

Comment on 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism

Komentár k odporúčaniam Európskej kardiologickej spoločnosti pre diagnostiku a manažment akútnej pľúcnej embólie (2014)

Šimková I¹, Jurkovičová O², Gašpar L³

¹Klinika kardiológie a angiológie LF SZU a NÚSCH, a.s., Bratislava, Slovenská republika

Pľúcna embólia (PE) je jednou z hlavných príčin mortality, morbidity a hospitalizácie v európskom regióne a napriek neustále sa zlepšujúcej diagnostike, liečbe a prevencii si udržuje po hypertenzii a ICHS tretie miesto v poradí najčastejšie sa vyskytujúcich kardiovaskulárnych ochorení. Uvádzaná incidencia 100 až 200 prípadov na 100 000 obyvateľov predstavuje na Slovensku 5 000 až 10 000 prípadov ročne, tvorí takmer 10 % všetkých hospitalizácií a 5 – 12 % všetkých úmrtí na interných oddeleniach. Úmrtnosť je najvyššia – do 20 % – počas prvých hodín od jej vzniku. Z tých, ktorí prežijú, 11 % zomrie do troch mesiacov liečby. Najobávanejšou dlhodobou komplikáciou je chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia (CTEPH) s 1,5 % incidenciou počas 24 mesiacov. Trvale vysoký výskyt PE sa na jednej strane vysvetľuje neustále sa zlepšujúcou úrovňou a dostupnosťou diagnostiky PE, najmä kvalitnej multidetektorovej počítačovej tomografie (MDCT), na druhej strane starnutím populácie, a tým vyššou frekvenciou predisponujúcich faktorov, lepším prežívaním polymorbidných, vrátane onkologických pacientov, rastúcim počtom ortopedických operácií, všeobecným užívaním hormonálnej antikoncepcie, vysokou mobilitou s cestovaním na dlhé vzdialenosti. Ide teda o častú a nebezpečnú, potenciálne fatálnu chorobu, ktorá tak predstavuje trvale vysoko aktuálny medicínsky a spoločenský problém.

Dokladom toho sú najnovšie **Odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) pre diagnostiku a liečbu PE z roku 2014** (ďalej **Odporúčania**), rozsiahly 48-stranový dokument so 474 citáciami, obsahujúci podrobne rozpra-

cované teoretické základy problému a praktický návod pre manažment pacienta s PE, založený na súčasných poznatkoch lekárskej vedy a na výsledkoch medicíny dôkazov. V tejto v poradí tretej inovácii *Odporúčaní* (2014, 2008, 2002) lekárska verejnosť so záujmom očakávala vyriešenie viacerých pálčivých otázok manažmentu PE, najmä však jednoznačné stanovisko v indikácii trombolýzy u hemodynamicky stabilného pacienta s dysfunkčnou pravou komorou a pozitívnymi biomarkermi (t. j. PE so stredným rizikom). Ako budeme komentovať v ďalšom, stále chýbajú jednoznačné dôkazy a rozhodnutie, či podať trombolýzu alebo antikoagulačnú liečbu, zostáva záležitosťou individuálneho posúdenia so starostlivým zvážením benefitu trombolýzy v porovnaní s rizikom krvácania. Slovenská kardiologická spoločnosť sa už tradične chopila iniciatívy, *Odporúčania* endorsovala a v snahe rozšíriť najnovšie poznatky v oblasti PE materiál in extenso publikuje v tomto čísle Cardiology Letters. Ďalej bezplatne distribuuje slovenský preklad vreckovej podoby *Odporúčaní* medzi svojich členov.

Po dôslednej analýze dokumentu si v našom príspevku dovoľujeme predostrieť viaceré inovácie v klinickom manažmente PE, ktoré nové *Odporúčania* prinášajú:

1. význam včasnej diagnostiky a liečby
2. inovácia a rozšírenie zoznamu predisponujúcich faktorov venózneho tromboembolizmu (VTE)
3. zjednodušenie pravidiel klinickej predikcie PE
4. adjustácia referenčných hodnôt D-diméru podľa veku
5. subsegmentálna PE

Z ¹Kliniky kardiológie a angiológie LF SZU a NÚSCH, a.s., Bratislava, ²IV. internej kliniky LFUK a UNB, Nemocnica Cyrila a Metoda, Bratislava a ³II. internej kliniky LFUK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 26. novembra 2015; prijaté dňa 27. novembra 2015

Adresa pre korešpondenciu: Prof. MUDr. Iveta Šimková, CSc., Klinika kardiológie a angiológie LF SZU a NÚSCH, a.s., Bratislava, Pod Kráskou hôrkou 1, 833 48 Bratislava 37, Slovenská republika, e-mail: simkova.iveta@gmail.com

6. náhodne zistená PE
7. zdokonalenie klinickej stratifikácie PE so stredným rizikom
8. reperfúzna liečba PE so stredným rizikom
9. začatie liečby antagonistami vitamínu K
10. liečba a sekundárna prevencia VTE novými orálnymi antikoagulantami (NOAKs)
11. včasné prepustenie a ambulantná liečba PE
12. aktuálna diagnostika a liečba CTEPH
13. odporúčania pre diagnostiku a liečbu PE v gravidite a u pacientov s rakovinou.

