

Závažná plicní embolie

Jan Bělohávek, Vladimír Dytrych, Aleš Král, Ondřej Šmíd, Aleš Linhart

II. interní klinika kardiologie a angiologie,
Komplexní kardiovaskulární centrum VFN a 1. LF UK, Praha

Plicní embolie je relativně často se vyskytující onemocnění s nezanedbatelnou mortalitou, neprávem podceňované, které je ale při včasné diagnóze dobře léčitelné, a je-li adekvátní léčba zahájena včas, bývá dobře účinná. Závažnost plicní embolie je určena především jejím hemodynamickým dopadem na funkci pravé komory, a tedy zachováním dostatečného dopředného výdeje a orgánových funkcí. Nicméně, samotná „závažnost“ tohoto onemocnění může být ovlivněna i potenciálem k rozvoji dalších komplikací, jako je recidiva embolie, embolizace trombů do plicního nebo systémové řečiště, rozvoj respirační insuficience a výskyt závažných komplikací použité léčby, především krvácivých.

Klíčová slova: plicní embolie, trombolýza, stratifikace rizika, hemodynamika.

Severe pulmonary embolism

Pulmonary embolism is a relatively common condition with considerable mortality, however, well manageable when diagnosed early. Early adequate treatment is usually effective, when initiated without delay. The severity of pulmonary embolism is primarily determined by its haemodynamic impact on right ventricular function and preservation of adequate forward cardiac output and organ functions. However, the severity of this condition may also be affected by the potential development of other complications, such as recurrence of embolism, embolization of free-floating thrombi to the pulmonary or systemic vascular beds, development of respiratory insufficiency and the occurrence of treatment-related complications, particularly bleeding.

Key words: pulmonary embolism, thrombolysis, risk stratification, haemodynamics.

Interv Akut Kardiol 2011; 10(Suppl. A): 6–13

Motto: „Je uspokojující léčit verifikovanou plicní embolií, pokud léčba funguje ...“ (1).

Úvod

Vyjděme z předpokladu, že akutní infarkt myokardu s ST elevacemi (STEMI) je závažné onemocnění. Zavedení primární perkutánní koronární intervence (PCI) snížilo hospitalizační mortalitu STEMI v registrech na 5–10 % a v randomizovaných studiích na 3–7 %. V kombinaci s optimální doprovodnou farmakologickou léčbou a důslednou sekundární prevencí je udávána jednoměsíční mortalita konsekutivních (neselektovaných) pacientů léčených primární PCI zhruba 6–9 % (2). V současné době, kdy je velmi dobře dostupná síť katetizačních pracovišť v řadě zemí, je tak každý pacient s podezřením nebo s potvrzeným STEMI urgentně odeslán do kardiocentra s 24hodinovou/7denní dostupností katetizačního výkonu provedeného speciálně k tomu vyškoleným týmem. V této souvislosti je zajímavé srovnání s mortalitou akutní plicní embolie, kdy pacienti prezentující se masivní embolií mají odhadovanou mortalitu 30–65 % a pacienti se submasivní 5–25 %. Tedy minimálně srovnatelnou, ale spíše podstatně vyšší než nemocní se STEMI (tabulka 1). Navíc pacienti s plicní embolií se relativně často prezentují

právě závažnými stavy, jako je akutní srdeční zástava, šok, hypotenze a známky dysfunkce pravé komory, a to celkově ve více jak 50 % případů (tabulka 2). Přesto, žádná podobná organizace péče ani centralizace nemocných s plicní embolií není zavedena. V analýze registru akutní plicní embolie (APE), viz obrázek 1, tj. pacientů s verifikovanou akutní a subakutní plicní em-

bolií v letech 2003–2009 s ohledem na výskyt jednotlivých forem APE při přijetí na pracoviště autorů tohoto článku patřilo celkově 20 % pacientů do skupiny masivní plicní embolie, 47 % submasivní, zbylých 33 % byly malé embolie. Celkově jsme tedy z hemodynamického hlediska zaznamenali v 67 % případů závažné plicní embolie (177 z celkového počtu 266 nemocných).

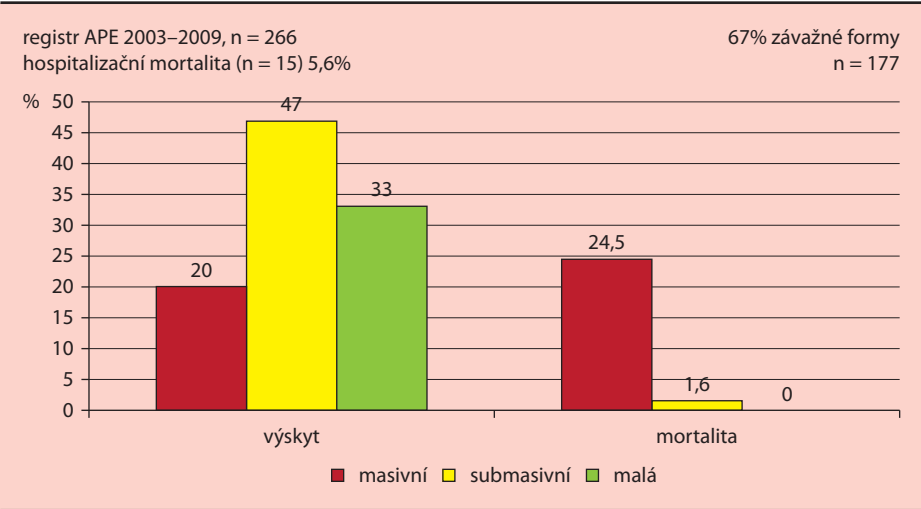
Tabulka 1. Mortalita jednotlivých forem plicní embolie. Upraveno podle (3–6)

Klinický projev akutní plicní embolie	Mortalita
Neselektovaná populace ICOPER	11,4 % ve 2 týdnech, 17,4 % ve 3 měsících
Masivní plicní embolie	
■ celkově	18–65 %
■ léčená	cca 20 %
■ s kardiogenním šokem	25–30 %
■ s resuscitací	65 %
Submasivní plicní embolie	5–25 %
Plicní embolie s volnými tromby v pravostranných oddílech	až 27 %
Malá plicní embolie	do 1 %

Tabulka 2. Výskyt jednotlivých klinických obrazů akutní plicní embolie, upraveno podle (7)

