



Trombolytická léčba u pacientů se submasivní plicní embolií (plicní embolií s intermediárním rizikem). Studie PEITHO uveřejněna

Trombolytická léčba u pacientů se submasivní plicní embolií (plicní embolií s intermediárním rizikem) zůstávala dlouhou dobu rozporná. Nebylo jasné, zda je trombolytická léčba u těchto nemocných vhodnější nežli antikoagulační léčba. Mortalita akutní submasivní plicní embolie se podle evropských doporučení pro diagnostiku a léčbu plicní embolie pohybuje mezi 3 a 15 % [1]. Přítomnost samotné dysfunkce pravé komory zvyšuje mortalitu dvojnásobně oproti pacientům s malou plicní embolií.

Jedinou předchozí randomizovanou dvojitě zaslepenou studií porovnávající trombolytickou léčbu (infuze 100 mg alteplázy během dvou hodin) s heparinem u pacientů se submasivní plicní embolií byla studie Konstantinidese a spol. z roku 2002 (MAPPET-3) [2]. Jednalo se o německou studii provedenou ve 49 centrech u celkem 256 pacientů. Zařazení pacientů bylo provedeno do 96 hodin od počátku symptomů.

Primárním cílovým ukazatelem studie bylo úmrtí v nemocnici nebo klinické zhoršení vyžadující eskalaci léčby, které bylo definováno nutností infuze katecholaminů, sekundární trombolyzy, endotracheální intubace, kardiopulmonální resuscitace nebo emergentní chirurgické embolektomie či katetrizační fragmentace trombu. Výskyt primárního cílového ukazatele byl významně vyšší ve skupině léčené jen heparinem oproti skupině léčené alteplázou a heparinem. Pravděpodobnost 30denního průběhu bez příhody byla významně vyšší ve skupině léčené alteplázou a heparinem. Tento rozdíl byl způsoben častější nutností eskalace léčby ve skupině léčené jen heparinem (24,6 % vs. 10,2 %, $p = 0,004$), protože mortalita byla nízká v obou skupinách (3,4 % vs. 2,2 %, $p = 0,71$). Studie nebyla dostatečně velká ke zjištění rozdílu v mortalitě. Je zajímavé, že ve studii nedošlo ani k jedno-

mu fatálnímu krvácení nebo mozkovému krvácení. Bylo tomu patrně proto, že autoři studie respektovali všechny absolutní a relativní kontraindikace trombolytické léčby.

Závěr studie MAPPET-3 ukazuje, že léčba alteplázou a heparinem může u submasivní plicní embolie bránit vzniku klinického zhoršení vyžadujícího eskalaci léčby během hospitalizace, přičemž nemusí vůbec zvyšovat riziko krvácení.

Je ale také známo, že alteplázu lze použít u relativních kontraindikací za předpokladu, že se použije nižší dávka 0,6 mg/kg tělesné hmotnosti během 15 minut.

Jak jsme již uvedli v přehledovém článku o diagnostice a léčbě akutní plicní embolie [3], měla rozpory týkající se léčby submasivní plicní embolie pomoci vyřešit velká studie PEITHO porovnávající trombolytickou a antikoagulační léčbu. Uváděli jsme tehdy jen předběžné výsledky přednesené na kongresu American College of Cardiology v San Francisku v roce 2013. Třetí vydání uveřejněných výsledků *in extenso*.

Studie PEITHO (Pulmonary Embolism International Thrombolysis Trial) byla evropská randomizovaná dvojitě zaslepená studie, jež porovnávala trombolytickou léčbu – tenekteplázu plus infuze nefrakcionovaného heparinu s antikoagulační léčbou – infuze nefrakcionovaného heparinu plus placebo [4].

Infuze nefrakcionovaného heparinu byla zahájena ihned podáním bolusu. Infuze heparinu byla udržována tak, aby aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) po randomizaci byl 2,0–2,5krát vyšší než horní limit normy. Použití jiných antikoagulancií nežli nefrakcionovaného heparinu – nízkomolekulárního heparinu (LMWF) nebo fondaparinuxu – bylo dovoleno až za 48 hodin po randomizaci.