Na úvod treba zdôrazniť, že v predloženom dokumente, rovnako ako v predchádzajúcich vydaniach, úplne chýba veľmi dôležitá kapitola o prevencii VTE, a to predovšetkým o primárnej. Túto skutočnosť považujeme za významný nedostatok, keďže je všeobecne známe, že účinná prevencia hlbokej venóznej trombózy (DVT) a/alebo jej liečba dokážu predísť PE. Každému pacientovi na základe stratifikácie rizika patrí plný rozsah preventívnych a profylaktických opatrení, ktorý by sa mal riadiť všeobecne akceptovanými smernicami a mal by byť súčasťou tak dôležitého dokumentu. Popri zdravotníckom aspekte prevencie VTE v porovnaní s liečbou VTE a jeho možných následkov, akým je aj PE, nie je zanedbateľný jej ekonomický a celospoločenský aspekt. Problematika prevencie však prekračuje obsahový rámec komentára k aktuálnym *Odporúčaniam*.

Ad 1. Význam včasnej diagnostiky a liečby PE

Vzhľadom na skutočnosť, že úmrtnosť neliečenej PE je najvyššia v prvých hodinách jej vzniku, nové *Odporúčania* ešte viac ako predchádzajúce zdôrazňujú význam včasnej diagnostiky, presnej stratifikácie rizika v zmysle hesla „**Mysli na PE**“. Toto heslo má uplatnenie aj pri **skríningu pre PE rizikových jedincov**. Včasná diagnostika a v rámci nej stratifikácia pacientov s PE má rozhodujúci význam pre ďalší, najmä liečebný manažment pacienta. Rozhoduje ďalej o hospitalizácii, o možnosti včasného prepustenia či ambulantnej liečby. Vzhľadom na vysokú úmrtnosť neliečenej PE najmä v prvých hodinách zdôrazňuje sa iniciácia neodkladnej antikoagulačnej liečby ihneď po vyslovení podozrenia na PE, teda ešte predtým než sa definitívne stanovia, respektíve vylúči diagnóza PE.

Ad 2. Inovácia a rozšírenie zoznamu predisponujúcich faktorov VTE

Rozpoznanie jedinca rizikového pre VTE je „alfa a omega“ prevencie VTE a PE a súčasne aj diagnózy, predovšetkým včasnej. Analýza veľkých súborov v ostatných rokoch prináša tieto **nové faktory predisponujúce vznik VTE a PE**:

1. so silným rizikom: hospitalizácia pre fibriláciu/flutter predsiení v posledných troch mesiacoch, autoimúnne choroby, transfúzia krvi, lieky stimulujúce krvotvorbu, in vitro fertilizácia, infekcie akútne (respiračného, uropoetického systému, HIV) a chronické (črevné)

2. so stredným rizikom: povrchová žilová trombóza
3. so slabým rizikom: cukrovka a hypertenzia, rozoberané v predchádzajúcich odporúčaniach ako potenciálne riziko.

Je známe, že prognózu pacienta s PE determinuje charakter predisponujúcich faktorov. V prípade, že PE vzniká následkom reverzibilných faktorov, sa táto označuje ako **provokovaná** a má lepšiu prognózu v porovnaní s **neprovokovanou PE**, pri ktorej predisponujúce faktory chýbajú. Neprovokovaná PE sa v porovnaní s provokovanou považuje za prognosticky závažnejšiu formu s vyšším rizikom nielen recidív, ale aj vyústenia do závažnej komplikácie PE – do CTEPH. Tvorí asi tretinu všetkých PE, postihuje skôr mladšie vekové skupiny. Odlíšenie neprovokovanej PE, označovanej aj ako idiopatická, má nielen prognostický význam, ale znamená aj potrebu dlhodobej antikoagulačnej liečby, často doživotnej.

Ad 3. Zjednodušenie pravidiel klinickej predikcie PE

Nadväzujúc na predchádzajúce odporúčania sa **pravdepodobnosť PE**, ktorá sa zvykne prezentovať nešpecifickými symptómami a výsledkami základných vyšetrení s obmedzenou senzitivitou a špecifitou, naďalej určuje pomocou osvedčených skórovacích systémov. Najčastejšie sa používa Welsovo skóre a revidované Ženevské skóre v ich pôvodnej, ale aj **zjednodušenej verzii** (Tab. 4). Zjednodušené verzie oboch skórovacích pravidiel prinášajú okrem zjednodušenia skórovania (pridelenie 1 bodu každému znaku, s výnimkou srdcovej frekvencie s pridelením 2 bodov) aj ďalšie zvýšenie ich validácie.

