokou krátkodobou mortalitu v této studii, která v obou skupinách přesahovala 90 %.^(22,23) Na otázku, zda je TL prospěšná u všech resuscitovaných nemocných pro srdeční zástavu vzniklou mimo nemocnici, kromě případů s velkým podezřením na stavy, kde je tato léčba kontraindikována, měla odpovědět studie TROICA (The Thrombolysis in Cardiac Arrest) s bolusovým podáním tenekteplázy vs. placebo. Studie byla předčasně ukončena po zařazení 1 050 nemocných, kdy nebyl shledán signifikantní rozdíl v žádném z primárních cílů (návrat spontánní cirkulace, 24hodinová a 30denní mortalita, výskyt velkého krvácení) mezi oběma skupinami pacientů.⁽²⁴⁾ Je však také nutno zmínit, že nemocným, u kterých bylo podezření na akutní PE jako příčinu srdeční zástavy, byla automaticky aplikována TL a nebyli do studie zařazeni. Sami autoři studie se navíc nevzdávají myšlenky, že u určité skupiny těchto pacientů může být TL prospěšná. Na základě současných poznatků lze tedy říci, že u nemocných se srdeční zástavou vzniklou mimo nemocnici by TL měla být aplikována v případě velkého podezření na akutní PE jako příčinu zástavy, a to i v případě relativních kontraindikací této léčby. Lze ji též zvažovat u protražované KPCR, pokud se nedaří standardní léčbou obnovit spontánní cirkulaci a současně nemáme podezření na příčinu, u které je TL kontraindikována. V tomto případě je však nutné tuto léčbu jednoznačně považovat jako ultimum refugium.

V současnosti u nás jediným registrovaným trombolýtikem, který lze takto použít, je altepláza v titračním opakovaném bolusovém podání (postupně aplikace 10–50 mg podle účinku do celkové dávky 100 mg). Zejména na základě výsledků studie TROICA nebylo prokázáno, že by TL byla prospěšná u všech srdeč-

ních zástav vzniklých mimo nemocnici a tuto léčbu tedy nelze doporučit v případě, že se standardní KPCR daří obnovit spontánní cirkulaci a není vysoké podezření, že příčinou zástavy je akutní PE.

Trombolýza u masivní plicní embolie bez srdeční zástavy

Přestože se jedná o kriticky nemocné bezprostředně ohrožené na životě, při okamžitém poskytnutí všech možností ventilační a oběhové podpory obvykle máme trochu času (v řádech minut, maximálně desítek minut) na přesnější diagnostické zhodnocení než u nemocných se srdeční zástavou. Vstupní vyšetření je opět založeno na provedení klinického vyšetření, EKG a echokardiografie. Při pochybnostech je vhodné verifikovat diagnózu provedením CT angiografie, výjimečně pomocí pravostranné srdeční katetrizace nebo transezofageální echokardiografie.⁽²⁵⁾

Vždy je však třeba u každého pacienta zvážit:

- a) klinický stav nemocného a riziko oddálení TL,
- b) dostupnost jednotlivých metod,
- c) diagnostický přínos jednotlivých metod a jejich rizika,
- d) potenciační riziko TL,
- e) pravděpodobnost jiné příčiny oběhové a ventilační nestability.

U výrazně hemodynamicky a ventilačně nestabilního pacienta bez absolutních kontraindikací TL, s hypotenzí na vysoké dávce katecholaminů a s hypoxií při agresivním ventilačním režimu a s podezřením na masivní PE, můžeme podat trombolýzu pouze na základě vstupního vyšetření. Naopak, pokud se pacienta podaří oběhově stabilizovat a ventilace probíhá spontánně nebo je ventilačně stabilní na běžném režimu, je vhodné diagnózu verifikovat nejčastěji provedením CT angiografie.