Klinický obraz	Výskyt
Akutní srdeční zástava nebo šok	13 %
Hypotenze bez známek šoku	9 %
Hemodynamická stabilita, ale známky dysfunkce pravé komory na echokardiografii	31 %
Hemodynamická stabilita, bez známek dysfunkce na echokardiografii	47 %

Obrázek 1. Analýza registru akutní plicní embolie (APE), tj. pacientů s verifikovanou akutní a subakutní plicní embolií, v letech 2003–2009 s ohledem na výskyt jednotlivých forem APE při přijetí na pracoviště autorů



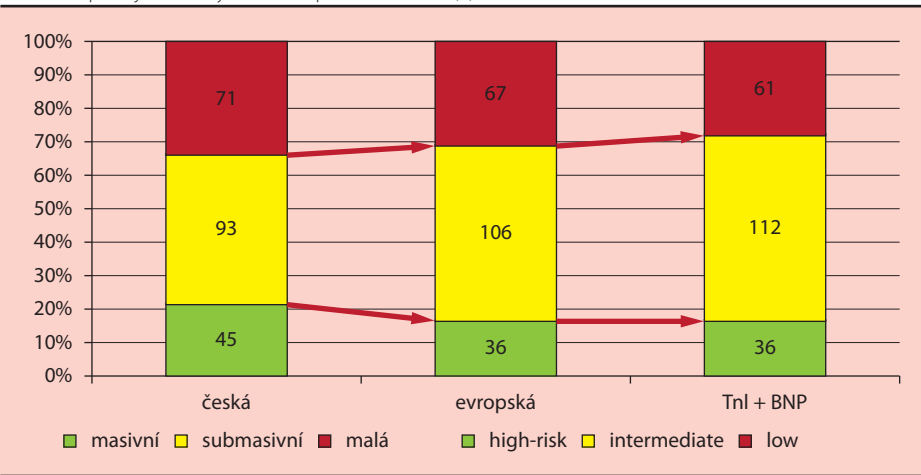
Tabulka 3. Závažná plicní embolie, nehemodynamické aspekty

Pozdě diagnostikovaná	Chyba pacienta Chyba lékaře
U rizikového pacienta	„Snížená kardiovaskulární rezerva“ ■ chronická orgánová dysfunkce ■ stav po plicní embolii ■ chronická plicní hypertenze Pacient rizikový k léčbě ■ věkem ■ pohlavím (ženy) ■ přítomnou koagulopatií
S komplikacemi léčby	Neúčinná léčba Krvácení Uvolnění mobilního trombu Komplikace přístrojové léčby

Tabulka 4. Klasifikace jednotlivých forem akutní plicní embolie podle českých a evropských doporučení pro diagnostiku a léčbu plicní embolie (PE) (3, 4)

Doporučení České kardiologické společnosti	Doporučení Evropské kardiologické společnosti
Masivní plicní embolie	High-risk plicní embolie (PE s vysokým rizikem)
Submasivní plicní embolie	Intermediate-risk plicní embolie (PE se středním rizikem)
Malá plicní embolie	Low-risk plicní embolie (PE s nízkým rizikem)

Obrázek 2. Dopad rozdílů v klasifikaci akutní plicní embolie podle českých a evropských doporučení na zastoupení jednotlivých forem plicní embolie (8)