Ďalší krok je identický ako v minulosti. Pacienti s podozrením na PE sa na základe prítomnosti šoku alebo systémovej hypotenzie (sTK < 90 mmHg alebo pokles sTK o ≥ 40 mmHg v trvaní viac ako 15 minút) rozdeľujú do dvoch skupín: skupina **s vysokým rizikom**, respektíve **bez vysokého rizika**. Toto delenie rozhoduje v ďalšom kroku o agresívnosti zvolenej liečebnej stratégie. Hemodynamicky nestabilný pacient (šokový a/alebo hypotenzný) s MDCT alebo echokardiografickým nálezom pozitívnym pre PE je indikovaný na primárnu reperfúznú liečbu. Treba zdôrazniť, že i naďalej pre voľbu liečebnej stratégie, vrátane indikácie reperfúzie, je **rozhodujúca klinická symptomatológia, a nie rozsah PE pri zobrazovacích vyšetreniach**, ktorý nemusí korelovať s hemodynamickou závažnosťou PE. V minulosti sa za prejav hemodynamickej nestability a teda vysokého rizika, považovala aj synkopa. Novšie poznatky nasvedčujú, že samotná synkopa bez iných prejavov hemodynamickej alterácie nepredstavuje marker vysokého rizika, a teda neoprávňuje na reperfúznú liečbu.

Ad 4. Adjustácia referenčných hodnôt D-diméru podľa veku

Odporúčania potvrdzujú naďalej, že negatívna prediktívna hodnota D-diméru je vysoká a vylučuje VTE a PE u pacientov

s nízkou a strednou klinickou pravdepodobnosťou. Špecifická D-diméru pri suspektnej PE však s vekom trvale klesá, a to u osemdesiatnikov až na 10 % a hladina D-diméru sa fyziologicky zvyšuje. Preto sa v *Odporúčaníach* vo veku nad 50 rokov navrhuje **referenčnú hodnotu D-diméru korigovať vzhľadom na vek podľa vzorca vek x 10 µg/l** (napríklad pre 80 rokov abnormálne zvýšená hodnota > 800 µg/l).

Ad 5. Subsegmentálna PE

V diagnostike PE sa za metódu voľby, teda zlatý štandard považuje MDCT, pričom negatívny nález spoľahlivo vylučuje PE a pozitívny nález spoľahlivo potvrdzuje PE, avšak len po segmentálnu úroveň. Subsegmentálne lokalizované nálezy sa odporúča hodnotiť opatrne, pretože môže ísť o falošnú pozitivitu spôsobenú artefaktmi, najčastejšie dýchaním. Svedčí pre to i nedávno publikovaná práca (Hutchinson a spol., 2015), v ktorej až v 25 % išlo o artefakty a „naddiagnostikovanie/overdiagnosis“ PE. Preto izolovaný MDCT nález embolov na subsegmentálnej úrovni vyžaduje na potvrdenie PE ďalšie vyšetrenia, najmä kompresívnu duplexnú ultrasonografiu (DUS). Ak sa DVT potvrdí, je indikácia antikoagulačnej liečby jasná. Odpadá tým diskusia o liečebnom postupe subsegmentálnej PE, pre ktorú *Odporúčania* nemajú jednoznačný návod (klinická pravdepodobnosť PE vs. riziko krvácania).

Ad 6. Náhodne zistená PE

Vysoká dostupnosť a neraz nadbytočná indikácia („overuse“) MDCT, napríklad v rámci diferenciálnej diagnostiky dýchavice a hrudnej bolesti prináša diagnózu **incidentálnej PE**, teda náhodne zistenej PE, t. j. bez príslušnej klinickej symptomatológie. V klinickej praxi sa u týchto pacientov zvykne indikovať antikoagulačná liečba. Nové *Odporúčania* sa však vzhľadom na nedostatok výsledkov medicíny dôkazov k liečbe tejto formy PE nevyjadrujú, len citujú práce, podľa ktorých by pacienti, najmä onkologickí, s náhodne zistenou asymptomatickou proximálne lokalizovanou PE mali byť antikoagulovaní. Vzhľadom na riziko in situ trombózy v prokoagulačnej situácii, ako aj potenciálne riziko rozvoja CTEPH, prikláňame sa k tomuto stanovisku.

Ad 7. Zdokonalenie klinickej stratifikácie PE

Hlavnou zmenou a novátorským počínom *Odporúčaní* oproti predchádzajúcim je nová klasifikácia pacientov s akútnou PE na štyri triedy rizika: vysoké, stredné (intermediárne) s vyšším a stredné s nižším rizikom a nízke. Rozhodujúcim rozdeľovacím kritériom pri tom je **riziko včasnej mortality** (Tab. 9). V tejto klasifikácii podstatnou inováciou je diferencovanie **normotenčných**, teda hemodynamicky stabilných pacientov v strednom riziku, na dve podskupiny: pacienti **s vyšším a nižším stredným rizikom**, a to na základe kombinácie biomarkerov myokardiálneho poškodenia a prítomnosti dysfunkcie pravej komory (PK). Do podskupiny s vyšším stredným rizikom sa zaraďujú pacienti s PE, ktorí

majú súčasne diagnostikovanú dysfunkciu PK pri echokardiografii alebo MDCT a pozitivitu biomarkerov. Chýbanie znakov dysfunkcie PK a negativita kardiálnych biomarkerov alebo pozitívny nález len jedného z týchto dvoch markerov označujú pacientov s nižším stredným rizikom. Odpoveď na otázku, či na mieru rizika vplýva aj úroveň hladiny biomarkerov, však nové *Odporúčania* neprinášajú.

