

Komentář k novým Doporučením o diagnostice a léčbě plicní embolie Evropské kardiologické společnosti ve světle doporučení České kardiologické společnosti, verze 2007

Jiří Widimský, Jaroslav Malý*

Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, *II. interní klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Hradec Králové, Česká republika

Na kongresu Evropské kardiologické společnosti (ESC) v Mnichově v září 2008 bylo předneseno a také uveřejněno nové doporučení o diagnostice a léčbě plicní embolie.⁽¹⁾ Současně bylo zařazeno na webové stránky; na tomto kongresu byla také k dostání jejich kapesní verze.

Vzhledem k tomu, že počátkem roku 2008 vyšlo naše české Doporučení diagnostiky, léčby a prevence plicní embolie (PE)⁽²⁾ v supplementu Vnitřního lékařství, pokládáme za vhodné seznámit naše čtenáře s hlavními rozdíly mezi našimi a evropskými doporučeními.

Z obsahového hlediska spatřuji hlavní rozdíl v tom, že evropské směrnice *neobsahují stať o prevenci plicní embolie*.

Dalším důležitým rozdílem je *klasifikace akutní plicní embolie*. Nové doporučení ESC⁽¹⁾ nedoporučují používat termíny masivní, submasivní a malá plicní embolie. Hlavním důvodem je skutečnost, že radiologové při popisu CT-angiografie (CTA) používají často popis PE jako masivní. Lékaři proto mohou zaměnit masivní plicní embolii, určenou klinicky, podle hemodynamické nestability, s „masivní“ plicní embolií podle CTA u hemodynamicky stabilního pacienta.

Nové evropské doporučení se soustřeďuje na stratifikaci nemocných podle iniciálního rizika pacientů. *Vysoce riziková plicní embolie* je emergentní situace ohrožující život nemocného. *Obrázek 1* ukazuje iniciální stratifikaci pacientů s akutní PE podle evropských směrnic.⁽¹⁾

Hypotenze je definována systolickým TK <90 mm Hg nebo poklesem systolického TK o ≥ 40 mm Hg po dobu delší než 15 minut, pokud není způsobena nově vzniklou arytmií, hypovolemií nebo sepsí.

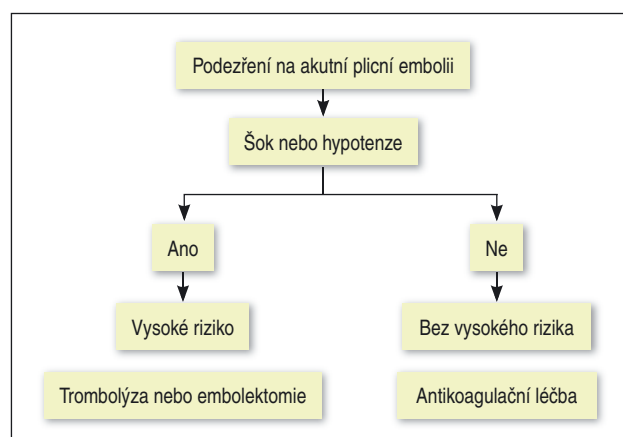
Adresa: prof. MUDr. Jiří Widimský, DrSc., FESC, FAHA, Klinika kardiologie, IKEM, Vídeňská 1958/9, 14021 Praha 4, Česká republika, e-mail: widimsky@seznam.cz

Plicní embolie s vysokým rizikem, tj. šokem nebo hypotenzí, odpovídá klinické kategorii masivní PE v našich doporučeních.

Intermediární riziko je charakterizováno hemodynamickou stabilitou – chyběním šoku nebo hypotenze a přítomností dysfunkce pravé komory a/nebo známek poškození myokardu (zvýšení troponinů). Mortalita této skupiny se pohybuje podle evropských doporučení 2008⁽¹⁾ v rozmezí 3–15%. Tato kategorie odpovídá submasivní plicní embolii v našich doporučeních.⁽²⁾ V kategorii intermediárního rizika se nalézají následující pacienti:

- se známkami dysfunkce pravé komory, ale bez zvýšení troponinů;
- se zvýšením troponinů, ale bez známek dysfunkce pravé komory;
- se známkami dysfunkce pravé komory i se zvýšením troponinů.