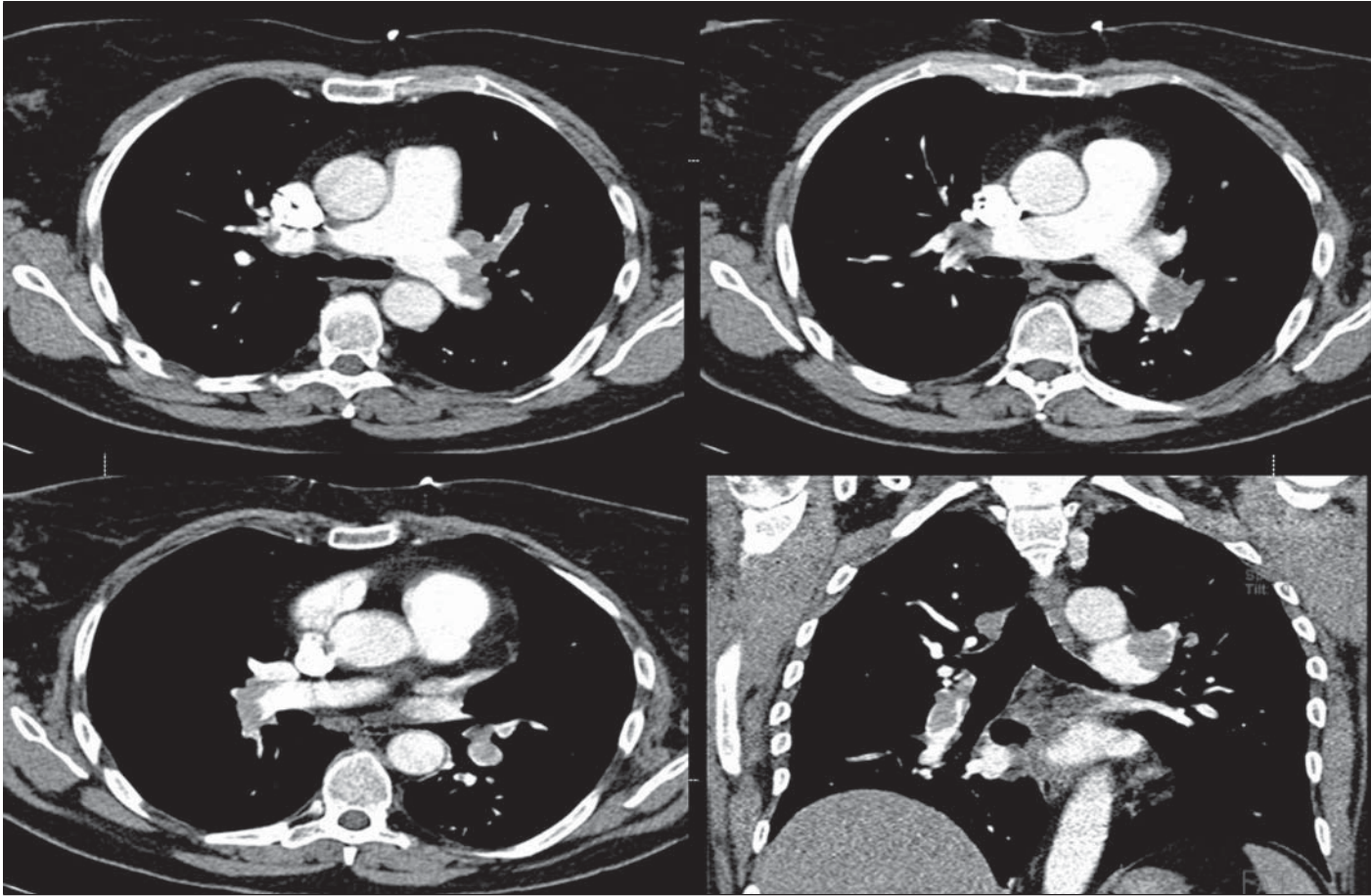


Hospitalizační mortalita činila u našich pacientů celkově 5,6%, respektive 24,5% v případě masivní embolie a 1,6% v případě submasivní. Je třeba doplnit, že se jednalo o relativně rizikovou populaci, kdy ve 14 případech byli pacienti resuscitováni, u 25 jsme diagnostikovali mobilní tromby v pravostranných oddílech, u 4 došlo k embolizaci do systémového oběhu při patentním foramen ovale, 97 nemocných celkem bylo trombolyzováno, z toho v 7 případech byla podána rescue trombolýza, 6 nemocných bylo léčeno katetrizačně a 4 pacienti podstoupili chirurgickou embolektomii (dosud nepublikovaná data). Není tedy nejmenších pochyb o závažnosti diagnózy PE, přestože v uvedeném souboru je patrný rozdíl ve výskytu jednotlivých forem APE oproti jiným souborům (7), což je ovlivněno především selekcí pacientů referovaných do našeho kardiocentra.

Definice závažné plicní embolie

Závažnou plicní embolií (PE) ve smyslu českých doporučení pro diagnostiku a léčbu plicní embolie chápeme především embolií masivní a submasivní, tj. embolií s hemodynamicky závažným dopadem (5). Stejně tak lze ale považovat za závažné i stavy, kdy je PE diagnostikována pozdě, ať již z důvodu podcenění stavu pacientem nebo lékařem, nebo v případě, kdy postihne pacienta se „sníženou kardiovaskulární rezervou“, tedy v situaci, kdy má nemocný přítomnu chronickou orgánovou dysfunkci, nebo již PE v minulosti prodělal, nebo dokonce trpí chronickou plicní hypertenzí. Rizikové jsou i nemocní vyššího věku, s přítomnou koagulopatií a těhotné. Za závažné stavy je nutné považovat i rozvoj komplikací způsobených použitou léčbou, tj. v případě její neúčinnosti, v případě rozvoje krvácení nebo zhoršení stavu při uvolnění mobilního trombu a jeho embolizaci do plicního řečiště. PE s přítomnými mobilními tromby v pravostranných oddílech tak jsou a priori závažné, stejně jako PE s patentním foramen ovale. Přehledně viz tabulka 3. Svůj význam v pohledu na závažnost PE hraje i použitý klasifikační systém, tj. zda používáme klasifikaci dle českých nebo evropských doporučení (tabulka 4). Jak jsme ukázali v analýze našeho souboru konsektivních nemocných s verifikovanou akutní a subakutní PE (8), tak dopad rozdílů v klasifikaci akutní plicní embolie podle českých a evropských doporučení na zastoupení jednotlivých forem plicní embolie není zanedbatelný (obrázek 2). Je zobrazeno procentuální zastoupení jednotlivých forem akutní plicní embolie podle českých doporučení a po reklasifikaci dle evrop-

Obrázek 3. Nemocná s morfologicky rozsáhlou plicní embolií, klinicky malou. Z archivu Radiodiagnostické kliniky VFN a 1. LF UK v Praze se svolením



Tabulka 5. Stratifikace rizika akutní plicní embolie (APE) podle přítomnosti symptomatické dysfunkce pravé komory a podle morfologického rozsahu

Symptomatická dysfunkce PK	
zástava oběhu	masivní/high risk APE
kardiogenní šok	
hypotenze	
synkopa ???	
Asymptomatická dysfunkce/přetížení PK + biomarkery	
identifikuje rizikové pacienty	submasivní/intermediate risk APE
identifikuje pacienty vhodné k rizikové léčbě ???	
Normální funkce PK/negativní biomarkery	
identifikuje nerizikové pacienty	malá/low risk APE
Rozsah PE	
absolutní (CT, V/P sken)	
relativní – malý rozsah u „snížené KV rezervy“	
PK – pravá komora, KV – kardiovaskulární, CT – počítačová tomografie, V/P – ventilačně perfuzní	

Tabulka 6. Trvající „kontroverze“ trombolytické léčby u submasivní plicní embolie

Je jisté, že dysfunkce PK zhoršuje prognózu
Je jisté, že normální funkce PK má dobrou prognózu
Není jisté, že TL u submasivní PE zlepší přežívání
Je jisté, že TL u submasivní PE zabrání nutnosti zintenzivnit léčbu

ských doporučení (3, 4). Rozdíl v počtu pacientů v jednotlivých podskupinách činil u masivní embolie 9, u submasivní 13 a u malé 4. Při zahrnutí kardiomarkerů (troponin I a BNP) jsou rozdíly

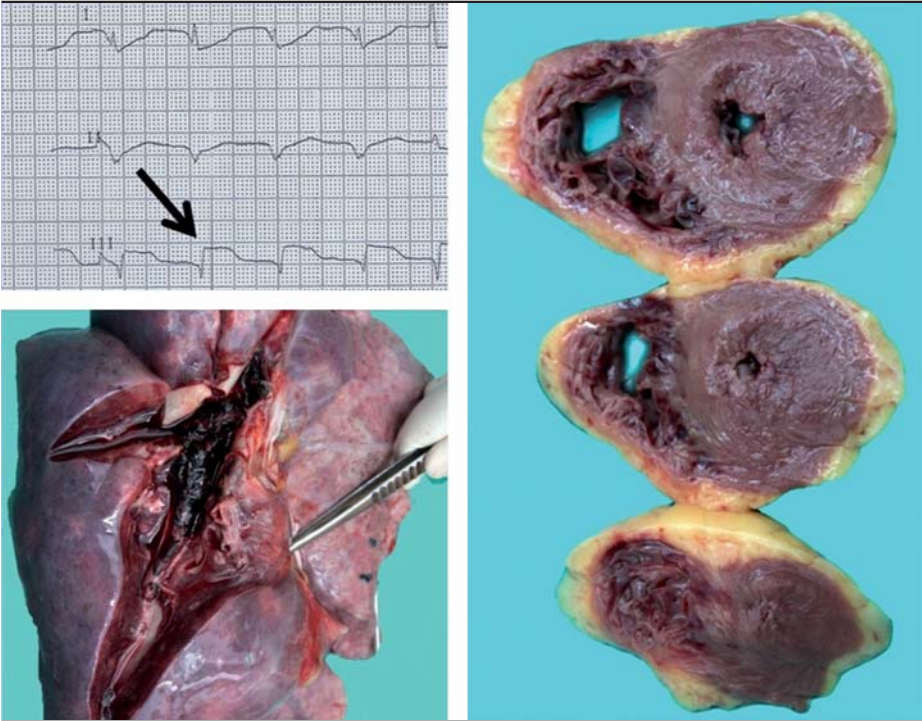
ještě výraznější, tj. 19 a 10 pacientů v případech submasivní a malé PE, viz. poslední sloupec vpravo. S ohledem na výběr příslušné léčby při zařazení do daných skupin jsou rozdíly v počtech

