



# Současná léčba pacientů s akutní a subakutní plicní embolií s ohledem na nově publikovaná doporučení diagnostiky a léčby tohoto onemocnění

Aleš Král, Jan Bělohávek, Vladimír Dytrych, Ondřej Šmíd, Štěpán Havránek, Jan Kaván\*, Jiří Widimský\*\*, Aleš Linhart

2. interní klinika kardiologie a angiologie, \*Radiodiagnostická klinika, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, \*\*Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika

Král A, Bělohávek J, Dytrych V, et al. **Současná léčba pacientů s akutní a subakutní plicní embolií s ohledem na nově publikovaná doporučení diagnostiky a léčby tohoto onemocnění.** *Cor Vasa* 2009;51(11–12):767–772.

**Východisko:** Riziková stratifikace a výběr terapeutického postupu u pacientů s akutní plicní embolií (PE) jsou ztíženy nedostatkem klinických údajů z velkých prospektivních randomizovaných studií. Recentně publikovaná česká a evropská doporučení diagnostiky a léčby akutní PE se liší v nomenklatuře a v některých aspektech rizikové stratifikace.

**Cíl:** Autoři prezentují hypotetické srovnání obou doporučení a dopad jejich odlišností na rizikovou stratifikaci a z toho vyplývající výběr léčby na vlastním souboru nemocných s akutní a subakutní PE.

**Metodika:** Studie byla navržena jako retrospektivní analýza souboru 209 konsekutivních nemocných hospitalizovaných na pracovišti autorů v období od ledna 2003 do října 2008 pro symptomatickou akutní a subakutní plicní embolií; byli léčeni podle v té době dostupných doporučení. Je zhodnoceno rozdělení do podskupin na základě klinické závažnosti PE podle českých doporučení (masivní, submasivní, malá) a evropských doporučení (vysoce riziková, středně riziková, nízkoriziková).

**Výsledek:** Na základě českých doporučení byla PE zhodnocena jako masivní u 45 pacientů (21,5 %), jako submasivní u 93 pacientů (44,5 %) a jako malá u 71 pacientů (34 %). Podle evropských doporučení byla PE hodnocena jako vysoce riziková u 36 pacientů (17,2 %), jako středně riziková při hodnocení přítomnosti dysfunkce/přetížení pravé komory podle echokardiografie a elevace troponinu I u 106 pacientů (51 %), při současném hodnocení BNP u 112 pacientů (53,6 %). Podle hodnocených kardiomarkerů by do skupiny s nízkým rizikem patřilo 67, resp. 61 nemocných (32 %, resp. 29,2 %). Rozdíl v počtu PE klasifikovaných jako masivní vs. vysoce rizikové byl dán skutečností, že u devíti pacientů s echokardiografickým průkazem dysfunkce/přetížení PK byla PE klasifikována jako masivní jen na základě prodělané synkopy při absenci dalších známek hemodynamické nestability; časná mortalita v této podskupině byla ale nulová. Rozdíl v zastoupení dalších forem PE podle obou klasifikací byl dán tím, že u desíti pacientů s malou PE byla plicní embolie klasifikována jako středně riziková jen na základě zvýšené vstupní hodnoty kardiomarkerů.

**Závěr:** Naše porovnání v současnosti platných dvou doporučení pro diagnostiku a léčbu PE ukazuje, že riziková stratifikace a z toho vyplývající případný výběr léčby se v obou doporučeních v některých aspektech liší. Na základě našich údajů se zdá, že synkopa u pacientů bez přetrvávajících projevů hemodynamické nestability nemusí být známkou zvýšeného rizika. Budou nutné další analýzy a prospektivní srovnání, aby nedocházelo ani k podcenění, ani přecenění individuálního rizika nemocných s PE.

**Klíčová slova:** Akutní plicní embolie – Riziková stratifikace – Doporučení

Král A, Bělohávek J, Dytrych V, et al. **Current treatment of patients with acute and subacute pulmonary embolism with respect to the newly published guidelines on the diagnosis and treatment of this disease.** *Cor Vasa* 2009;51(11–12):767–772.