V každém případě, podle doporučení České a Evropské kardiologické společnosti je TL u masivní PE jednoznačně indikována, pokud nejsou přítomny její absolutní kontraindikace.^(12,13)

Redukci mortality při podání TL u masivní PE prokázala jediná prospektivní randomizovaná studie. Pacienti byli randomizováni k podání 1,5 milionu jednotek streptokinázy během jedné hodiny s heparinem nebo k podání samotného heparinu. Poté, co z osmi prvních nemocných čtyři léčení TL přežili a čtyři léčení pouze heparinem zemřeli, studie byla předčasně ukončena.⁽²⁶⁾

Nejnovější metaanalýza 5 studií s TL u PE, do kterých byli zařazeni i pacienti s masivní formou, prokázala 55% redukci rizika smrti nebo recidivy u této formy PE.⁽¹⁵⁾

V současné analýze zaměřené na 4,5 % (n = 108) pacientů z nerandomizovaného registru plicních embolií ICOPER, kteří měli masivní PE, byla zjištěna 90denní mortalita výrazně vyšší u masivní PE ve srovnání s nemasivními formami (52,4 vs. 14,7 %, $p < 0,001$).⁽²⁷⁾ Překvapením bylo, že TL bylo léčeno jen 33 % nemocných s masivní PE, přestože kontraindikace TL mělo pouze 15 % pacientů z těch, kterým nebyla aplikována. Další metody jako je katetrizační nebo chirurgická léčba byly použity jen u 4 nemocných. Ještě větším překvapením bylo zjištění, že

90denní mortalita byla podobná u pacientů léčených TL s heparinem ve srovnání s nemocnými léčenými pouze heparinem (46,3 vs. 55,1 %, $p = 0,44$). Jednou z příčin může být podle autorů příliš pozdní podání TL. Řadě nemocných byla tak tato léčba podána až v době rozvíjejícího se MODS. V této době se nejen progresivně zhoršuje prognóza, ale i výrazně stoupá riziko krvácivých komplikací. Význam časnosti TL podporuje i pozorování, že k většině úmrtím na masivní PE dochází v prvních několika hodinách a dnech a po čtvrtém dnu se mortalita dále výrazně nezvyšuje.⁽¹⁹⁾ Na základě těchto výsledků je jisté oprávněná i úvaha, zda u pacientů s kardiogenním šokem a již rozvíjejícím se multiorgánovým selháváním (tedy vysoce rizikových z hlediska krvácivých komplikací) není lepší katetizační nebo chirurgická léčba, zejména pokud ji lze provést bez výraznějšího zpoždění oproti TL. Autoři sami uvádějí jistou analogii s akutními koronárními syndromy, nicméně je nutné zdůraznit, že se jedná o nemocné s primárně vysokou mortalitou a dosud neexistuje evidence, zda by tato léčba zlepšila prognózu nemocných.

TROMBOLÝZA U SUBMASIVNÍ PLICNÍ EMBOLIE

Méně jednoznačné jsou indikace TL v případě submasivní PE. Podle současných doporučení České a Evropské kardiologické společnosti lze TL u submasivní PE použít jen v případě nepřítomnosti kontraindikací k této léčbě a definitivním průkazem onemocnění.^(12–13) I tak je indikace nadále kontroverzní.

Nicméně podíl submasivní formy na všech případech PE je okolo 40 %, ^(1–3) a proto i malá redukce mortality v procentech může významně ovlivnit celkovou mortalitu.

Trombolytická léčba u submasivní PE byla tématem několika randomizovaných i nerandomizovaných klinických studií. Řada prací prokázala větší účinnost TL ve srovnání se samotnou antikoagulační léčbou v časném snížení plicního arteriálního tlaku a rezoluci známek dysfunkce PK.^(28,29) Tento účinek však nebyl potvrzen v dlouhodobém horizontu a některé práce uvádějí po 30 dnech od PE stejné hemodynamické parametry v obou skupinách nemocných.⁽³⁰⁾

Největší ($n = 256$) prospektivní randomizovanou studii s TL (heparin + altepláza vs. samotný heparin) u pacientů se submasivní PE je studie MAPPET-3 z roku 2002.⁽¹⁹⁾ Primárním cílem bylo porovnání hospitalizační mortality a výskytu klinického zhoršení vyžadujícího eskalaci terapie (katecholaminy, intubace, KPCR, sekundární trombolýza a katetizační nebo chirurgická embolektomie). Nebyl prokázán rozdíl v hospitalizační mortalitě (3,4 vs. 2,2 %, $p = 0,71$). Ve skupině nemocných léčených samotným heparinem bylo však více klinických zhoršení vyžadujících eskalaci terapie (24,6 vs. 10,2 %, $p = 0,004$). Do trochu jiného světla však výsledky staví tři aspekty. Vyřazovací kritéria byla poměrně přísná, kromě všech relativních a absolutních kontraindikací TL byl vyřazujícím kritériem i věk nad 80 let.