nemocných přinejmenším zajímavé a dokladují jak záludnost klasifikačních systémů, tak heterogenitu pacientů v jednotlivých skupinách. Podrobněji jsou všechny aspekty rozdílů diskutovány v uvedené publikaci a doprovodném editoriu profesora Widimského (9).

Stratifikace rizika plicní embolie

Jak již bylo zmíněno, zásadní vliv na prognózu pacientů s PE má hemodynamický dopad plicní embolie. Z tohoto hlediska tak lze dělit pacienty s PE na nemocné se symptomatickou dysfunkcí pravé komory (PK), tedy pacienty odpovídající skupině masivní/high risk plicní embolie, nebo na pacienty s asymptomatickou dysfunkcí, resp. přetížením PK, tedy nemocné se submasivní/intermediate risk PE a nakonec pacienty s normální funkcí PK, tedy s malou/low risk PE. Svoji roli ale samozřejmě z podstaty problematiky hraje i anatomický rozsah plicní embolie, určený morfologickou vyšetřovací metodou (nejčastěji CT angiografií nebo ventilačně-perfuzním skenem), a to jak v absolutním smyslu, tedy „masou“ přítomných trombů, tak v relativním smyslu, tj. morfologicky malá plicní embolie u pacienta se sníženou kardiovaskulární rezervou (tabulka 5). Je důležité zmínit ne zcela definitivně určený význam synkopy jako

Obrázek 4. Masivní plicní embolie u mladé 35leté ženy, která se prezentovala srdeční zástavou s asystolií. Nemocná byla přivezena záchranou službou za kontinuální resuscitace, po přechodném obnovení elektrické aktivity byly patrné elevace ST segmentu ve svodu III (viz. panel vlevo nahoře). Nemocná byla převzata přímo na katetizační sál, napojena na mimotělní membránovou oxygenaci (veno-arteriální ECMO) a diagnóza PE byla potvrzena plicní angiografií s nálezem prakticky úplné obstrukce plicního řečiště. Přes podání trombolytické léčby a mechanickou fragmentaci trombů se nepodařilo obnovit dostatečný průtok přes plicní řečiště. Na dolním panelu vlevo je patrný makroskopický pitevní nález plicního řečiště vyplněného čerstvými tromby, vpravo řez myokardem ukazující masivní prokrvácení stěny pravé komory, coby obrazu kritického pravostranného přetížení, což imitovalo zmíněný nález na EKG. Během resuscitace byla provedena i selektivní koronarografie, která obstrukci věnčitých tepen vyloučila. Foto z archivu Ústavu patologie VFN a 1. LF UK se svolením



Tabulka 7. Výskyt a význam respirační insuficience u pacientů s akutní a subakutní plicní embolií, analýza registru konsekutivních nemocných hospitalizovaných na pracovišti autorů. Komentář v textu

Parametr	UPV	bez UPV	P
Dilatace PK (%)	94	38,3	< 0,0001
Snížené TAPSE (%)	94	31,6	< 0,0001
D-shape LK (%)	100	38	< 0,0001
Elevace PGmax (%)	81	60	0,002
PK A4C (mm)	48,5 ± 8,2	38,4 ± 8,2	< 0,0001
TAPSE (mm)	10,9 ± 3,3	19,8 ± 5,5	< 0,0001
PGmax (mm Hg)	49,8 ± 14,5	37,3 ± 14,8	< 0,0001
Kreatinin (μmol/l)	128 ± 60,6	92,6 ± 33,7	< 0,0001
ALT (μkat/l)	2,7 ± 4,05	0,68 ± 0,56	< 0,0001
AST (μkat/l)	3,06 ± 4,17	0,64 ± 0,46	< 0,0001
Tnl (μg/l)	0,24 ± 0,26	0,23 ± 0,59	0,832
BNP (ng/l)	611,4 ± 756	415,2 ± 625,4	0,14
Masivní PE (%)	80,8	13,1	< 0,001
Vasopresory (%)	75,9	2,5	< 0,0001
KPCR (%)	42,3	0,8	< 0,001
Trombolýza (%)	80,8	31,3	< 0,0001
Mortalita (%)	38,5	1,7	< 0,0001

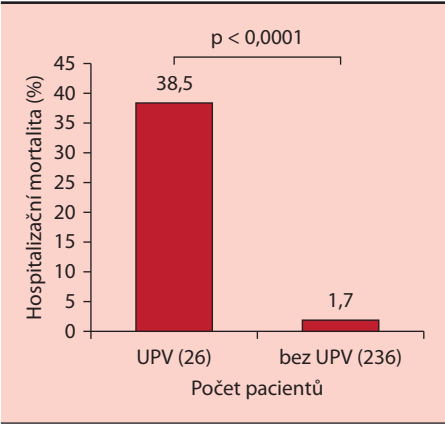
známky masivní plicní embolie, zvláště pokud není synkopa následována trvalou hemodynamickou nestabilitou (8, 9). Dále pak důležitý fakt, že přítomnost asymptomatické dysfunkce PK

u submasivní embolie sice dobře identifikuje rizikové nemocné s předpokládanou vyšší mortalitou, ale dosud máme jen málo důkazů, že zároveň identifikuje nemocné vhodné k podání