**Background:** Risk stratification and the therapeutic decision process in patients with acute pulmonary embolism (PE) are complicated by lack of clinical data from large prospective randomized trials. The recently published Czech and European guidelines on the diagnosis and treatment of acute PE differ in the nomenclature and certain aspects of risk stratification.

**Aims:** The authors present a hypothetical comparison of both guidelines and the impact of their differences on risk stratification and resulting choice of therapy in a cohort of patients with acute and subacute PE from their institution.

**Methods:** The study was designed as a retrospective analysis of 209 consecutive patients hospitalized at our institution from January 2003 through October 2008 with verified symptomatic acute and subacute PE and treated according to then valid guidelines. PE was classified according to recent Czech (massive, submassive, small) and European (high-risk, intermediate-risk and low-risk) guidelines.

**Results:** According to Czech guidelines, PE was classified as massive in 45 patients (21.5%), as submassive in 93 patients (44.5%), and as small in 71 patients (34%). Accordingly, as per European guidelines, PE was classified as high-risk in 36 patients (17.2%), as intermediate-risk when taking into account the presence of right ventricular dysfunction (echocardiographically evaluated) and elevation of troponin I in 106 patients (51%), when considering also the level of BNP in 112 patients (53.6%). Depending on the evaluated biomarkers, PE was classified as low-risk in 67 and 61 patients, respectively (32 and 29.2%, respectively). The difference in the number of PE classified as massive vs. high-risk was determined by the fact that, in 9 patients, PE was classified as massive only because they presented with a syncope and were otherwise hemodynamically stable. No patient from this group died within 30 days. The difference in the number of other forms of PE was attributed to the fact that PE, classified as small in 10 patients, was reclassified as intermediate-risk because of an elevated level of cardiac biomarkers.

**Conclusion:** Our comparison of two current guidelines on the diagnosis and treatment of PE demonstrated that both guidelines differ in certain aspects of risk stratification and resulting choice of therapy. Our results suggest that syncope without persistent signs of hemodynamic instability might not necessarily be a marker of increased risk. Further analyses and prospective studies are justified to enable a more precise estimate of the individual risk in patients with PE.

**Key words:** Acute pulmonary embolism – Risk stratification – Guidelines

**Adresa:** MUDr. Aleš Král, 2. interní klinika kardiologie a angiologie, VFN a 1. LF UK, U nemocnice 2, 128 00 Praha 2, Česká republika, e-mail: ales.kral80@gmail.com

## Úvod

Akutní plicní embolie (PE) je časté kardiovaskulární onemocnění. Přes pokroky v diagnostice a léčbě v posledních letech zůstává časná mortalita pacientů s PE nadále vysoká a přesahuje 15 % u neselektované populace. Nejčastější příčinou úmrtí v akutní fázi PE je selhání pravé komory.<sup>(1)</sup> Stále chybějí robustní klinické údaje z velkých prospektivních randomizovaných studií;<sup>(2)</sup> riziková stratifikace je dále ztížena nejednotnou definicí dysfunkce a přetížení pravé komory (PK) a absencí všeobecně přijímaných „cut-off“ koncentrací hodnocených biomarkerů.<sup>(3,4)</sup>

Současná česká a evropská doporučení diagnostiky a léčby tohoto onemocnění se liší v nomenklatuře a některých aspektech rizikové stratifikace nemocných; rozhodnutí o správném léčebném postupu je tím ještě ztíženo.<sup>(5,6)</sup>

Adherence k doporučeným postupům je u pacientů s PE velmi důležitá, zejména z důvodu absence údajů z velkých randomizovaných studií, srovnatelných např. s údaji, které jsou dostupné pro pacienty s akutními koronárními syndromy. Doporučení vypracovaná mnoha experty sumarizují současné poznatky o patofyziologii, diagnostice a léčbě PE a představují vodítko v diagnosticko-terapeutické rozvaze, zejména u velké podskupiny nemocných se submasivní PE, u nichž je riziková stratifikace dosud zatížena řadou nejasností.