Diskusi vyvolala i zařazovací kritéria. Všichni nemocní museli být hemodynamicky stabilní, mít potvrzenou diagnózu plicní embolie zobrazovací metodou a splňovat alespoň jedno z dalších kritérií (známky dysfunkce PK na EKG a/nebo echokardiografií

a/nebo plicní hypertenzi zjištěnou echokardiografií a/nebo pravostrannou katetrizací). Dysfunkce PK potvrzená echokardiograficky byla v obou skupinách pacientů jen v 31 %. Ostatní byli zařazeni buď na základě výše plicního arteriálního tlaku nebo kritérií EKG. I když autoři neuvádějí kolik procent pacientů bylo echokardiograficky vyšetřeno, je možné, že výskyt dysfunkce PK byl ve skutečnosti vyšší; nabízí se otázka, zda do studie nebyli zařazeni i pacienti s malou PE, pokud se budeme striktně držet dysfunkce PK jako základního kritéria submasivní PE. Navíc je diskutabilní, zda plicní arteriální hypertenze samotná postačuje jako kritérium k diagnóze této formy PE. Jistě se jedná o parametr vypovídající o větším hemodynamickém dopadu akutní PE; na druhé straně však sama nevypovídá o negativních důsledcích tohoto dopadu (dysfunkce PK a jejích následcích). Navíc samotná přítomnost vyšší tenze v plicnici nevylučuje její chronický charakter.

Jediným sledovaným cílem, který se podílel na vyšším výskytu primárního cíle – eskalace terapie – byla sekundární trombolýza (23,2 vs. 7,6 %, $p = 0,0001$); 23 % nemocných původně léčených samotným heparinem bylo nakonec trombolyzováno. Nebyl zjištěn signifikantní rozdíl ve výskytu léčby katecholaminy, intubací a KPCR.

Výsledky studie MAPPET-3 dovolují učinit několik závěrů. Aplikace TL u nemocných se submasivní PE je ve srovnání s léčbou heparinem bezpečná (nebyl pozorován signifikantní rozdíl ve výskytu velkého krvácení v obou skupinách pacientů). Zároveň je však bezpečné podrobnější zhodnocení klinického stavu zahrnující řádnou verifikaci diagnózy a posouzení rizik TL i za cenu delší časové prodlevy. V tomto ohledu se situace zásadně liší od masivní PE, kde by TL měla být aplikována co nejdříve a jakékoli zpoždění výrazně zhoršuje mortalitu jak v důsledku samotné PE, tak v důsledku zvyšujícího se rizika trombolýzy.

Jiné velké prospektivní randomizované studie, které by prokázaly snížení mortality při aplikaci TL u submasivní PE, doposud nejsou k dispozici. Výsledky z analýz registrů pacientů s akutní PE a retrospektivních studií se navíc rozcházejí. Vedle prací, které podporují příznivé ovlivnění prognózy trombolýzou u této formy PE,⁽³¹⁾ existují i ty, kde byla při podání TL zjištěna vyšší mortalita.^(32,33) Navíc, ve většině zejména starších studií s TL, u akutní PE byli pacienti randomizováni bez ohledu na rizikovou stratifikaci (ta často nebyla ani provedena). Proto ani dosud největší metaanalýza těchto studií provedená v roce 2004 odpověď na otázku prospěšnosti TL u submasivní PE nedala.⁽¹⁵⁾