Tabulka 8. Výběr léčby u pacienta s plicní embolií

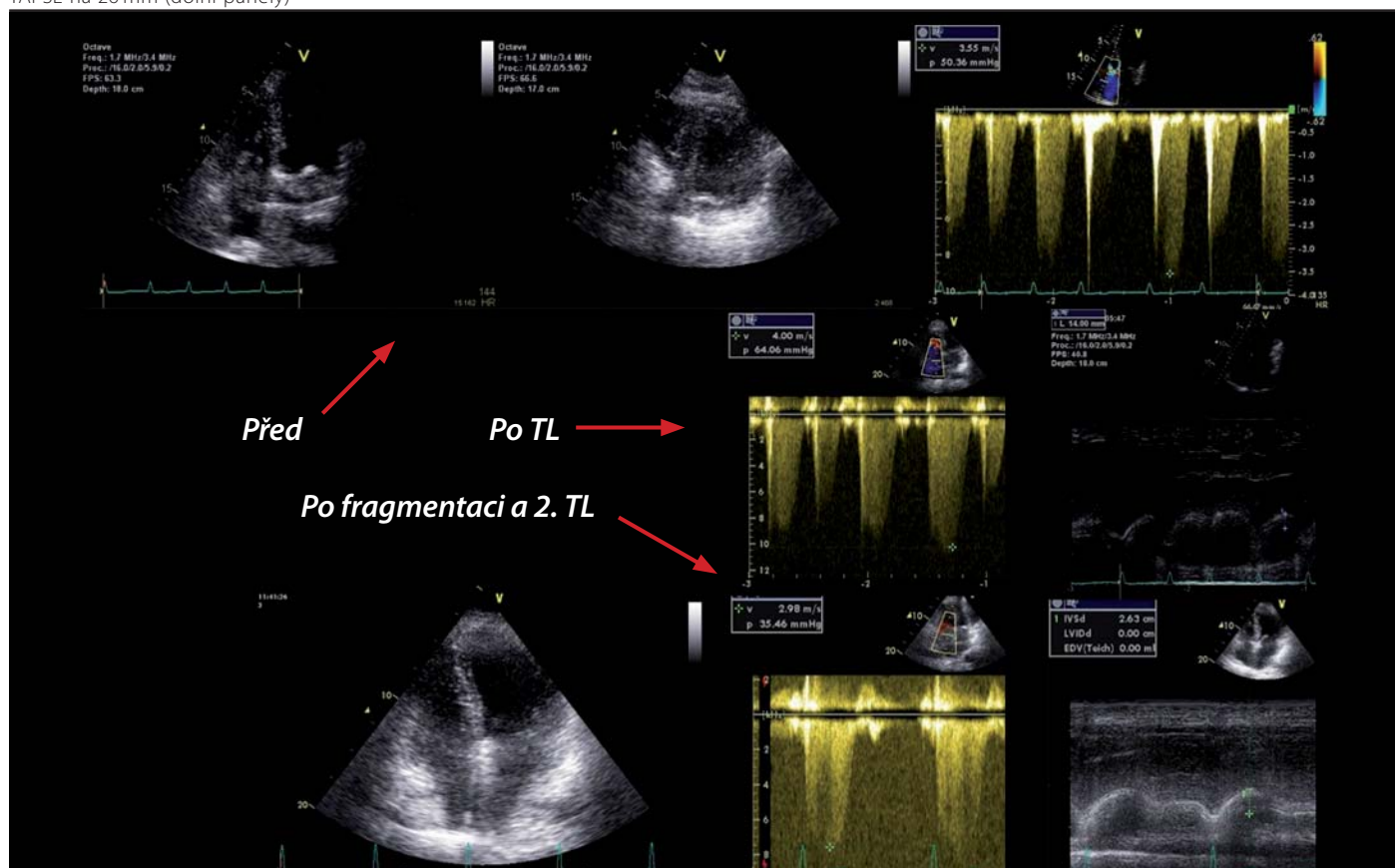
Na základě stratifikace rizika
riziko pacienta
■ tíže plicní embolie a vliv na orgánové funkce
■ respirační insuficience
■ renální insuficience
■ akutní hypoxická hepatitis
■ věk
■ přidružená onemocnění
riziko léčby
■ krvácení
■ komplikace přístrojové léčby
■ ventilátorová pneumonie, barotrauma ...
■ vysoce invazivní podpory oběhu a jejich komplikace
■ chirurgická embolektomie ...
predikce vývoje stavu
■ uvolnění mobilního trombu ...
Dostupnost léčby

Obrázek 5. Výskyt a význam respirační insuficience u pacientů s akutní a subakutní plicní embolií, analýza registru konsekutivních nemocných hospitalizovaných na pracovišti autorů. Komentář v textu



rizikové, tj. trombolytické léčby. Dosud jediná prospektivní randomizovaná studie MAPET-3 (10) řešila přímo tuto otázku, ale spíše nastínila kontroverze, než by na ni jednoznačně odpověděla (tabulka 6). Ukázala totiž, že trombolytická léčba snižuje pouze riziko tzv. „eskalace“ léčby. To je ale důležitý výsledek! Považujeme-li za uvedenou eskalaci léčby stavy jako nutnost emergentního podání trombolytické léčby při zhoršení (cross-over ve studii MAPET-3), nutnost chirurgické nebo katetizační embolektomie/fragmentace, potřebu katecholaminové podpory, endotracheální intubace, resuscitace, nutnost zahájení orgánové podpory při rozvoji např. respirační nebo renální insuficience, pak je zabránění této „eskalaci“ zjevně přínosné a není pochyb o vhodnosti podání léčby, která všem uvedeným komplikacím předchází.

Obrázek 6. Typický pacient se závažnou plicní embolií: vstupně je přítomen mobilní trombus v pravé síni prolabující do PK (stín v pravostranných oddílech na panelu vlevo nahoře) a typický D-shape levé komory (střední panel nahoře). Gradient na trikuspidální regurgitaci byl před podáním trombolýzy (TL) přes 50 mm Hg. Po podání TL došlo ke zhoršení stavu, vzestupu gradientu dokonce na 64 mm Hg a rozvoji systolické dysfunkce pravé komory dle TAPSE (tricuspid anular plane systolic excursion) na 14 mm (panely ve středu obrázku vpravo). Pacient byl indikován k provedení katetrizační fragmentace, během které byla podána druhá dávka rescue TL, finálně došlo ke stabilizaci, normalizaci funkce pravé komory, poklesu gradientu na 35 mm Hg a zlepšení TAPSE na 26 mm (dolní panely)