Cílem studie je porovnat na souboru nemocných s akutní a subakutní PE rozdíly v klasifikaci a rizikové stratifikaci podle nově publikovaných českých a evropských doporučení a zhodnotit hypotetický dopad těchto rozdílů na výběr terapie.

## Metodika

### Uspořádání studie

Studie byla navržena jako retrospektivní analýza souboru 209 konsekutivních nemocných hospitalizovaných na pracovišti autorů v období od ledna 2003 do října 2008 pro symptomatickou verifikovanou akutní a subakutní plicní embolii, léčených podle v té době dostupných doporučení diagnostiky a léčby PE.<sup>(7,8)</sup> Pacienti byli vyhledáni v nemocniční databázi, databázi pacientů hospitalizovaných na ko-

ronární jednotce a echokardiografické databázi 2. interní kliniky VFN pomocí mezinárodních kódů pro akutní PE a klíčových slov: plicní embolie, trombolytická léčba, dysfunkce pravé komory a tromby v pravostranných srdečních oddílech. Plicní embolie byla diagnostikována ventilačně-perfuzním, případně perfuzním scanem s vysokou pravděpodobností plicní embolizace nebo průkazem trombů v plicním řečišti multidetektorovou CT angiografií. U některých nemocných byla diagnóza stanovena kombinací klinického obrazu a echokardiografických známek dysfunkce/přetížení PK nebo průkazu trombů v pravostranných srdečních oddílech. Do analýzy byli zahrnuti jen pacienti s anamnézou obtíží trvajících ≤ 35 dní.

Riziková stratifikace nemocných byla založena na třech základních principech: 1. zhodnocení stavu hemodynamiky, 2. echokardiografickém zhodnocení přítomnosti dysfunkce PK a známek jejího přetížení a 3. stanovení koncentrace biomarkerů (TnI a BNP). U 206 pacientů (98,5 %) bylo vstupně provedeno echokardiografické vyšetření, u 155 nemocných (70,3 %) byl proveden odběr troponinu I a u 58 nemocných (28 %) odběr BNP (podmíněno dostupností metody až od roku 2006).

### *Echokardiografická kritéria dysfunkce PK a kardiomarkery v rizikové stratifikaci*

Echokardiografické vyšetření a odběr koncentrace kardiomarkerů byly u nemocných provedeny do 24 hodin od přijetí, vždy před zahájením léčby nebo bezprostředně po jejím zahájení. Námi zvolené echokardiografické parametry a kritéria pro posouzení dysfunkce/přetížení PK a „cut-off“ hodnoty posuzovaných biomarkerů vycházejí z publikovaných údajů a platných doporučení.<sup>(3-6)</sup>

Akutní dysfunkce/přetížení PK při echokardiografickém vyšetření byla diagnostikována při průkazu minimálně jednoho z následujících kritérií: 1. hypokineze volné stěny PK, popř. v kombinaci se sníženou hodnotou TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) < 20 mm (s ohledem na skutečnost, že tento parametr nebyl dosud v kontextu akutní plicní embolie řádně validován, byl použit jen jako pomocné kritérium), 2. dilatace PK: definována jako end-diastolický rozměr (EDD) PK > 39 mm, > 22 mm/m<sup>2</sup>

BSA (body surface area – plocha tělesného povrchu) v apikální čtyřdutinové projekci, 3. maximální gradient trikuspidální regurgitace ( $TG_{max.}$ ) > 30 mm Hg, 4. přítomnost „D-shape“ LK (aplanace a/nebo paradoxní pohyb mezikomorového septa). Hodnota „cut-off“ troponinu I byla stanovena na 0,1 ng/ml, hodnota cut-off BNP byla stanovena na 50 pg/ml.