Z patofyziologie hemodynamických důsledků akutní PE vyplývá hlavní úloha dysfunkce PK v rozvoji dalších změn (pokles srdečního výdeje, zhoršující se ischemie PK v důsledku nepoměru mezi dodávkou a spotřebou kyslíku, poruchy plnění LK).⁽³⁴⁾ Ty při určitém stupni vedou k „začarovanému“ kruhu, který lze přetnout pouze redukcí obstrukce v plicním cévním řečišti (je otázkou jestli zde stále můžeme mluvit o hemodynamické stabilitě a nebylo by vhodnější označení hemodynamická nestabilita „maskovaná“ normálním TK). Ve studii MAPPET-3 došlo k většině klinických zhoršení v prvních pěti dnech od začátku symptomů. Ve stadiu vzniku „začarovaného“ kruhu

se tak pravděpodobně nemůžeme vždy spoléhat na vlastní fibrinolytické mechanismy nemocného nebo antikoagulační léčbu a redukci plicního cévního řečiště je nutné urychlit TL, případně katetrizačními metodami. Otázkou zůstává, jak toto stadium kliniky rozpoznat a zda jsou dostačující echokardiografické parametry dysfunkce PK, které byly ve studiích s TL u plicní embolie nejčastěji používány (rozměry PK, hodnocení kontraktility volné stěny PK). Navíc jsou kontroverzní názory, který z těchto parametrů je výhodnější. Není dosud také jasný význam dalších echokardiografických parametrů v hodnocení systolické funkce PK (TAPSE /tricuspid annular plane systolic excursion/, RVFAC /right ventricle fractional area change/ nebo velikost apikálního úhlu PK v systole a diastole a jejich poměr), které nebyly v dosud publikovaných pracích o akutní PE použity. Echokardiografie je také málo senzitivní v rozlišení následků daných akutní embolizací od změn při chronické plicní hypertenzi. V tomto směru se nepotvrdil přínos McConnelovy známky (různá distribuce poruch kinektiky u akutní a chronické plicní hypertenze). K dalšímu zpřesnění rizikové stratifikace by mohlo také přispět komplexní echokardiografické zhodnocení hemodynamiky (například stanovení srdečního výdeje nebo zhodnocení ventrikulární interdependence), které rovněž nebylo v doposud publikovaných pracích o akutní PE aplikováno. Nicméně i tak je nález samotné dysfunkce PK, zjištěný echokardiograficky, závažným nálezem a TL by zde měla být silně zvažována. Na druhé straně je třeba v tomto směru zpochybnit význam samotné elektrokardiografie, jejíž senzitivita a specifita je zde podstatně nižší a v rozhodnutí o podání TL nemá EKG žádný význam.

Otázkou zůstává zda je indikací TL samotná plicní arteriální hypertenze (jako stav „kompenzovaného“ pravostranného přetížení), tedy dokud nedošlo k rozvoji dysfunkce PK a dalším důsledkům z toho vyplývajícím.

Jak je uvedeno výše, vede TL ve srovnání se samotnou antikoagulační léčbou sice k časnějšímu snížení plicního arteriálního tlaku, ale v pozdějším období se účinek obou způsobů léčby na hemodynamické parametry u méně rizikových nemocných pravděpodobně vyrovnává. Dosud také nejsou k dispozici údaje popisující význam TL v prevenci chronické tromboembolické plicní arteriální hypertenze.⁽³⁵⁾ Další teoretickou výhodou TL by zde mohlo být snížení rizika případné recidivy PE, která by mohla mít mnohem větší hemodynamické důsledky. Odpověď na otázku, zda tato výhoda platí i v praxi, však opět chybí. Navíc riziko recidivy fatální PE u řádně antikoagulovaných pacientů se považuje za poměrně nízké.⁽³⁶⁾

Skupina nemocných s diagnostikovanou submasivní PE zůstává tedy i nadále poměrně heterogenní a v současné době nelze jednoznačně odpovědět na otázku, zda je tato léčba prospěšná u všech těchto pacientů. Do budoucna by jasnější závěry mohlo přinést zpřesnění rizikové stratifikace (například pomocí výše zmíněných metod) a další studie s TL tyto metody využívající. Navíc by mohly hrát roli i další faktory, jako je samotný rozsah embolizace zjištěný při zobrazovacích metodách a vysoké riziko recidivy PE dané trvajícím přítomností hluboké žilní trombózy a jejich rizikových faktorů. Domníváme se však,

v souladu se současnými doporučeními, že u pacientů, kde je jednoznačně prokázána dysfunkce PK je TL indikována, pokud nejsou relativní nebo absolutní kontraindikace této léčby.