Evropská doporučení zdůrazňují vyšší intermediární riziko právě té poslední skupiny, charakterizované jak dysfunkcí pravé komory, tak zvýšením troponinů.



Obr. 1 Iniciální stratifikace pacientů s akutní plicní embolií⁽¹⁾

Malé riziko je charakterizováno chyběním hypotenze nebo šoku, chyběním známek dysfunkce pravé komory a chyběním známek poškození myokardu.⁽¹⁾

Tabulka I ukazuje hlavní ukazatele rizika akutní plicní embolie podle evropských doporučení.⁽¹⁾

Tabulka I

Hlavní ukazatele stratifikace rizika akutní plicní embolie⁽¹⁾

Klinické markery	Šok Hypotenze
Markery dysfunkce pravé komory	Dilatace PK, hypokineze nebo tlakové přetížení na echokardiografii Dilatace PK na CTA Zvýšení BNP nebo NT-proBNP Zvýšený konečný diastolický tlak v PK
Markery poškození myokardu	Zvýšení srdečních troponinů T nebo I
PK – pravá komora, CTA – CT-angiografie	

Nová doporučení neuvádějí hranice hodnot ani pro troponiny, ani pro natriuretické peptidy, protože hraniční hodnoty se opírají jen o jednotlivé práce. Chybí velká multicentrická prospektivní studie, která by hranice hodnot vymezila. Naše doporučení uvádí klasifikaci rizikových faktorů žilní tromboembolie podle směrnic British Thoracic Society,⁽³⁾ evropské směrnice diagnostiky plicní embolie pak uvádějí klasifikaci rizikových faktorů podle Andersona a Spencera,⁽⁴⁾ tabulka II.

Tabulka II

Rizikové faktory žilní tromboembolie podle Andersona a Spencera⁽⁴⁾

Velké rizikové faktory (poměr šancí > 10)
Fraktura dolní končetiny
Náhrada kyčelního nebo kolenního kloubu
Větší operace
Větší trauma
Poranění míchy
Středně významné rizikové faktory (poměr šancí 2–9)
Artroskopické operace kolena
Centrální žilní linky
Chemoterapie
Chronické srdeční nebo respirační selhání
Substituční hormonální léčba
Malignity
Perorální antikoncepce
Paralytická cévní mozková příhoda
Těhotenství/puerperium
Předchozí žilní tromboembolie
Přítomnost trombofilních faktorů
Menší rizikové faktory (poměr šancí < 2)
Klid na lůžku > 3 dny
Omezená pohyblivost vlivem sezení (dlouhé cesty autem, autobusem nebo letadlem)
Stoupající věk
Laparoskopické operace (např. cholecystektomie)
Obezita
Těhotenství/stav před porodem
Varikózní žíly
Propočet klinické pravděpodobnosti

Pro výpočet klinické pravděpodobnosti používají směrnice ESC nejen skóre podle Wellse,⁽⁵⁾ jak je uvedeno i v našich doporučeních, ale kromě Wellsova skóre uvádějí také revidované skóre Geneva,⁽⁶⁾ tabulka III.

Tabulka III

Revidované skóre Geneva⁽⁶⁾

Parametry	Body
Predisponující činitele	
Věk nad 65 let	+ 1
Předchozí žilní trombóza nebo plicní embolie	+ 3
Operace nebo fraktura v posledním měsíci	+ 2
Aktivní malignita	+ 2
Symptomy	
Jednostranná bolest dolní končetiny	+ 3
Hemoptýza	+ 2
Klinické známky	
Tepová frekvence	
75 až 94/min	+ 3
≥ 95/min	+ 5
Bolest dolní končetiny při palpaci a jednostranný otok dolních končetin	+ 4

Tabulka IV pak ukazuje hodnocení pravděpodobnosti akutní PE podle revidovaného skóre Geneva.⁽⁶⁾