#### Klasifikace a prognóza PE

Podle klinické závažnosti byla PE podle českých doporučení klasifikována jako masivní, submasivní nebo malá, podle evropských jako vysoce riziková, se středním (intermediárním) rizikem nebo nízkoriziková. V *tabulkách 1 a 2* jsou uvedena diagnostická kritéria klasifikace PE podle českých a evropských doporučení. Ve studii byla hodnocena 30denní mortalita od stanovení diagnózy a dlouhodobá prognóza nemocných.

#### Statistická analýza

Údaje v *tabulce 1* byly vyjádřeny jako průměr  $\pm$  SD. K posouzení statistické významnosti rozdílů v časné mortalitě mezi skupinami pacientů klasifikovaných podle obou doporučení byl použit párový *t*-test, za statisticky významné byly považovány hodnoty  $p \leq 0,05$ . K analýze dat byl použit software STATISTIKA (StatSoft, Česká republika).

## Výsledky

#### Klinická charakteristika souboru

Základní klinická charakteristika souboru je uvedena v *tabulce 1*, průměrná délka obtíží před přijetím na naše pracoviště činila 7,8 dní, medián 8,2 dní. Průměrná doba sledování pacientů činila 27 měsíců  $\pm$  20, medián 24 měsíců, minimální délka sledování byla tři měsíce. Z komorbidit byl v souboru sledován výskyt chronického srdečního selhání, chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) a chronické renální insuficience. Z 206 echokardiograficky vyšetřených nemocných byla prokázána dysfunkce a/nebo přetížení PK u 138 z nich (67 %). U 66 pacientů (42,6 %) ze 155, u nichž byla vstupně stanovena koncentrace TnI, bylo prokázáno její zvýšení. U 39 pacientů (67,3 %) z 58 vyšetřených byla zjištěna zvýšená vstupní koncentrace BNP. Na základě klinického obrazu a přítomnosti echokardiografických a laboratorních známek dysfunkce a přetížení

**Tabulka 1 Základní klinická charakteristika souboru, n = 209**

Věk (roky)*	57,2 $\pm$ 20
Pohlaví (% žen)	53,6
Doba obtíží (dny)*	7,8 $\pm$ 8,2
Komorbidita**	82 (39,2 %)
Aktivní malignita	29 (13,9 %)
Současná hluboká žilní trombóza	105 (50,2 %)

\*Vyjádřeno jako průměr  $\pm$  SD.

\*\*Byl sledován výskyt chronického srdečního selhání, chronické obstrukční plicní nemoci a chronické renální insuficience.

**Tabulka 2 Diagnostická kritéria podle českých doporučení**

Klasifikace akutní plicní embolie	Kritéria
Masivní	Hemodynamická nestabilita projevující se: 1. synkopou, 2. hypotenzí (STK < 90 mm Hg, nebo pokles o > 40 mm Hg déle než 15 minut) při absenci jiné vyvolávající příčiny, 3. kardiogenním šokem nebo 4. srdeční zástavou
Submasivní	Hemodynamická stabilita + echokardiografický průkaz dysfunkce/přetížení PK, (+) elevace kardiomarkerů-troponinů a/nebo natriuretických peptidů
Malá	Hemodynamická stabilita, absence dysfunkce PK podle echokardiografického vyšetření

STK – systolický tlak krve, PK – pravá komora

PK byli klasifikováni nemocní s akutní plicní embolií podle obou platných doporučení.