TROMBOLÝZA U MALÉ PLICNÍ EMBOLIE

Krátkodobá prognóza pacientů s malou PE je velmi dobrá. 90denní mortalita je menší než 1 %.⁽¹⁾ Dobrá je i dlouhodobá prognóza těchto pacientů.⁽³⁷⁾ Riziko úmrtí je tedy nižší než riziko komplikací spojených s TL a tato léčba není u malé PE indikována.

TROMBOLÝZA U DALŠÍCH STAVŮ SPOJENÝCH S PLICNÍ EMBOLIÍ

Poměrně specifickým příznakem akutní PE, nejčastěji zjištěným při echokardiografii, je přítomnost trombů v pravostranných srdečních oddílech. V registru ICOPER byla tato známka diagnostikována u 4 % echokardiograficky vyšetřených pacientů.⁽³⁸⁾ Podle některých prací je ale její výskyt výrazně vyšší a dosahuje až 18 % v závislosti na časnosti provedení echokardiografie.^(39,40) Mortalita těchto nemocných je výrazně vyšší než celková mortalita na akutní PE a udává se 20–45%.^(40,41) U těchto nemocných je také vyšší výskyt dalších známek závažnější formy PE, jako je hemodynamická nestabilita nebo dysfunkce PK. Někteří autoři považují tento příznak samotný za známku dysfunkce PK a nízkého srdečního výdeje, které umožňují zachycení trombů. Podle většiny prací TL výrazně zlepšuje prognózu těchto nemocných a nebyly prokázány obavy z rizika případného zhoršení obstrukce plicního cévního řečiště daném embolizací těchto trombů při této léčbě.⁽⁴¹⁾ TL je v tomto případě tedy jednoznačně indikována a je i nutné ji zvažovat při přítomnosti jejích relativních kontraindikací.

Dalším nálezem opět nejčastěji zjištěným echokardiograficky, který je spojen s horší prognózou u pacientů s akutní PE, je foramen ovale patens, zejména pokud je jeho průměr větší než 4 mm. Tento nález nejenže zvyšuje riziko paradoxní embolizace do systémového tepenného řečiště, ale podle některých prací zvyšuje také dvakrát mortalitu na akutní PE.^(42,43) Klinické údaje, zda by TL mohla být prospěšná a bezpečná i u těchto nemocných, však zcela chybí.

SOUČASNÁ DOPORUČENÍ DÁVKOVÁNÍ A DÉLKY TROMBOLYTICKÉ LÉČBY

V současné době jsou u nás k dispozici dvě trombolytika – streptokináza a altepláza. Na rozdíl od akutních koronárních syndromů chybí dosud u akutní plicní embolie jednoznačný průkaz o větší účinnosti alteplázy oproti streptokináze. Jen jediná práce pro-

Tabulka V
Dávkování a délka podávání trombolitik

Trombolitikum	Dávka	Délka podání
Altepláza	100 mg	10 mg jako bolus během 1–2 min, dále 90 mg v infuzi po dobu 2 hodin
Streptokináza	1,5 mil. j.	V infuzi 1–2 hodiny

kázala rychlejší hemodynamické zlepšení po podání alteplázy oproti streptokináze; tento účinek však již nebyl patrný za 12 hodin od zahájení léčby.⁽⁴⁴⁾ Doporučená dávkování jednotlivých trombolitik a délka jejich podání jsou uvedena v *tabulce V*.