Ďalšou novinkou *Odporúčaní* je implementácia rozšírenej stratifikácie rizika prostredníctvom prognostického modelu **PESI** („pulmonary embolism severity index“ – PESI, **index závažnosti PE**) alebo jeho zjednodušenej varianty **sPESI** („simplified“ PESI) (Tab. 7). Tieto indexy slúžia práve na odlišenie PE s **nízkym** od PE so **stredným (intermediárnym) rizikom**. Poslaním rozšírenej stratifikácie rizika je identifikácia pacientov, ktorí by mohli profitovať z intenzívneho monitorovania počas 2 až 3 dní a prípadne aj z agresívnejšej liečby, čiže trieda PESI ≥ III alebo skóre sPESI ≥ 1, ktorá identifikuje pacientov so stredným (intermediárnym) rizikom. Na druhej strane pacientov stratifikovaných ako nízko rizikových, trieda PESI I a II alebo skóre sPESI = 0, by bolo možné skôr prepustiť alebo liečiť ambulantne. Práve v tejto skupine pacientov vidíme významný prínos PESI a perspektívne zrejme nájde uplatnenie v praxi pri rozhodovaní o čisto ambulantnej liečbe PE.

Klasifikácia PE na základe **rizika včasnej mortality** využíva identifikáciu niektorých rizikových parametrov a výsledky skórovacích systémov. Patria sem: prítomnosť šoku alebo hypotenzie, výsledok skórovacieho systému sPESI so súčtom bodov ≥ 1, ďalej znaky pravokomorovej dysfunkcie pri vyšetrení niektorou z odporúčaných zobrazovacích metód a napokon pozitivita kardiálnych biomarkerov (troponínov alebo NTproBNP).

Ad 8. Reperfúzna liečba PE so stredným rizikom

Posledná dekáda je v znamení očakávania jednoznačného stanoviska k indikácii trombolytickej liečby (TLL) u hemodynamicky stabilného pacienta s dysfunkčnou pravou komorou a pozitívnymi biomarkermi (t. j. PE so stredným rizikom). Žiaľ, pre absenciu jednoznačných dôkazov *Odporúčania* neprinášajú zmenu a primárna reperfúzna liečba vrátane TLL ostáva rezervovaná pre vysoko rizikových, teda šokových a/alebo hypotenzných pacientov. Čiže u pacientov hemodynamicky stabilných, ani u pacientov s vyšším stredným rizikom, rutinná TLL nie je indikovaná. Podľa nových *Odporúčaní* prichádza do úvahy iba pri hemodynamickej dekompenzácií, čo býva asi v 6 %. Teda pacienti s vyšším stredným rizikom vyžadujú starostlivé sledovanie, aby sa včas identifikovali prejavy hemodynamickej nestability a indikovala reperfúzna liečba.

Nemožno úplne súhlasiť s tým, že v nových *Odporúčaníach* sú stále na prvých miestach v schválených trombolytických režimoch streptokináza a urokináza (podávanie v trvaní 12 až 24 hodín). Hoci sa v samotnom texte uvádza, že pri TLL PE by sa pred prolongovaným podávaním (12 až 24 hodín)

trombolytík prvej generácie mali uprednostňovať akcelerované trombolytické režimy v trvaní dvoch hodín. Podľa nášho názoru trombolytikom prvej voľby pri PE by mala byť **altepláza**, ktorá vedie k rýchlejšiemu hemodynamickému zlepšeniu než streptokináza alebo urokináza v prolongovanom režime. Rovnaký názor prezentuje aj Vavera (2015) v nedávno publikovanej práci. Podanie alteplázy by sme určite zvolili vtedy, ak situácia vyžaduje čo najrýchlejšiu úpravu závažne alterovanej hemodynamiky. Bolusovo podávané trombolytiká – retepláza, desmotepláza a tenektepláza – i naďalej nie sú schválené na TLL PE, pretože na ich použitie chýba opora v medicíne dôkazov.

Ad 9. Začatie liečby antagonistami vitamínu K

Antagonisty vitamínu K sa považujú stále za zlatý štandard orálnej antikoagulačnej liečby. Podľa nových *Odporúčaní orálna antikoagulačná liečba* by sa mala začať pokiaľ možno čo najskôr, optimálne v ten istý deň, keď sa začína s parentálnou antikoagulačnou liečbou. Iniciálna dávka warfarínu by mala byť 10 mg u mladších osôb (vek menej ako 60 rokov) a 5 mg u starších osôb.

Ad 10. Liečba a sekundárna prevencia VTE novými orálnymi antikoagulanciami

Prelomovou novinkou nových *Odporúčaní* je zaradenie **nových orálnych antikoagulancií (NOAKs)** do liečby a prevencie recidívy VTE, respektíve PE, a to v triede I, teda rovnakej triede ako antikoagulačná liečba heparínmi a warfarínom. Táto zmena sa opiera o silnú medicínu dôkazov v podobe výsledkov početných štúdií, v ktorých sa preukázala rovnaká účinnosť, respektíve „noninferiorita“ NOAKs v porovnaní s konvenčnou antikoagulačnou liečbou heparínom a/alebo warfarínom a lepšia bezpečnosť pri nižšom riziku najmä závažných hemoragických komplikácií. Indikáciu na liečbu a prevenciu PE majú **inhibítory faktora IIa**: dabigatran a **inhibítory faktora Xa** (v abecednom poradí): apixaban, edoxaban, rivaroxaban. *Odporúčania* uvádzajú NOAKs ako rovnocennú alternatívu ku kombinácii heparínu s warfarínom (apixaban, rivaroxaban) alebo ako alternatívu k warfarínu (dabigatran, edoxaban). Apixaban a rivaroxaban možno teda použiť bez tzv. premostenia heparínom, kým dabigatran a edoxaban vyžadujú predchádzajúce iniciálne podávanie heparínu minimálne počas 5 dní (5 – 10 dní).