#### Klasifikace a prognóza nemocných s PE

Podle současných českých doporučení byla PE zhodnocena jako masivní u 45 pacientů (21,5 %), jako submasivní u 93 pacientů (44,5 %) a jako malá u 71 pacientů (34 %). Naproti tomu podle evropských doporučení by do skupiny vysoce rizikových patřilo jen 36 (17,2 %) nemocných; do skupiny s intermediárním rizikem při hodnocení přítomnosti dysfunkce/přetížení pravé komory a elevace troponinu I 106 (51 %) nemocných (pozitivní alespoň jeden z těchto markerů). Při současném hodnocení BNP by do skupiny s intermediárním rizikem patřilo dokonce 112 pacientů (53,6 %). Podle hodnocených kardiomarkerů by poté do skupiny s nízkým rizikem patřilo 67, resp. 61 pacientů (32, resp. 29,2 %). Podle evropských doporučení bylo tedy ve skupině s intermediárním rizikem deset (4,8 %) nemocných, kteří by patřili podle českých doporučení do skupiny s malým rizikem, viz *tabulka 3*. Rozdíly v počtu nemocných v jednotlivých skupinách shrnuje *tabulka 4*.

**Tabulka 3 Diagnostická kritéria podle evropských doporučení**

Klasifikace akutní PE	Kritéria
Vysoce riziková (high-risk)	Hemodynamická nestabilita: definována jako 1. persistující hypotenze (STK < 90 mm Hg, nebo pokles o > 40 mm Hg déle než 15 minut) při absenci jiné vyvolávající příčiny nebo 2. kardiogenní šok
S intermediárním rizikem (intermediate-risk)	Hemodynamická stabilita + pozitivita markerů dysfunkce/přetížení PK (echokardiografické známky a/nebo elevace natriuretických peptidů), a/nebo pozitivita ukazatelů myokardiálního poškození (elevace troponinů)
Nízkoriziková (low-risk)	Hemodynamická stabilita, negativita markerů dysfunkce/přetížení PK (normální echokardiografický nále z a/nebo nezvýšená koncentrace natriuretických peptidů a nezvýšené koncentrace troponinů)

STK – systolický tlak krve, PK – pravá komora

Tabulka 4 Dopad rozdílů v klasifikaci akutní plicní embolie českých a evropských doporučení na zastoupení jednotlivých forem plicní embolie ve studovaném souboru

	Evropská doporučení	Vysoce riziková	Intermediární riziko	Nízkoriziková
Česká	Rozdíl	36	106 (112 i BNP)	67 (61 i BNP)
Masivní	45	9		
Submasivní	93		13 (19)	
Malá	71			4 (10)

Rozdíl v počtu akutních PE klasifikovaných jako masivní (podle českých doporučení) nebo vysoce rizikové (podle evropských doporučení) byl dán skutečností, že u devíti pacientů s echokardiografickým průkazem dysfunkce/přetížení PK byla PE v souladu s českými doporučeními klasifikována jako masivní jen na základě anamnézy prodělané synkopy, tzn. při absenci dalších známek hemodynamické nestability. Dále byly rozdíly v zastoupení jednotlivých forem PE podle obou klasifikací dány tím, že u tří pacientů s malou plicní embolií byla PE klasifikována jako s intermediárním rizikem jen na základě vstupní hodnoty TnI. Obdobně byla u šesti pacientů s malou plicní embolií PE klasifikována jako s intermediárním rizikem jen na základě vstupní hodnoty BNP a u jednoho nemocného na základě zvýšených hodnot TnI i BNP. Krátkodobá a dlouhodobá prognóza nemocných stratifikovaných podle obou klasifikací je shrnuta v tabulkách 5, 6, 7.

## Diskuse

Akutní a subakutní plicní embolie je časté onemocnění představující významnou příčinu morbiditu a mortality. Významná PE spouští kaskádu pochodů začínajících náhlým vzestupem plicní vaskulární rezistence (PVR), vedoucí k akutnímu vzestupu afterloadu pravé komory. Tímto mechanismem vede u části nemocných k rozvoji dilatace a dysfunkce PK a v nejzávažnějších případech vede ke snížení srdečního výdeje, hypotenzi a systémové hypoperfuzi.<sup>(9)</sup>

Pátrání po přítomnosti hemodynamické nestability, dysfunkce PK a zvýšené koncentrace troponinů a BNP, které byly identifikovány jako markery zvýšeného rizika akutní PE, představuje pilíř rizikové stratifikace těchto nemocných, na kterém jsou založena i současná česká

Tabulka 5 Prognóza nemocných podle české klasifikace

Prognóza	Masivní PE	Submasivní plicní embolie	Malá plicní embolie
30denní mortalita	9 (20 %)**	3 (3,2 %)**	0
Celková mortalita*	15 (33,3 %)	21 (22,6 %)	6 (8,5 %)

\*Průměrná doba sledování 27 měsíců  $\pm$  20 (SD), medián 24 měsíců, minimální délka sledování tři měsíce.