Tabulka IV

Hodnocení skóre Geneva⁽⁶⁾

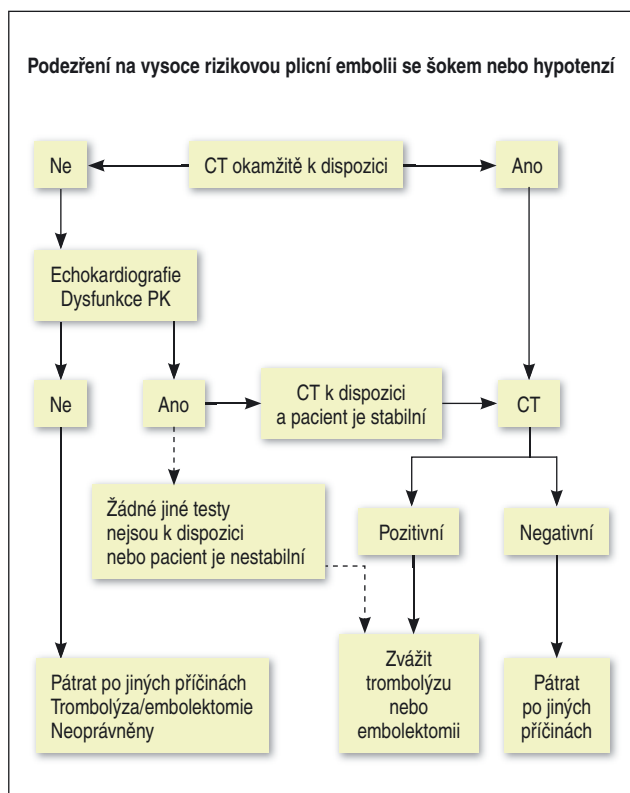
0–3 body	Nízká pravděpodobnost
4–10 bodů	Intermediární pravděpodobnost
≥ 11 bodů	Vysoká pravděpodobnost

PLICNÍ SCINTIGRAFIE

Další rozdíl představuje hodnocení plicní scintigrafie. Evropská doporučení používají hodnocení podle klasifikace PIOPED Investigators.⁽⁷⁾ V našich doporučeních zpracoval plicní scintigrafii odborník nukleární medicíny MUDr. O. Lang, který se domnívá, že „interpretačních kritérií existuje celá řada,⁽⁸⁾ vždy je důležitá znalost současného skiagramu/CT plic. Interpretační kritéria jsou vhodná pro začínající lékaře a pro výuku, nemohou však nahradit hodnocení zkušeným lékařem.“⁽²⁾

Uvádíme také algoritmus diagnostiky pro akutní plicní embolii s vysokým rizikem (šok nebo hypotenze) podle doporučení ESC,⁽¹⁾ obrázek 2.

Uvádíme dále dvě tabulky (tabulka V a VI) podle doporučení ESC.⁽¹⁾ Obě tabulky se týkají pacientů bez vysokého rizika. Tabulka V ukazuje význam diagnostických metod pro vyloučení PE u pacientů bez vysokého rizika.⁽¹⁾



Obr. 2 Diagnostický algoritmus podle doporučení ESC pro pacienty s vysokým rizikem PE (šok nebo hypotenze), klinicky nazývanou také jako masivní PE (nikoli však podle zobrazovacích metod)

Tabulka V

Vyloučení plicní embolie u pacientů bez vysokého rizika⁽¹⁾

Diagnostická kritéria	Klinická pravděpodobnost		
	Nízká	Intermediární	Vysoká
Normální plicní angiogram	+	+	+
D-dimery			
Negativní výsledek s vysoce senzitivním testem	+	+	-
Negativní výsledek se středně senzitivním testem	+	-	-
V/Q scan			
Normální plicní scan	+	+	+
Nediagnostický plicní scan*	+	-	-
Nediagnostický plicní scan a negativní proximální duplexní sonografie	+	+	±
CT-angiografie			
Normální CT jednodetektorové	+	+	±
Normální CT multidetektorové	+	+	±

+ platné kritérium nevyžadující další testy; ± kontroverzní známka, nutno zvážit další testy; - vyžaduje další testy, *nediagnostický plicní scan je scan s nízkou nebo intermediární pravděpodobností podle klasifikace PIOPE⁽⁷⁾

Tabulka VI pak ukazuje význam metod pro potvrzení diagnózy PE bez vysokého rizika.