Tabulka 1 – Studie PEITHO – analýza primárního cílového ukazatele účinnosti léčby

	Tenektepláza (n = 506)	Placebo (n = 499)	Hodnota p
	N (%)	N (%)	
Úmrtí nebo hemodynamický kolaps	13 (2,6)	28 (5,6)	0,02
Celková mortalita během sedmi dnů	6 (1,2)	9 (1,8)	0,43
Hemodynamický kolaps během sedmi dnů	8 (1,6)	25 (5,0)	0,002
Potřeba KPR	1	5	
Hypotenze/pokles TK	8	18	
Katecholaminy	3	14	
Plicní embolie vedoucí k úmrtí	1	6	
Recidiva plicní embolie mezi randomizací a 7. dnem	1 (0,2)	5 (1,0)	0,12
Úmrtí z jakékoliv příčiny mezi randomizací a 30. dnem	12 (2,4)	16 (3,2)	0,42

KPR – kardiopulmonální resuscitace; TK – krevní tlak.

Tabulka 2 – Studie PEITHO – analýza bezpečnosti léčby

	Tenektepláza (n = 506)	Placebo (n = 499)	Hodnota p
	N (%)	N (%)	
Krvácení mezi randomizací a 7. dnem			
Větší extrakraniální krvácení	32 (6,3)	6 (1,2%)	< 0,001
Menší krvácení	165 (32,6)	43 (8,6)	
Větší krvácení	58 (11,5)	12 (2,4)	
CMP mezi randomizací a 7. dnem	12 (2,4)	1 (0,2)	0,003
Ischemická CMP	2 (0,4)	0	
Hemoragická CMP	10 (2,0)	1 (0,2)	
Závažné nežádoucí účinky mezi randomizací a 7. dnem	55 (10,9)	59 (11,8)	0,63

CMP – cévní mozková příhoda.

Studie PEITHO byla provedena u 1 005 normotenzních pacientů se symptomatickou potvrzenou akutní plicní embolií v 76 centrech. Diagnóza plicní embolie byla potvrzena CT angiografií u 94,9 %, resp. 94,6 % pacientů nebo ventilačně-perfuzní scintigrafií u 6,1 %, resp. 7,0 % nebo plicní angiografií u 1,2 %, resp. 1,6 % nemocných.

Pacienti museli vykazovat dysfunkci pravé komory při echokardiografii nebo CT angiografii nebo obojím a také známky poškození myokardu projevující se zvýšením srdečních troponinů – troponinu I nebo troponinu T.

Tenektepláza představuje nové trombolytikum podávané nitrožilním bolusem během 3–5 s v dávce 30–50 mg (dávka závisí na tělesné hmotnosti nemocného).

Je schválena v Evropské unii, u nás dosud není schválena.

Primárním cílovým ukazatelem studie PEITHO bylo úmrtí jakéhokoliv původu nebo hemodynamický kolaps během sedmi dnů po randomizaci. Hemodynamický kolaps byl specifikován: nutností kardiopulmonální resuscitace nebo vznikem hypotenze (systolický TK < 90 mm Hg po dobu ≥ 15 min s orgánovou hypoperfuzí [chladné končetiny, volum moče < 30 ml/h]), mentální zmateností nebo nutností podávat katecholaminy s cílem udržet dostatečné prokrvení orgánů a systolický TK > 90 mm Hg.

Hlavním cílovým bezpečnostním ukazatelem léčby byl výskyt většího extrakraniálního krvácení nebo ischemické či hemoragické cévní mozkové příhody (včetně hemoragické konverze ischemické cévní mozkové příhody) během sedmi dnů po randomizaci.

Tabulka 1 ukazuje analýzu primárního cílového ukazatele účinnosti léčby ve studii PEITHO.

Osm pacientů ve skupině léčené tenekteplázou vyžadovalo mechanickou ventilaci oproti 15 pacientům ve skupině placebové.

Primární cílový ukazatel studie byl významně snížen. Šlo však pouze o signifikantní rozdíl ve výskytu hemodynamického kolapsu, celková mortalita se významně nezměnila.

Úmrtí na jakoukoliv příčinu se nelišila mezi oběma léčenými skupinami ani po 30 dnech od randomizace a činila 12 vs. 16 nemocných, tj. 2,4 % vs. 3,2 %, RR 0,73, (95% CI 0,34–1,57), p = 0,42.