Korelace hemodynamiky a rozsahu plicní embolie

U akutní plicní embolie je zcela zásadní odlišovat správně morfologický rozsah PE podle diagnostické CT angiografie nebo ventilačně perfuzního skenu, vyjimečně již dle plicní angiografie, s klinickým projevem a odpovídající klinickou diagnózou. I rozsáhlá PE, kdy jsou morfologicky/rentgenologicky popsány velké tromboemboly, např. ve kmeni plicnice či v jejích hlavních větvích a nález je tak popsán mnohdy jako „masivní“ plicní embolie (odvozeno od slova „masa“, tedy „velké množství“), se může klinicky (rozuměj hemodynamicky) projevit jen jako embolie malá, nebo submasivní. Rozsáhlá/velká embolie na základě morfologické metody neznamená automaticky embolii masivní hemodynamicky a naopak (obrázek 3). Pomocnou, bohužel ne rozhodující roli hrají v hodnocení hemodynamické závažnosti plicní embolie i biochemické kardiomarkery srdečního poškození (troponiny) a přetížení (natriuretické faktory) (11–13). Podle více prací existuje při zvýšení hodnot kardiomarkerů a přítomnosti dysfunkce PK korelace s horší prognózou. Problémem je ale cut-off hodnota jednotlivých markerů, kterou

lze považovat již za určující a dynamika jejich uvolnění, která u PE není jasně stanovena. Ne zcela jasný je také význam izolovaného zvýšení kardiomarkerů u pacientů bez známek dysfunkce PK (9). V každém případě je účelné kardiomarkery u plicní embolie určovat a monitorovat jako pomocné faktory v rozhodování o agresivitě léčby. Ve vyjimečných případech může plicní embolie imitovat až obraz akutního infarktu myokardu (obrázek 4).

Terapeutický přístup

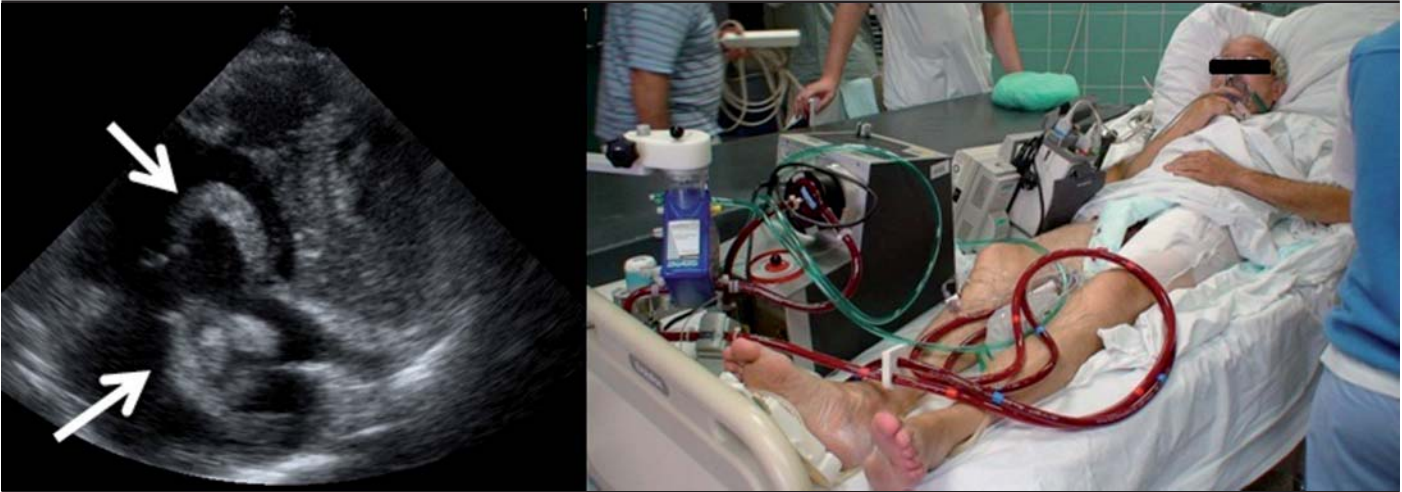
Výběr léčby pro pacienta s podezřením, respektive s verifikovanou plicní embolií se opírá především o stratifikaci rizika konkrétního pacienta a jeho stavu a o dostupnost příslušné léčby (tabulka 8). Riziko pacienta je určeno tíží, tedy hemodynamickým dopadem PE a jejím vlivem na orgánové funkce. Myšleno jak v aktuální chvíli při stanovení diagnózy, kdy se orientujeme v dané situaci, tak i v dynamickém smyslu dalšího průběhu onemocnění a reakce na zavedenou léčbu. Z orgánových funkcí sledujeme především výskyt a rozvoj respirační a renální insuficience, který odpovídá jednak rozsahu embolie (stupeň ventilačně perfuzního

nepoměru), jednak vlivu na dopředný srdeční výdej a potenciální rozvoj syndromu sníženého minutového výdeje, tzv. LCO (low cardiac output). Na tabulce 7 a na obrázku 5 je zobrazeno srovnání pacientů s respirační insuficíencí, kteří vyžadovali umělou plicní ventilaci (UPV), jak invazivní, tak neinvazivní a pacientů bez UPV. Je patrné, že nemocní s nutností UPV mají podstatně rizikovější profil, a to jak ve smyslu horšího echokardiografického nálezu, horších orgánových funkcí, významnějších terapeutických intervencí, tak mortality (38 vs. 1,7%, $p < 0,0001$), ale vstupními hodnotami kardiomarkerů se paradoxně neliší. Rozvoj orgánových komplikací v čase je právě odrazem nutnosti zmíněné „eskalace“ léčby a pomůže v rozhodování o přistoupení k agresivnějším terapeutickým postupům (obrázek 6).

Jak tedy vybrat správně pacienta vhodného k trombolytické léčbě?