ZÁVĚR

- Trombolytická léčba je jednoznačně indikována u masivní PE a měla by být u těchto pacientů aplikována co nejdříve. Jakékoli zpoždění vede k progresivnímu zhoršování prognózy daném nejen samotnou PE, ale také zvyšujícím se rizikem krvácení. Překážkou k jejímu podání nejsou v tomto případě ani její relativní kontraindikace, za předpokladu provedení všech možných opatření snižujících riziko krvácení. V případě výskytu relativních a zejména absolutních kontraindikací TL je však nutné zvážit i další metody, jako je katetrizační nebo chirurgická embolektomie, zejména za předpokladu, že indikace těchto metod nevede k výraznému zpoždění léčby oproti TL. V tomto směru může být katetrizační nebo chirurgická embolektomie také výhodnější v případě rozvíjejícího se multiorgánového selhávání, kde je TL spojena se značným rizikem komplikací. TL je také pravděpodobně prospěšná v případech protražované KPCR, kdy definitivní průkaz PE není možný, ale podezření na toto onemocnění jako na příčinu srdeční zástavy je vysoké.
- Trombolytická léčba je bezpečná a pravděpodobně i účinná u nemocných se submasivní PE v případě morfologického průkazu onemocnění v přítomnosti dysfunkce PK a za současné nepřítomnosti jak relativních, tak absolutních kontraindikací. Nicméně k definitivnímu potvrzení tohoto jsou zapotřebí další práce.
- U malé PE není trombolytická léčba indikována.
- Trombolytická léčba je jednoznačně indikována v případě průkazu trombů v pravostranných srdečních oddělech, a to bez ohledu na aktuální tíži plicní embolie.

LITERATURA

1. Widimský J, Malý J a spol. Akutní plicní embolie a žilní trombóza. Patogeneze, diagnostika, léčba a prevence. 2. rozšířené a přepracované vydání. Praha: Triton, 2005:381.
2. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386–9.
3. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1165–71.
4. Riberio A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, et al. Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J* 1997;134:479–87.
5. Kucher N, Rossi E, Goldhaber S, et al. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mmHg or higher. *Arch Intern Med* 2005;165:1777–81.

6. Schoepf J, Kucher N, Kipfmüller F, et al. Right ventricular enlargement on chest computed tomography. A predictor of early death in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004;110:3276–80.
7. Widimský J. Akutní plicní embolie – nové trendy v diagnostice a léčbě. *Postgraduální medicína* 2006;8:248–54.
8. Giannitsis E, Müller-Bardorff M, Kurowski V, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000;102:211–7.
9. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2002;106:1263–8.
10. Janata K, Holzer M, Laggner A. Cardiac troponin T in the severity assessment of patients with pulmonary embolism: cohort study. *Br Med J* 2003;326:312–3.
11. Kucher N, Printzen G, Goldhaber S. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;107:2545–7.
12. Torbicki A, Beek E, Charbonnier B, Meyer G, et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Euro Heart J* 2000;21:1301–6.
13. Widimský J, Malý J. Doporučení diagnostiky a léčby plicní embolie. *Cor Vasa* 2001;43:158–84.
14. Kanter D, Mikkola K, Patel S, et al. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest* 1997;111:1241–5.
15. Wan S, Quinlan D, Agnelli G, et al. Thrombolysis Compared With Heparin for the Initial Treatment of Pulmonary Embolism A Meta-Analysis of the Randomized Controlled Trials. *Circulation* 2004;110:744–9.
16. Dalen J, Alpert J, Hirsch J. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism: is it effective? Is it safe? When is it indicated? *Arch Intern Med* 1997;157:2550–6.
17. Gore J, Sloan M, Price T, et al. Intracerebral hemorrhage, cerebral infarction and subdural hematoma after acute myocardial infarction and thrombolytic therapy in the Thrombolysis in Myocardial Infarction, Phase II, pilot and clinical trial. *Circulation* 1991;83:448–59.
18. Levine M, Raskob G, Landefeld S, et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 2001;119:108–21.
19. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002;347:1143.
20. Bailen M, Cuadra J, Aguayo H. Thrombolysis during cardiopulmonary resuscitation in fulminant pulmonary embolism: a review. *Crit Care Med* 2001;29:2211–9.
21. Škulec R, Bělohávek J, Kovárník T, et al. První zkušenosti s indukci mírné hypotermie u nemocných po srdeční zástavě. *Cor Vasa* 2005;6:235–41.
22. Bottiger B, Bode C, Kern S, et al. Efficacy and safety of thrombolytic therapy after initially unsuccessful cardiopulmonary resuscitation: a prospective clinical trial. *Lancet* 2001;357:1583–5.
23. Fatovich D, Dobb G, Cluqston R. A pilot randomised trial of thrombolysis in cardiac arrest (The TICA trial). *Resuscitation* 2004;61:309–13.
24. Spohr F, Arntz H, Blumhki E, et al. International multicentre trial protocol to assess the efficacy and safety of tenecteplase during cardiopulmonary resuscitation in patients with out-of-hospital cardiac arrest: the Thrombolysis in Cardiac Arrest (TROICA) Study. *Eur J Clin Invest* 2007;35:315–23.
25. Pruszyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, et al. Diagnostic value of transesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart* 2001;85:628–34.
26. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, de Lourdes Garcia M, et al. Streptokinase and Heparin versus Heparin