Tabulka VI

Potvrzení plicní embolie u pacientů bez vysokého rizika (bez šoku nebo hypotenze)⁽¹⁾

Diagnostické měřítko	Klinická pravděpodobnost		
	Nízká	Intermediární	Vysoká
Plicní angiografie ukazující PE	+	+	+
V/Q s vysokou pravděpodobností	±	+	+
Duplexní sonografie ukazující proximální žilní trombózu	+	+	+
CT-angiografie			
Jednodetektorové nebo multidetektorové CTA, ukazující plicní embolii alespoň v jednom segmentu	±	+	+
Jednodetektorové nebo multidetektorové CTA, ukazující subsegmentální plicní embolii	±	±	±

+ platné kritérium nevyžadující další testy; ± kontroverzní známka, nutno zvážit další testy

Doporučení ESC⁽¹⁾ uvádějí přehled počáteční léčby akutní PE s vysokým rizikem (kardiogenní šok nebo hypotenze), což odpovídá klinické klasifikaci hemodynamicky nestabilní masivní PE (viz tabulka IX).

Existují rozdíly mezi českými a evropskými indikacemi trombolytické léčby.

Evropská doporučení neuvádějí následující indikace trombolytické léčby, které považujeme za důležité a jsou obsaženy v českých doporučeních:⁽²⁾

- a) plicní embolie neustupující při léčbě heparinem,
- b) recidivující a narůstající plicní embolie,
- c) přítomnost trombů v pravém srdci,
- d) foramen ovale apertum s pravolevým zkratem,
- e) u srdeční zástavy, vzniklé mimo nemocnici, doporučují české směrnice podat při podezření na akutní plicní embolii 50 mg alteplázy během 15 minut; dávku lze opakovat po 10–15 minutách. České směrnice považují trombolytickou léčbu za vhodnou také u nemocných se subakutní plicní embolií.

Evropská doporučení uvádějí léčbu z hlediska poznatků „evidence based medicine“ (viz tabulka IX). Tabulky VII a VIII ukazují klasifikaci těchto tříd doporučení. Je také s podivem, že evropská doporučení⁽¹⁾ uvádějí ještě staré dávkování streptokinázy, které americké doporučení⁽¹²⁾ ale i naše doporučení⁽²⁾ považují již za zastaralé.

Tabulka VII

Třídy doporučení podle „evidence based medicine“

Třída I	Existují důkazy a/nebo všeobecná shoda, že tato léčba přináší užitek, je vhodná a účinná
Třída II	Rozporné důkazy a/nebo rozdíly v názorech o vhodnosti/účinnosti dané léčby
Třída IIa	Převaha důkazů/nebo názorů o užitečnosti léčby
Třída IIb	Vhodnost/účinnost je méně jasná podle důkazů/názorů
Třída III	Důkazy nebo všeobecná shoda o tom, že daná léčba není vhodná a účinná

Tabulka VIII pak uvádí stupně důkazů.

Tabulka VIII Stupně důkazů	
Stupeň důkazů A	Údaje získané z více randomizovaných studií nebo z metaanalýzy
Stupeň důkazů B	Údaje opírající se o jednu randomizovanou studii nebo velké nerandomizované studie
Stupeň důkazů C	Shoda názorů odborníků a/nebo malé studie, retrospektivní studie, registry