Při vědomí, že základem léčby je dobře účinná antikoagulace, v iniciační fázi zejména u hemodynamicky nestabilních pacientů podaná vždy intravenózně, je někdy přistoupení k trombolytické léčbě obtížné a rozhodovací

Obrázek 7. Příklad hemodynamického kolapsu při podání trombolytické léčby pacientovi s recidivou rozsáhlé plicní embolie s velkým mobilním trombem v pravostranných oddílech (viz. panel vlevo, trombus označen šipkami). Jednalo se o 51letého muže již po plicní endarterektomii pro chronickou tromboembolickou plicní hypertenzi, který byl přijat s recidivou plicní embolie při špatně vedené antikoagulační léčbě. S ohledem na rizikovost situace byl aktivován ECMO tým, bed-side připraven ECMO přístroj, nakanylovány invazivní vstupy (4F zavaděče do femorální tepny i žíly) a podána trombolytická léčba. Po 35 minutách od zahájení standardního protokolu systémové trombolýzy došlo ke kritickému zhoršení, těžké hypotenzi, bradykardii a klidové dušnosti, trombus z pravostranných oddílů vymizel. Během i.v. aplikace opakovaných bolusových dávek vazopresorů byl nemocný urgentně napojen na V-A ECMO, tímto ustabilizován bez nutnosti intubace (viz. panel vpravo), byla dokončena trombolýza, následně byla angiograficky potvrzena obstrukce kmene pravé větve plicnice a druhý den pacient podstoupil chirurgickou embolektomii. Pooperačně bylo ještě 5 dní V-A ECMO ponecháno pro selhání pravé komory. Další průběh byl příznivý, pacient dlouhodobě přežívá



proces je ovlivněn řadou již výše zmíněných faktorů. Indikace k podání trombolýzy jsou dobře definovány v obou v současnosti dostupných doporučeních, jak České, tak Evropské kardiologické společnosti (3, 4). Nicméně, z praktického hlediska je k trombolytické léčbě vhodný především pacient s hemodynamickou nestabilitou, tedy pacient odpovídající skupině masivních plicních embolií, zde rozhodování až tak složité není. Dále je vhodný k trombolýze pacient se známkami pravostranného přetížení, který nereaguje zlepšením na zavedenou konzervativní (antikoagulační) léčbu, který se postupně horší ve smyslu rozvoje syndromu nízkého minutového výdeje (definovaného např. poklesem diurézy, poklesem saturace ve smíšené žilní krvi), nebo s rozvojem respirační insuficience. V takovýchto případech submasivních plicních embolií, které nejsou apriori indikovány k podání trombolýzy (protože dosud nebylo prokázáno, že by tento přístup mortalitu zlepšoval), většinou postupujeme tak, že pacienta pečlivě monitorujeme a pokud nedojde např. v řádu několika hodin ke zlepšení stavu, nebo se naopak objevují známky výše uvedených komplikací, teprve poté přistupujeme k podání trombolýzy. V takovýchto případech ale vždy vyžadujeme jednoznačnou (CT angio) verifikaci přítomnosti trombů v plicnici a zásadně dodržujeme i relativní kontraindikace trombolýzy. Naopak, u pacientů s masivní plicní embolií v kritických situacích kontraindikace trombolýzy spíše relativizujeme. Vyjímkou v tomto přístupu k trombolýze jsou nemocní s mobilními tromby v pravostranných

Tabulka 9. Přehled rizika krvácení u pacientů s plicní embolií. Upraveno podle (16–18)

Fatálního	2,2 %
Intrakraniálního	0,5–2,1 %
Velkého (pokles Hb o 20g/l, nutnost 2 transfuzních jednotek, retroperitoneální krvácení s nutností revize)	9–22 % (trombolyzovaných)
Malého	10 % (netrombolyzovaní)–22,7 % (trombolyzovaní)

Tabulka 10. Výskyt krvácení v registru akutní plicní embolie (209 konsekutivních nemocných s verifikovanou APE), srovnání trombolyzovaných vs. netrombolyzovaných nemocných. Z 8 nemocných s velkým krvácením po trombolytické léčbě bylo 5 po kardiopulmonální resuscitaci, 3 zemřeli během hospitalizace, ostatní byli propuštěni

Typ krvácení podle TIMI klasifikace	Trombolyzovaní n = 80	Netrombolyzovaní n = 129	Rozdíl
velké	8 (10 %)	2 (1,6 %)	p = 0,01
fatální	2 (2,5 %)	0 (0 %)	
CNS	1 (1,3 %)	2 (1,6 %)	
střední	5 (6 %)	3 (2,3 %)	NS
malé	14 (18 %)	5 (3,9 %)	p = 0,001

srdečních oddílech. Oba doporučené postupy (3, 4) v zásadě podporují trombolytickou léčbu. Autorům tohoto článku ale není známa žádná randomizovaná studie, která by tuto otázku řešila a dále není jasné, v jakém procentu případů při podání trombolýzy pacientovi s přítomnými mobilními tromby dojde k uvolnění tohoto trombu do plicnice s následným zhoršením stavu. Podle práce Ferrariho (14) analyzující 18 pacientů s mobilními tromby z celkového počtu 343 nemocných s PE je trombolýza ve většině případů bezpečná, s tím, že 50 % trombů vymizelo během 2 hodin po ukončení trombolýzy, dalších 25 % do dalších 24 hodin a zbylé tromby vymizely ještě později, nebo byl pacient operován. Naše zkušenosti s 25 nemocnými z uve-

deného registru konsekutivních pacientů s PE jsou podobné, v naprosté většině případů dojde po podání trombolýzy k „rozvolnění“ trombu a hemodynamický stav pacienta selepší, nebo nezmění. Nicméně ve 3 případech, tj. v cca 10 % ale došlo ke zhoršení situace: jednou k fatální zástavě, jednou k hemodynamickému kolapsu, který byl vyřešen urgentním napojením na mechanickou srdeční podporu V-A ECMO (veno-arteriální extrakorporální membránová oxygenace) (obrázek 7) a v jednom případě bylo přistoupeno k rescue trombolýze a katetrizačnímu ošetření (případ zobrazený na obrázku 6). Toto riziko hemodynamické kompromitace otevírá otázku, zda by nemocní, u kterých lze takovéto zhoršení očekávat (přestože literární data, která by naše

Tabulka 11. Výskyt krvácení v registru akutní plicní embolie (209 konsekutivních nemocných s verifikovanou APE), srovnání pacientů se submasivní plicní embolií, kteří byli a nebyli trombolyzováni. Celkově velmi nízký výskyt krvácivých komplikací odpovídající respektování kontraindikací trombolytické léčby. Rozdíl je významný jen ve skupině malých krvácení, nejčastěji se jednalo o nevýznamná krvácení typu hematomů po vpíších

Typ krvácení podle TIMI klasifikace	Submasivní PE		Rozdíl
	Trombolyzovaní n = 40	Netrombolyzovaní n = 53	
velké	1 (2,5 %)	2 (3,5 %)	NS
fatální	0	0	
CNS	0	0	
střední	1 (2,5 %)	2 (3,8 %)	NS
malé	8 (19 %)	2 (3,8 %)	p = 0,02