Překvapující se jeví nízká celková mortalita sledovaného souboru. Již jsme uvedli, že mortalita akutní submasivní plicní embolie se má pohybovat mezi 3 % a 15 %.

Celková mortalita ve studii PEITHO však činila 1,2–1,8 %. Mohlo to být způsobeno skutečností, že akutní plicní embolie mohla být potvrzena u nemocných s počátkem symptomů 15 dní nebo méně před randomizací, jak je v publikované práci také uvedeno na stránce 1403! To bylo podle mého názoru hlavní příčinou negativních výsledků studie.

Tabulka 2 ukazuje výsledky analýzy bezpečnosti léčby.

Výsledky studie ukazují, že trombolýza v této největší studii trombolytické léčby u akutní plicní embolie nebyla účinnější v ovlivnění celkové mortality nežli antikoagulační léčba.

Navíc významný rozdíl ve výskytu hemodynamického kolapsu u nemocných léčených tenekteplázou oproti antikoagulační léčbě byl provázen významně vyšším výskytem cévních mozkových příhod nemocných léčených tenekteplázou.

Ediční článek Elliota [5] komentující výsledky studie PEITHO nese výrazný název – Steer Closer to Scylla připomínající potíže Odysea, který musel řídit svou loď mezi Scyllou a Charybdou. Volil cestu bližší ke Scylle za rizika ztráty několika námořníků spíše než riskovat ztrátu celé lodi s posádkou při zvolení cesty bližší k Charybdě.

Nález studie naznačují, že trombolýza je provázena nižším rizikem krvácivých komplikací u mladších pacientů oproti 75letým pacientům a starším. Tento nález nebyl ale primárním cílovým ukazatelem studie.

V nedávno uveřejněné studii trombolýzy tenekteplázou u pacientů s akutním infarktem myokardu s elevací úseku ST–T nezjistili autoři žádný výskyt mozkového krvácení, pokud snížili dávku tenekteplázy o 50 % u 75letých pacientů a starších [6].

Co říci závěrem? Podle mého názoru by podstatně lepší výsledky patrně přinesl plán studie povolující jen krátký časový nábor pacientů, a nikoliv časový nábor až 14 dní od vzniku symptomů a použití nižší dávky trombolytika u nemocných starších 75 let.

A jaké jsou závěry pro praxi? Podle doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti má být trombolýza zvažována u stabilizovaných normotenzních nemocných, u nichž jsou přítomny známky dysfunkce pravé komory za předpokladu chybění zvýšeného rizika krvácivých komplikací [1].



Určitým kompromisem může být následující přístup: léčit všechny normotenzní nemocné heparinem včetně těch, kteří vykazují dysfunkci pravé komory a pozitivní troponiny, ale pečlivě monitorovat posledně jmenovanou podskupinu. Pokud nedochází ke klinickému zlepšení, zahájit trombolytickou léčbu [1,3].

*Prof. MUDr. Jiří Widimský, DrSc., FESC, FAHA,
Klinika kardiologie, Institut klinické
a experimentální medicíny, Praha,
e-mail: jiri.widimsky@ikem.cz*

Literatura

- [1] A. Torbicki, A. Perrier, S. Konstantinides, et al., Guidelines of the European Society of Cardiology for the Diagnosis and

Management of Acute Pulmonary Embolism, European Heart Journal 29 (2008) 2276–2315

- [2] S. Konstantinides, A. Geibel, G. Heusel, et al., for the MAnagement Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism-3 Trial Investigators (MAPPET-3). Heparin plus Alteplase Compared with Heparin Alone in Patients with Submassive Pulmonary Embolism, New England Journal of Medicine 347 (2002) 1143–1150.
- [3] J. Widimský, Diagnostika a léčba akutní plicní embolie, Cor et Vasa 55 (2013) 643–654
- [4] G. Meyer, E. Vicaut, T. Danais, et al.; for the PEITHO Investigators, Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism, New England Journal of Medicine 370 (2014) 1402–1411.
- [5] C.G. Elliot, Fibrinolysis of Pulmonary Emboli – Steer Closer to Scylla, New England Journal of Medicine 370 (2014) 1457–1458.
- [6] P.W. Armstrong, A.H. Gershlick, P. Goldstein, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. New England Journal of Medicine 368 (2013) 1379–1387.