Na Slovensku sú NOAKs (abecedne: apixaban, dabigatran a rivaroxaban) schválené na liečbu DVT a prevenciu rekurencie DVT a PE u pacientov s proximálnou DVT (lokalizácia vo v. poplitea a proximálnejšie), ktorá musí byť objektívne potvrdená DUS alebo venografickým vyšetrením. Z indikačného obmedzenia vyplýva, že sa u nás NOAKs nemôžu použiť na liečbu a prevenciu PE u približne 30 % pacientov, u ktorých sa DVT nepodarí objektívne potvrdiť. Doba uhrádzanej liečby u nás je limitovaná maximálne na tri mesiace v prípade prvej provokovanej DVT, na 6 mesiacov v prípade

idiopatickej DVT a na 12 mesiacov v prípade recidivujúcej DVT. Pri poslednej indikácii sa vyžaduje súčasné splnenie aspoň jednej z týchto podmienok:

1. chronická liečba warfarínom nie je dostatočne kontrolovaná v terapeutickom rozmedzí INR 2 – 3, t. j. dve merania zo šiestich nie sú v takto uvedenom terapeutickom rozmedzí,
2. recidíva DVT alebo PE napriek liečbe warfarínom,
3. liečba warfarínom je kontraindikovaná.

Dostupnosť väčšiny NOAKs v rámci terapeutických možností i v SR, so stále väčšími klinickými skúsenosťami, robí túto liečebnú modalitu veľmi perspektívnou. Podmienkou ich využitia je však vynikajúca znalosť indikácií a kontraindikácií zo súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC).

Úplnou novinkou, ktorú prinášajú nové *Odporúčania*, je možnosť použitia **aspirínu** namiesto orálnych antikoagulancií pri nevyhnutnosti predĺženia antitrombotickej profylaxie. Táto situácia môže nastať vtedy, keď po skončení štandardnej doby podávania orálnych antikoagulancií tieto pacient netoleruje alebo ich odmieta. Odporúčanie použiť aspirín, uvedené v triede IIb, teda menej podložené dôkazmi, vychádza zo záverov dvoch prác, v ktorých aspirín preukázal schopnosť znížiť recidívu neprovokovanej VTE alebo PE o 30 – 35 % (Becattini a spol., 2012; Brighton a spol., 2012).

Ad 11. Včasné prepustenie a ambulantná liečba PE

Nové *Odporúčania* prinášajú návod na stratifikáciu nízko rizikových pacientov s pomerne vysokou spoľahlivosťou (trieda PESI I a II alebo skóre sPESI = 0), čo uľahčí rozhodnutie o **včasnom prepustení** pacienta s PE. Pochopiteľne včasné prepustenie nízkorizikového pacienta s PE a jeho následná ambulantná liečba je možná len za podmienok, že je garancia spoľahlivej antikoagulačnej liečby a jej monitorovania. Pre túto skupinu pacientov s nízkym rizikom úmrtia, najmä, ak sú bez závažných komorbidít, ako je malignita, ochorenie srdca alebo pľúc, ak nemajú riziko krvácania a nevyžadujú oxygenoterapiu, by prišla do úvahy aj primárna **ambulantná liečba** PE. Jej efektívnosť a súčasne bezpečnosť potvrdzujú viaceré práce (Kovacs a spol., 2010; Erkens a spol., 2010) a sú predmetom diskusií aj v našom písomníctve (Remková, 2012). Nové *Odporúčania* však pre absenciu jednoznačných kritérií, ktoré umožňujú spoľahlivú identifikáciu vhodných pacientov k tejto forme liečby PE, neposkytujú jednoznačné stanovisko. V našich podmienkach sa zatiaľ ambulantná liečba PE nerealizuje. Predpokladá sa, že zavedenie NOAKs, ktoré majú jednoduché dávkovanie a nevyžadujú laboratórne monitorovanie, ako aj ďalšie zdokonalenie klinickej stratifikácie pacientov s určitou blízkou budúcnosťou umožnia PE ambulantne liečiť.