Tabulka 12. Osud pacientů po neúspěšné trombolýze pro masivní plicní embolii, upraveno podle (19)

40 pac. ze 488 trombolyzovaných	Chir. embolektomie	Re-trombolýza
Příznivý osud	79%	31% (p = 0,004)
Rekurentní PE	0%	35% (p = 0,015)
Úmrtí	1(2,5%)	10 (25%) p = 0,07

Obrázek 8. Velké krvácení u nemocného resuscitovaného pro masivní plicní embolii s nutností chirurgické revize. Jednalo se o poškození drobné podkožní tepénky při kanylaci vnitřní jugulární žíly. Kanylace byla prováděna během resuscitace, kdy pacient neměl zajištěn žilní vstup. Následně byl trombolyzován. Osud pacienta byl příznivý



zkušenosti potvrdila, nám nejsou známa), neměli být v případě relativně stabilního stavu nejprve transportováni do centra, které je schopno k takovému vysoce invazivním metodám přistoupit a teprve tam být trombolyzováni. Tým se totiž na zmiňované hemodynamické zhroucení může připravit, například kanylací invazivních vstupů, svoláním členů ECMO týmu a přípravou bed-side ECMO přístroje. V případě opravdového kolapsu je pak již napojení na perkutánní mimotělní oběh otázkou cca 10–15 minut, což i pacientovi se srdeční zástavou dává šanci na přežití.

Komplikace léčby

Podobně jako u akutních koronárních syndromů (15) hrají krvácivé komplikace u paci-

entů s PE zcela zásadní roli a podílí se na jejich morbiditě a mortalitě. Fatální krvácení se u PE dle různých zdrojů vyskytuje v cca 2 % případů, intrakraniální krvácení v 0,5 až 2,1 % a velké i malé krvácení u trombolyzovaných až do více jak 20 % (tabulka 9) (16–18). My jsme v našem registru zaznamenali při srovnání trombolyzovaných vs. netrombolyzovaných nemocných podobný výskyt krvácení (tabulka 10), se statisticky vyšším výskytem velkého krvácení u trombolyzované, ale vysoce rizikové podskupiny. Naopak při analýze pacientů trombolyzovaných vs. netrombolyzovaných se submasivní plicní embolií jsme zaznamenali velmi nízký výskyt závažných forem krvácení, což přičítáme respektování i relativních kontraindikací trombolytické léčby (tabulka 11). V každém případě je jakékoli závažné krváče-

ní zdrojem potenciálně velmi nepříjemných komplikací (obrázek 8), a proto je nezbytné se snažit takovýmito komplikacím předcházet, např. omezením invazivních vstupů u pacientů s perspektivou případné trombolýzy.

Za zmínku ještě stojí otázka, jak postupovat v případě neúspěchu podané trombolýzy. Tato situace podle jediné větší publikované studie na toto téma (19) nastává v cca 8 % případů a zdá se, že nejlepším postupem je následná chirurgická embolektomie (tabulka 12). Role případné katetrizační léčby v této klinické situaci není ještě jednoznačně určena, přestože se nabízí, stejně jako překlenutí pomocí výše zmíněného ECMO přístupu.

Závěr

Plicní embolie je závažná diagnóza spojená s vysokou mortalitou, ale jde o stav řešitelný jak farmakologickými, tak nefarmakologickými postupy. Klíčovým přístupem je časná diagnóza s neprodlenou rizikovou stratifikací se zohledněním všech klinických okolností, neodkladná trombolytická léčba v případech masivní plicní embolie a uvážlivý postup v případech embolií submasivních. Kontraindikace trombolytické léčby v případech masivních embolií lze částečně relativizovat s ohledem na vysokou předpokládanou mortalitu této formy plicní embolie, naopak u submasivních je pečlivá anamnéza ke zjištění a respektování všech potenciálních kontraindikací nezbytná. Nové invazivní přístupy, jako je např. překlenutí a získání času k další léčbě pomocí mechanické srdeční podpory typu V-A ECMO své místo v terapeutickém armamentáriu kritických stavů spojených s plicní embolií teprve hledají.

Literatura

1. Davidson B, Karmy-Jones R. When pulmonary embolism treatment isn't working. Chest 2006; 129: 839–840.
2. Widimský P, Hlinomaz O, Kala P, Jirmář R. Diagnostika a léčba akutního infarktu myokardu s elevacemi ST. Doporučení České kardiologické společnosti 2009. Cor Vasa 2009; 51: 724–740.
3. Widimský J, Malý J, Eliáš P, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu akutní plicní embolie. Vnitř. Lék 2008; 54: 1525–1572.
4. Torbicki A, Perrier A, Konstantidines S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2008; 29: 2276–2315.
5. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). Lancet 1999; 353: 1386–1389.
6. Ibrahim SA, Stone RA, Obrosky DS, et al. Thrombolytic therapy and mortality in patients with acute pulmonary embolism. Arch Intern Med. 2008; 168(20): 2183–2190.
7. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal

blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation*. 2000; 101(24): 2817–2822.

8. 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).

9. Widimský J. Několik poznámek k plicní embolii. *Cor Vasa* 2009; 51(11–12).

10. 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.

11. 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: 1263–1268.

12. Kucher N, Printzen G, Goldhaber S. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 2545–2547.

13. Jiménez D, Uresandi F, Otero R, et al. Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism. *Chest* 2009; 136: 974–982.

14. Ferrari E, Benhamou M, Berthier F, Baudouy M. Mobile thrombi of the right heart in pulmonary embolism: delayed disappearance after thrombolytic treatment. *Chest*. 2005; 127(3): 1051–1053.

15. Mehta SR, Granger CB, Eikelboom JW, et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: results from the OASIS-5 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50(18): 1742–1751.

16. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation*. 2004; 110(6): 744–749.

17. Dalen JE, Alpert JS, Hirsh J. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism: is it effective? Is it safe? When is it indicated? *Arch Intern Med*. 1997; 157(22): 2550–2556.

18. Levine MN. Thrombolytic therapy for venous thromboembolism. Complications and contraindications. *Clin Chest Med*. 1995; 16(2): 321–328.

19. Meneveau N, Séronde MF, Blonde MC, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest*. 2006; 129(4): 1043–1050.

MUDr. Jan Bělohávek, Ph.D.

*II. interní klinika kardiologie a angiologie,
Komplexní kardiiovaskulární centrum VFN a 1. LF UK
U Nemocnice 2, 128 00 Praha 28
jbelo@vfn.cz*