Tabulka IX Počáteční léčba akutní plicní embolie s vysokým rizikem		
Doporučení	Třída	Stupeň důkazů
Antikoagulační léčbu UFH zahájit bez prodloužení u pacientů s vysokým rizikem UFH v plné léčebné dávce 80 j./kg, následované infuzí UFH 18 j./kg/h	I	A
Systémovou hypotenzi korigovat ve snaze zabránit progresi srdečního selhání PK a úmrtí na PE	I	C
Vasopresorické léky jsou doporučeny u hypotenzních pacientů	I	C
Dobutamin a dopamin lze použít u pacientů s nízkým srdečním výdejem a normálním tlakem krve	IIa	B
Agresivní přívod tekutin není vhodný	III	B
Kyslík podáváme pacientům s hypoxemií	I	C
Trombolýza je indikována u vysoce rizikových pacientů s kardiogenním šokem a/nebo hypotenzí	I	A
Chirurgická embolektomie je doporučena jako léčebná alternativa u pacientů s kardiogenním šokem a/nebo persistující arteriální hypotenzí	I	C
O katetrizační embolektomii nebo fragmentaci proximálních plicních trombů lze uvažovat jako o alternativě k chirurgické léčbě u pacientů s vysokým rizikem, pokud je trombolýza absolutně kontraindikována nebo selhává	IIb	C

UFH – nefrakcionovaný heparin

Evropské doporučení se zmiňuje také o možnosti podávat reteplázu ve formě dvojitého bolusu odděleného 30 minutami, dávka každého bolusu je 10 j. i. v., omezené zkušenosti z nerandomizovaných studií existují s tenekteplázou.

Kontraindikace trombolytické léčby podle směrnic ESC⁽¹⁾ uvádí *tabulka X*. Tyto kontraindikace se liší od kontraindikací uvedených v dřívějších evropských doporučeních z roku 2000.⁽¹¹⁾ Hlavním důvodem autorů byla snaha použít stejné kontraindikace jako při léčbě akutního infarktu myokardu trombolytickou léčbou.

Tabulka X
Kontraindikace trombolytické léčby PE podle směrnic ESC 2008⁽¹⁾

Absolutní kontraindikace

Hemoragická cévní mozková příhoda nebo cévní mozková příhoda nejasného původu kdykoli
Ischemická cévní mozková příhoda v posledních šesti měsících
Poškození centrálního nervového systému nebo neoplasma
Nedávné větší trauma/operace/poškození hlavy (v posledních třech týdnech)
Gastrointestinální krvácení během posledního měsíce
Znamé krvácení

Relativní kontraindikace

Transitorní ischemická ataka v posledních šesti měsících
Perorální antikoagulační léčba
Těhotenství nebo stav po porodu během prvního týdne
Nekompresibilní punkturní
Traumatická resuscitace
Rezistentní hypertenze (systolický tlak krve > 180 mmHg)
Pokročilý jaterní onemocnění
Infekční endokarditida
Aktivní vředová choroba

V seznamu absolutních kontraindikací může být sporná ischemická cévní mozková příhoda v posledních šesti měsících, protože ta se má léčit v akutní fázi, pokud možno z časových důvodů trombolytickou léčbou.

Doporučení ESC⁽¹⁾ dovolují relativizovat i absolutní kontraindikace trombolytické léčby PE v případě, že jde o život v ohrožení plicní embolií. *Doporučení ESC uvádějí přehled počáteční léčby akutní PE bez vysokého rizika (tabulka XI).*

Tabulka XI
Počáteční léčba PE bez vysokého rizika⁽¹⁾

Doporučení	Třída	Stupeň důkazů
Antikoagulační léčbu zahájíme bez prodloužení u pacientů s vysokou nebo intermediární klinickou pravděpodobností plicní embolie, zatímco diagnostický postup dále probíhá	I	C
LMWH nebo fondaparinux je doporučená počáteční léčba pro většinu pacientů s PE bez vysokého rizika	I	A
U pacientů s vysokým rizikem krvácení a u těžké renální dysfunkce použijeme UFH s cílem dosáhnout aPTT 1,5 až 2,5 vyšší než norma	I	C
Počáteční léčba UFH, LMWH nebo fondaparinuxem má trvat minimálně pět dní.	I	A
Lze přejít na antagonisty vitamínu K poté, co INR dosáhlo cílových hodnot nejméně ve dvou posloupných dnech	I	C
Rutinně používání trombolýzy se nedoporučuje u pacientů bez vysokého rizika, lze však o něm uvažovat u selektivních pacientů s plicní embolií a intermediárním rizikem	IIb	B
Trombolytickou léčbu nepoužijeme u pacientů s nízkým rizikem	III	B

LMWH – hepariny s nízkou molekulární hmotností, UFH – nefrakcionovaný heparin, aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas, INR – international normalized ratio

Akutní PE lze léčit tedy podle doporučení ESC⁽¹⁾ i LMWH a fondaparinuxem v dávkách podobných jako při léčbě hluboké žilní trombózy.