Ad 12. Diagnostika a liečba CTEPH

CTEPH je samostatnou 4. kategóriou v modernej klasifikácii pľúcnej hypertenzie (PH). Manažment tejto klinicky

a prognosticky závažnej choroby analyzujú tak nové *Odporúčania*, ako aj úplne čerstvé odporúčania ESC pre manažment PH, vydané v septembri 2015. CTEPH predstavuje nepriaznivú komplikáciu PE, ktorá významne redukuje kvalitu a dĺžku života. Vzniká mesiace až roky po pľúcnej embólii, často idiopatickej, keď rekanalizácia napriek liečbe zlyhala. Je teda spôsobená inkompletnou rezolúciou tromboembolov, ale aj ireverzibilnou remodeláciou pľúcnych artérií s progresívnym priebehom. Predpokladá sa, že vznik CTEPH facilituje porušenie rovnováhy medzi prokoagulačnou, antikoagulačnou a fibrinolytickou aktivitou v pľúcnom riečisku po prekonaní jednej alebo opakovaných epizód pľúcnej embólie, často nepoznanej. Príčina nie je jasná, ale je známe množstvo rizikových alebo permissívnych faktorov CTEPH. Choroba sa neraz prejavuje až pokročilým zlyhaním pravého srdca, vo vyše 60 % prípadov bez akejkoľvek tromboembolickej anamnézy. K vzniku CTEPH prispieva absentujúca alebo neadekvátna antikoagulačná liečba, veľký rozsah embolov, pretrvávajúce reziduálne tromby a rekurencia PE, pomerne často klinicky nerozpoznaná. Keďže anamnéza, symptomatológia CTEPH sú často netypické alebo v úvode choroby úplne chýbajú, v *Odporúčaníach* sa kladie veľký dôraz na včasnú identifikáciu CTEPH, vrátane skríningu rizikových faktorov. Pacienti po akútnej epizóde PE, u ktorých pretrvávajú echokardiografické znaky dysfunkcie PK, by mali byť naďalej monitorovaní (ECHOKG s odstupom 3 až 6 mesiacov po prepustení). Rovnako pacienti s perzistujúcou dýchavicou po akútnej PE by mali podstúpiť diagnostické vyšetrenia zamerané na CTEPH. Rutinný skrining CTEPH u všetkých pacientov, ktorí prekonali PE, sa však neodporúča.

Odporúčania prinášajú zmenu v **liečebnom algoritme CTEPH**. Zlatým štandardom ostáva v triede I doživotná antikoagulácia a chirurgická liečba – **pľúcna endarterektómia (PEA)**. Chirurgické riešenie poskytuje významné hemodynamické zlepšenie pri všetkých typoch CTEPH. U pacientov, ktorí nemôžu podstúpiť PEA, prichádzajú do úvahy alternatívne možnosti chirurgickej liečby, ako sú transplantácia pľúc a intervenčná liečba balónikovou angioplastikou, zatiaľ pre nedostatočné skúsenosti a možné riziká (perforácia, reperfúzne poškodenie, restenózy) jestvujúce len v triede IIb C. U všetkých pacientov s CTEPH sa indikuje konvenčná liečba, ktorá zahŕňa **antikoagulanciá, diuretiká a oxygenoterapiu**.

Vďaka priaznivým výsledkom medicíny dôkazov nastala revolučná zmena v **konzervatívnej špecifickej farmakoterapii CTEPH**. Liek riociguat (stimulátor solubilnej guanylát cyklázy) dostal indikáciu I B u neoperabilných pacientov (asi 30 – 40 % všetkých CTEPH pacientov) a operovaných s perzistentnou/rekurentnou PH (14 – 31 % operovaných pacientov). Racionálne špecifickej liečby spočíva v konkomitantnom postihnutí malých ciev, podobnom ako pri idiopatickej pľúcnej artériovej hypertenzii (PAH). Táto tzv. periférna artériopatia sa vyvíja v oblastiach nepostihnutých pľúcnou embóliou ako odpoveď

na vysoký tlak v dôsledku embólie. Špecifická liečba CTEPH má už spomínanú medicínu dôkazov (dve ukončené štúdie BENEFIT – bosentan, CHEST – riociguat). Pozitívne výsledky sú v zmysle zlepšenia hemodynamiky u neoperabilných pacientov a pacientov s pooperačnou perzistentnou PH, čo potvrdzujú aj veľmi dobré klinické skúsenosti aj z nášho centra v NÚSCH. V manažmente CTEPH sa naďalej za kľúčový krok považuje rozhodnutie o operabilite v expertnom centre, v hraničných prípadoch sa odporúča vyžiadať názor ďalšieho expertného centra. Inoperabilní pacienti a pacienti s perzistentnou symptomatickou PH sú potenciálnymi kandidátmi na špecifickú liečbu. Recentné výsledky operačnej liečby poukazujú na významné zlepšenie funkčnej triedy a kvality života. Podľa najnovších údajov z registra CTEPH (Pepke-Zaba et al. Circulation 2011;124:1973), ktorého sa zúčastnilo aj naše pracovisko na NÚSCH, bolo spomedzi všetkých pacientov s CTEPH, žiaľ, až 37 % pacientov hodnotených ako neoperabilných, a to pre chirurgickú nedosiahnuteľnosť lézií, vysokú pľúcnu vaskulárnu rezistenciu, pokročilý vek a komorbiditu. Podľa *Odporúčaní* v triede IIb možno „off-label“ použiť aj ostatné špecifické lieky, ktoré sú schválené na liečbu PAH (analógy prostacyklínu, antagonisti endotelínových receptorov a inhibítory fosfodiesterázy). V *Odporúčaníach* sa zdôrazňuje nevyhnutnosť sústrediť manažment pacientov s CTEPH v špecializovaných centrách, ktoré majú dostatok klinických skúseností s týmto ochorením. V podmienkach Slovenska kritériá pre centralizovanú starostlivosť o pacientov s CTEPH spĺňa naše centrum na Klinike kardiológie a angiológie LF SZU a NÚSCH a. s. v Bratislave, ktoré v rámci 15-ročných skúseností garantuje komplexnú liečebnú starostlivosť „up to date“.