\*\*Statisticky nevýznamný rozdíl ve 30denní mortalitě u pacientů s masivní vs. vysoce rizikovou plicní embolií ( $p = 0,6$ ).

\*\*\*Statisticky nevýznamný rozdíl ve 30denní mortalitě u pacientů se submasivní vs. plicní embolií s intermediárním rizikem ( $p = 0,87$ ).

Tabulka 6 Prognóza nemocných podle evropské klasifikace

Prognóza	Vysoce riziková plicní embolie	Plicní embolie s intermediárním rizikem	Nízkoriziková plicní embolie
30denní mortalita	9 (25 %)**	3 (2,8 %)**	0
Celková mortalita*	14 (38,9 %)	22 (20,8 %)	6 (9 %)

\*Průměrná doba sledování 27 měsíců  $\pm$  20 (SD), medián 24 měsíců, minimální délka sledování tři měsíce.

\*\*Statisticky nevýznamný rozdíl ve 30denní mortalitě u pacientů s masivní vs. vysoce rizikovou plicní embolií ( $p = 0,6$ ).

\*\*\*Statisticky nevýznamný rozdíl ve 30denní mortalitě u pacientů se submasivní vs. plicní embolií s intermediárním rizikem ( $p = 0,87$ ).

a evropská doporučení.<sup>(1,5,6,10)</sup> Prognóza nemocných bez těchto rizikových markerů je obecně příznivá, zatímco zejména nemocní se známkami hemodynamické nestability představují extrémně rizikovou podskupinu.<sup>(10-12)</sup> Naše studie potvrdila vysokou časnou mortalitu nemocných s masivní/vysoce rizikovou formou akutní PE, která výrazně převyšuje mortalitu nemocných s ostatními formami PE.<sup>(10-12)</sup> Obě dostupná doporučení tyto rizikové nemocné dobře identifikují; porovnání dokonce naznačuje, že evropská o něco lépe (časná mortalita masivních vs. vysoce rizikových akutních PE v našem souboru 20 vs. 25 %,  $p = 0,6$ ). Časná mortalita nemocných bez známek hemodynamické nestability (submasivní PE, resp. s intermediárním rizikem) byla v našem souboru nízká (3,2 vs. 2,8 %,  $p = 0,87$ ) a koresponduje s výsledky srovnatelných prací.<sup>(2,4,13,14)</sup> Při porovnání českých a evropských doporučení jsme tedy u těchto nemocných neshledali významný rozdíl v časné mortalitě a identifikaci jejího rizika. Nulová časná mortalita ve skupině nemocných s absencí jakýchkoli rizikových markerů (malá/nízkoriziková akutní PE) potvrzuje příznivou časnou prognózu těchto nemocných opravňující konzervativní léčbu.<sup>(5,6,13,14)</sup>

Naše práce prokazuje odlišný klinický průběh a prognózu nemocných s echokardiograficky prokázanou dysfunkcí/přetížením PK, u nichž byla plicní embolie klasifikována jako masivní jen na základě anamnestického údaje prodělané synkopy, nevysvětlitelné jinou příčinou. Časná mortalita v této podskupině devíti nemocných byla nulová oproti 25% mortalitě nemocných s jasně dokumentovanou hemodynamickou nestabilitou (hypotenze, kardiogenní šok, srdeční zástava). Při vědomí skutečnosti, že náš soubor je celkově i počtem pacientů prezentujících se synkopou s následnou hemodynamickou stabilitou malý, se přesto