U nemocných s nádory je iniciační dávka dalteparinu upravena na 200 IU/kg s.c. Ostatní LMWH mají dávkování stejné jako při léčbě hluboké žilní trombózy.

Není prokázáno, že by imobilizace nemocných s akutní PE bez vysokého rizika byla pro nemocné výhodnější.

Pro zahájení antikoagulační léčby warfarinem se doporučuje, podobně jako v předchozích doporučeních, nižší startovací dávka (5–7,5 mg denně).

Doporučení dlouhodobé antikoagulační léčby uvádí *tabulka XII*.

Tabulka XII

Doporučení antikoagulační léčby podle evropských doporučení⁽¹⁾

Doporučení	Třída	Stupeň důkazů
Warfarin tři měsíce pro nemocné s PE s transitorním rizikovým faktorem	I	A
Warfarin nejméně tři měsíce pro nemocné s neprovokovanou PE	I	A
Dlouhodobá antikoagulace pro nemocné s první epizodou neprovokované PE, kteří nemají krvácivé riziko	IIb	B
Dlouhodobá antikoagulace pro nemocné s druhou epizodou neprovokované PE	I	A
LMWH na 3–6 měsíců pro nemocné s nádory.	IIa	B
Warfarin či LMWH, pokud je nádor léčitelný	I	C
Léčba warfarinem má být nastavena na INR 2,5 (2,0–3,0) bez ohledu na délku léčby	I	A
U nemocných s dlouhodobou antikoagulační léčbou posuzovat riziko a prospěch	I	C

LMWH – hepariny s nízkou molekulární hmotností

CO ŘÍCI ZÁVĚREM?

Hlavní rozdíl mezi českými a evropskými doporučeními spočívá v klasifikaci PE, jak jsem uvedl úvodem.

V léčbě výrazné rozdíly patrný nejsou. Výhodou českých guidelines je skutečnost, že je v nich podrobně uvedena také prevence žilní tromboembolie, která bohužel v evropských směrniciích zcela chybí. Léčba i prevence PE odpovídá také novým doporučením American College of Chest Physicians, jež byla uveřejněna v letošním roce.⁽¹²⁾

LITERATURA

1. Torbicki A, et al. Guidelines of the European Cardiological Society for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. *Eur Heart J* 2008;29:2276–315.
2. Widimský J, Malý J, Eliáš P, Lang O, Franc P, Roztočil K. Doporučení diagnostiky, léčby a prevence plicní embolie. *Verze 2007. Doporučení České kardiologické společnosti. Vnitř Lék* 2008;54 (Suppl 1):1S25–1S72.
3. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003; 58:470–83.
4. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107 (Suppl 1): I9–I16.
5. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients' probability of pulmonary embolism: increasing the model's utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemostat* 2000; 83:416–20.
6. Le Gal G, Righini M, Roy P-M, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised GENEVA score. *Ann Int Med* 2006;144:165–71.
7. PIOPED Investigators. Value of ventilation-perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263:2753–9.
8. Widimský J, Malý J a kol. Akutní plicní embolie a žilní trombóza. Patogeneze, diagnostika, léčba a prevence. 2. rozšířené přepracované vydání. Praha: Triton, 2005:381.
9. Royal HD, Hillier DA. Thromboembolism imaging. In: Schiepers C (ed). *Diagnostic nuclear medicine*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2000:57–78.
10. Miniati M, Pistolesi M, Marini C, et al, for the PISA-PED Investigators. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1387–93.
11. Torbicki A, van Beek EJR, Charbonnier B, et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000;21:1301–36.
12. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, et al. American College of Chest Physicians. Evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). Executive summary. *Chest* 2008;133 (Suppl):71S–105S.