Ad 13. Odporúčania pre diagnostiku a liečbu PE v gravidite a u pacientov s rakovinou

Nové *Odporúčania* v porovnaní s rokom 2008 venujú viac pozornosti manažmentu PE v gravidite a u onkologických pacientov. Manažment PE v **gravidite** sa opiera o *Odporúčania* ESC pre manažment kardiovaskulárnych ochorení v gravidite, ktoré boli publikované v roku 2011. Gravidita so sprievodnými anatomickými a fyziologickými zmenami komplikuje interpretáciu symptómov a klinických znakov PE a DVT, diagnostika je problematickejšia, a to aj pre obavu z potenciálne rizikových diagnostických vyšetrení, najmä poškodenie plodu ionizujúcim žiarením. Na druhej strane významné riziko pre matku a plod predstavuje nielen nesprávne stanovená diagnóza PE, ale aj nesprávne indikovaná antikoagulačná liečba. Preto je potrebné stanovenie diagnózy PE s maximálnou istotou. D-dimér môže byť v gravidite zvýšený aj fyziologicky a tak je jeho diagnostická výťažnosť podstatne nižšia ako u ostatnej populácie pacientov. Napriek tomu je negatívny výsledok D-diméru v gravidite cenný v tom, že zabráňuje zbytočnému indikovaniu ďalších potenciálne rizikových zobrazovacích

vyšetrení. Diagnosticky veľmi cenný je výsledok vyšetrenia DUS. Nález pozitívny pre proximálnu DVT podporuje diagnózu PE a u pacientok s PE bez vysokého rizika priamo indikuje antikoagulačnú liečbu. Čo sa týka ďalších zobrazovacích metód v nových *Odporúčaniach*, preklasifikovala sa preferencia, čiže sa preferuje perfúzna scintigrafia pred MDCT, pri ktorom je pre vyššiu radiačnú záťaž pre prsník síce malé, ale významné riziko následného vzniku rakoviny. Perfúzna pľúcna scintigrafia by sa mala preferovať najmä vtedy, ak je RTG hrudníka bez abnormalít, zatiaľ čo MDCT sa odporúča pri abnormálnom náleze na RTG hrudníka alebo pri nedostupnosti perfúznei pľúcnej scintigrafie. Od ventilačnej scintigrafie u mladých, predtým zdravých žien s normálnym RTG hrudníka, sa upúšťa, keďže neprispieva k zlepšeniu diagnózy PE a predstavuje ďalšiu radiačnú záťaž. Základným **pilierom antikoagulačnej liečby** v gravidite je **nízkomolekulový heparín (LMWH)** v dávke podľa telesnej hmotnosti. Pre použitie fondaparínu v gravidite chýbajú dôkazy. Warfarín, ktorý prechádza placentou a môže byť zodpovedný za vznik embryopatií a krvácania plodu, je v gravidite kontraindikovaný. Rovnako sú v gravidite kontraindikované aj NOAKs. Rutinné monitorovanie faktora Xa pri podávaní LMWH v gravidite nie je nevyhnutné, indikované je len u mimoriadne obéznych pacientok a pri renálnej insuficiencii. Ak sa plánuje epidurálna anestéza, LMWH by sa mal najmenej 12 hodín pred pôrodom vysadiť a s jeho podávaním sa môže znova začať 12 – 24 hodín po extrakcii epidurálnej cievky. Po pôrode, a to aj pri dojčení, sa môže pokračovať v antikoagulačnej liečbe warfarínom. Antikoagulačná liečba by sa mala podávať najmenej 6 týždňov po pôrode. Celkovo by mala trvať najmenej tri mesiace. Podľa najnovších poznatkov TLL má v gravidite približne rovnaké riziko komplikácií ako u ostatnej populácie pacientov. Jej použitie, najmä v peripartálnom období, by však malo zostať rezervované len pre kritické, život bezprostredne ohrozujúce situácie.

Pacienti s **malígnym ochorením** majú vo všeobecnosti 4krát vyššie riziko VTE ako ostatná populácia, chemoterapia 6-násobne vyššie. Napriek tomu sa rutinná antitrombotická profylaxia pri chemoterapii neindikuje, výnimku predstavujú iba chemoterapeutické režimy zahrňujúce talidomid a lenalidomid pri mnohopočetnom myelóme. Riziko VTE sa extrémne (viac ako 90-násobne) zvyšuje počas prvých 6 týždňov po operácii zhubného nádoru a pomerne vysoké (30-násobné) zostáva ešte aj 4 až 12 mesiacov po chirurgickom výkone, čo by sa malo zohľadniť v adekvátnej dĺžke trvania antitrombotickej profylaxie. Štandardne odporúčená dĺžka trvania antitrombotickej profylaxie počas 30 dní tu zrejme nebude postačujúca. Pri diagnostike a stratifikácii PE je výskyt malígneho ochorenia zahrnutý do skórovacích systémov a prispieva k zvýšeniu pravdepodobnosti a aj rizika PE. Hladina D-diméru býva u pacientov s malígnym ochorením pomerne často nešpecificky zvýšená, takže pravdepo-