Tabulka 7 Prognóza celého souboru

Prognóza	Celý soubor
30denní mortalita	12 (5,7 %)
Celková mortalita*	42 (20,1 %)

\*Průměrná doba sledování 27 měsíců  $\pm$  20 (SD), medián 24 měsíců, minimální délka sledování tři měsíce.



nabízejí otázku, zda tito nemocní nepředstavují prognosticky příznivější podskupinu pacientů s masivní PE, či zda je vůbec možné synkopu automaticky považovat za projev hemodynamické nestability. V nepoměrně rozsáhlejší retrospektivní studii Konstantinidise a spol.,<sup>(15)</sup> v níž ale pacienti s dokumentovanou hypotenzí tvořili téměř polovinu souboru (43,1 % ze 719), byla synkopa spojena se zvýšeným rizikem 30denní mortality (14,4 vs. 7,8 %,  $p = 0,012$ ) a byla prediktorem horší prognózy (OR 1,61, CI 0,93–2,80,  $p = 0,092$ ). Je vhodné ale uvést, že studie Konstantinidise byla koncipována jako analýza souboru hemodynamicky stabilních nemocných s PE; přesto mohli být díky vstupním kritériím do ní zařazeni i nemocní s hypotenzí, kteří nejevili známky kardiogenního šoku a nevyžadovali vyšší dávky inotropik (dopamin  $\geq 5 \mu\text{g/kg/min}$ ), což by podle současných českých i evropských doporučení řadilo tyto nemocné do skupiny masivních, resp. vysoce rizikových plicních embolií.

V našem souboru byla synkopa definována podle platných českých doporučení<sup>(16)</sup> a posouzení synkopy, jako markeru zvýšeného rizika PE, se týkalo pouze nemocných jinak hemodynamicky stabilních. Přesto, že je třeba s ohledem na uvedené skutečnosti k prognostickému významu synkopy v naší studii přistupovat rezervovaně, se v souhrnu domníváme, že naše výsledky mohou svědčit pro to, že samotná synkopa u nemocných s průkazem dysfunkce/přetížení PK, ale bez přetrvávajících projevů hemodynamické nestability, ukazatel zvýšeného rizika spíše nepředstavuje, a neopravňuje tedy a priori k podání agresivní trombolytické léčby. Nicméně zůstává jedním z pomocných ukazatelů ve snaze detailněji stratifikovat rizikovost nemocných v heterogenní podskupině pacientů se submasivní plicní embolií. V každém případě je tento náález zajímavý a prognostický význam synkopy by měl být validně zhodnocen v prospektivní studii pacientů s PE.

Dále je nutno zmínit skupinu nemocných, u nichž byla akutní PE klasifikována jako s intermediárním rizikem jen na základě zvýšené hodnoty kardiomarkerů; v našem souboru šlo o deset nemocných. Podle evropských doporučení lze u těchto nemocných zvážit agresivnější léčbu, tedy i včetně podání trombolytické léčby.<sup>(6)</sup> Tito nemocní podle českých doporučení odpovídají skupině s malou akutní PE, u které je indikována konzervativní léčba.<sup>(5)</sup> Je navíc velmi pravděpodobné, že by v případě vyššího počtu nemocných se stanovenou hladinou biomarkerů v našem souboru byla tato skupina ještě početnější. Je tudíž logické položit si otázku: opravňují izolovaně zvýšené hodnoty biomarkerů agresivnější léčbu? S ohledem na prognostický význam elevace troponinů, který je podle řady studií srovnatelný s prognostickým významem echokardiograficky prokázané dysfunkce PK, se zdá být agresivnější přístup u těchto nemocných namístě. U natriuretických peptidů nejsou dosud údaje tak přesvědčivé, spíše se zdůrazňuje jejich vysoká negativní prediktivní hodnota.<sup>(3,4,13,14,17–20)</sup> Z této skupiny deseti nemocných s izolovaně zvýšenými kardiomarkery v našem souboru však byli všichni léčeni konzervativně s nulovou 30denní mortalitou.