- Alone in Massive Pulmonary embolism: a Randomized Controlled Trial. *J Thromb Thromb* 1995;2:227-9.
27. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, et al. Massive pulmonary embolism. *Circulation* 2006;113:577-82.
28. Dalla-Volta S, Palla A, Santolucando A, et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:520-6.
29. Goldhaber S, Haire W, Feldstein M, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993;341:507-11.
30. Konstantinides S, Tiede N, Geibel A, et al. Comparison of alteplase versus Heparin for resolution of major pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1998;82:966-70.
31. Cannon C, Goldhaber S. Cardiovascular risk stratification of pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1996;78:1149-51.
32. Hamel E, Pacouret G, Vincentelli D, et al. Thrombolysis or heparin therapy in massive pulmonary embolism with right ventricular dilation: results from a 128-patient monocenter registry. *Chest* 2001;120:120-5.
33. Tissue plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary embolism: a collaborative study by the PIOPED investigators. *Chest* 1990;97:528-33.
34. Lualdi J, Goldhaber S. Right ventricular dysfunction after acute pulmonary embolism: pathophysiologic factors, detection, and therapeutic implications. *Am Heart J* 1995;130:1276-82.
35. Widimský J. Trombolytická léčba i u normotenzních nemocných hemodynamicky stabilních s akutní plicní embolií? *Interv Akut Kardiolog* 2005;4:66-8.
36. Douketis J, Kearon C, Bates S, et al. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thrombembolism. *JAMA* 1998;279:458-62.
37. Riedel M, Staněk V, Widimský J, et al. Long-term follow-up of patients with pulmonary thrombembolism. Late prognosis and evolution of haemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982;81:151-8.
38. Torbicki A, Galie N, Covezzoli A, et al. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2245-52.
39. Chapoutot L, Nazeyrollas P, Metz D, et al. Floating right heart thrombi and pulmonary embolism: diagnosis, outcome and therapeutic management. *Cardiology* 1996;87:169-74.
40. Farfel Z, Shechter M, Vered Z, et al. Review of echocardiographically diagnosed right heart entrapment of pulmonary emboli-in-transit with emphasis on management. *Am Heart J* 1987;113:171-8.
41. Justin P, Pierard L. Management of mobile right heart thrombi: a prospective series. *Int J Card* 2005;99:381-8.
42. Schuchlenz H, Weihs W, Horner S, et al. The association between the diameter of a patent foramen ovale and the risk of embolic cerebrovascular events. *Am J Med* 2000;109:456-62.
43. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, et al. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1998;97:1946-51.
44. Meneveau N, Schiele F, Vuilleminot A, et al. Streptokinase vs alteplase in massive pulmonary embolism. A randomized trial assessing right heart haemodynamics and pulmonary vascular obstruction. *Eur Heart J* 1997;18:1141-8.

Došlo do redakce 9. 9. 2007

Přijato po úpravách 30. 3. 2008

OPRAVA

Na konci citované literatury u článku doc. MUDr. Otty Mayera jr., CSs., a spol.: Úroveň sekundární prevence ischemické choroby srdeční u českých pacientů ve studii EUROASPIRE III, otištěném v *Cor et Vasa* 2008;50(4):156-162, omylem vypadly dvě práce, které dodatečně uvádíme.

19. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, et al. Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHEART) Group. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 2002;288:701-9.
20. Widimský J, Juráň F, Leiser J, a spol. Stav farmakoterapie nemocných po infarktu myokardu v roce 1995 v České republice. Analýza více než 1 000 nemocných. *Cor Vasa* 1996;38:183-91.