S rostoucím objemem údajů o rizikové stratifikaci se tak jeví potřeba velké randomizované studie trombolytické léčby u nemocných s nemasivními formami akutní a subakutní PE stále naléhavější. Probíhající studie PEITHO s tenekteplázou u nemocných se submasivní akutní PE má celou řadu metodologických pochybností, kritizovaných v předchozích studiích (zejména echokardiografická kritéria dysfunkce PK), a využívá trombolytikum u této populace dosud netestované.

## Závěr

Naše porovnání dvou v současnosti platných doporučení pro diagnostiku a léčbu PE ukazuje, že riziková stratifikace a z toho vyplývající případný výběr léčby se v obou doporučeních v některých aspektech liší. Na základě našich údajů se zdá, že synkopa u pacientů bez přetrvávajících projevů hemodynamické nestability nemusí být známkou zvýšeného rizika a pacienty s prodělanou synkopou a následným klinickým obrazem submasivní PE tedy nepovažujeme a priori za kandidáty trombolytické léčby. Obdobně vystává otázka, zda nemocní s izolovaným zvýšením kardiomarkerů bez přítomnosti dysfunkce PK jsou dostatečně rizikovou podskupinou opodstatňující rizikovou agresivní léčbu; a pokud ano, tak od jaké „cut-off“ hodnoty pro jednotlivé kardiomarkery, a zda vlastně lze u akutní PE takovou „cut-off“ hodnotu zodpovědně stanovit. Naše zjištění potvrzuje naléhavou potřebu dalších analýz a prospektivních srovnání, aby nedocházelo ani k podcenění, ani k přecenění individuálního rizika nemocných s tímto onemocněním.

## Literatura

1. Kucher N, Goldhaber SZ. Risk stratification of acute pulmonary embolism. *Sem Thromb Hemost* 2006;32:838–47.
2. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, et al. Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism-3 Trial Investigators. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002;347:1143–50.
3. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G, et al. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007;116:427–33.
4. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J* 2008;29:1569–77.
5. Widimský J, Malý J, Eliáš P, et al. Doporučení diagnostiky, léčby a prevence plicní embolie. Verze 2007. Doporučení České kardiologické společnosti. *Vnitř Lék* 2008;54 (Suppl 1):1525–1572.
6. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, 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). *Eur Heart J* 2008;29:2276–315.
7. Widimský J, Malý J. Doporučení pro diagnostiku a léčbu plicní embolie. Verze 2001. *Cor Vasa* 2001;43:K158–K184.
8. Torbicki A, van Beek EJ, Charbonnier B, et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000;21:1301–36.
9. Lualdi JC, Goldhaber SZ. Right ventricular dysfunction after acute pulmonary embolism: pathophysiologic factors, detection, and therapeutic implications. *Am Heart J* 1995;130:1276–82.
10. 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.
11. 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.

12. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Golhaber SZ. Massive Pulmonary Embolism. *Circulation* 2006;113:577–82.
13. Scridon T, Scridon C, Skali H, et al. Prognostic significance of troponin elevation and right ventricular enlargement in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2005;96:303–5.
14. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2003;123:1947–52.
15. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *Circulation* 1997;96:882–8.
16. Kautzner J a výbor Pracovní skupiny pro arytmiie a kardiostimulaci při České kardiologické společnosti. *Synkopa-Diagnostika a léčba. Cor Vasa Supplementum* 2007;49(11):63–73.
17. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, et al. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch Intern Med* 2005;165:1777–81.
18. Douketis JD, Leeuwenkamp O, Grobarr P, et al. The incidence and prognostic significance of elevated cardiac troponins in patients with submassive pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2005;3:508–13.
19. Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, et al. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;107:1576–8.
20. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:425–30.

---

*Došlo do redakce 21. 5. 2009.*

*Přijato k otištění 17. 10. 2009*