dobnosť jeho negativity, a tým aj diagnostická výťažnosť je nižšia oproti pacientom bez malignity. Referenčná hodnota D-diméru je rovnaká ako u ostatnej populácie pacientov. Pre pomerne častú falošnú pozitivitu D-diméru niektorí autori navrhujú jeho vyššiu referenčnú hodnotu (700 µg/l), ktorá však vyžaduje ďalšiu validáciu. Keďže sa pacienti s malígnym ochorením často podrobujú CT vyšetreniam, podstatne častejšie ako ostatná populácia majú náhodne diagnostikovanú klinicky nesuspektnú, asymptomatickú PE. Pri tejto sa vzhľadom na vysokú rizikovosť a horšiu prognózu odporúča rovnaká liečebná stratégia ako u pacientov so symptomatickou PE. Ako sme už uviedli, prognóza PE u pacientov s malígnym ochorením je podstatne horšia ako u ostatnej populácie pacientov s podstatne vyšším výskytom úmrtia, šoku a recidívy PE. Na stanovenie rizika rekurencie VTE u pacientov s malignitou nové *Odporúčania* uvádzajú skórovací systém, ktorý na základe posúdenia štyroch nezávislých markerov (pohlavie, lokalizácia nádoru, TNM štádium a predchádzajúci výskyt VTE) umožňuje identifikovať pacientov s vysokým rizikom rekurencie, a tým pomáha pri individuálnom rozhodovaní o dĺžke trvania antikoagulačnej liečby. Vysoké riziko VTE majú najmä pacienti s mnohopočetným myelómom, zhubným nádorom mozgu a pankreasu, ako aj pacienti v pokročilých štádiách rakoviny. Riziko VTE je u žien s malígnym ochorením vyššie ako u mužov. U hemodynamicky stabilných pacientov s PE a malígnym ochorením sa ako **prvá línia antikoagulačnej liečby** odporúča **LMWH** s jej následným pokračovaním počas 3 až 6 mesiacov. Liečba LMWH sa v tejto situácii považuje za účinnejšiu a bezpečnejšiu než kombinácia heparínu a warfarínu. Pre použitie fondaparínu a NOAKs na liečbu PE pri malígnom ochorení chýbajú dôkazy. Ak je odôvodnené predĺženie liečby vyše 3 až 6 mesiacov, možno použiť LMWH alebo prejsť na warfarín. Predĺženie liečby je oprávnené pri pretrvávaní vysokého rizika rekurencie PE, teda do vyliečenia malígneho ochorenia alebo bez časového obmedzenia, ak sa malignita nedá vyliečiť. Indikácia a spôsob antikoagulačnej liečby by sa mal kontinuálne prehodnocovať v závislosti od úspešnosti liečby malígneho ochorenia, rizika rekurencie VTE, rizika krvácania a preferencií pacienta. Manažment PE u pacientov s malígnym ochorením a vysokým rizikom krvácania, čo sa v praxi vyskytuje pomerne často, môže byť veľmi komplikovaný a *Odporúčania* sa touto problematikou podrobnejšie nezaoberajú. V tejto situácii prichádza do úvahy len individuálne rozhodnutie lekára na základe posúdenia, čo pacienta viac ohrozuje. U asi 10 % pacientov s neprovokovanou PE sa v priebehu 5 až 10 rokov, najčastejšie však v priebehu 1 až 2 rokov, diagnostikuje malígne ochorenie. Z tohto dôvodu niektorí autori u pacientov s neprovokovanou PE odporúčajú skríning okultného malígneho ochorenia a navrhujú realizáciu CT vyšetrenia brucha a malej panvy v kombinácii s mamografiou a cytologickým vyšetrením spúta. V súčasnosti však nie je jednoznačný konsenzus

o tom, či robiť skrining malígneho ochorenia u všetkých pacientov s neprovokovanou PE. Autori nových *Odporúčaní* sa prikláňajú k názoru, že indikácia vyšetrení zameraných na pátranie po malignite by sa mala posudzovať individuálne na základe zhodnotenia anamnézy, fyzikálneho vyšetrenia, výsledkov laboratórnych vyšetrení a RTG hrudníka.

Nefarmakologická liečba

Transkatérové techniky v liečbe PE sú relatívne málo rozšírené, viažu sa na pracoviská s tréningom v intervenčnej rádiológii a angiológii, ako je to v SR prakticky len v kardiocentrách. Obdobne **chirurgická embolektómia** je vysokošpecializovaný výkon tým, že vyžaduje mimotelový obeh a môže sa realizovať len na špecializovaných pracoviskách.

Implantácia kaválnych katétrov sa pre absenciu výsledkov medicíny dôkazov dostala do úzadia a indikuje sa v špecifických situáciách, dominantne pri významnom prechodnom riziku VTE. Adekvátne skúsenosti s touto metódou sú v NÚSCH v Bratislave.

Zhrnutie

VTE s PE sú tak významnými a častými kardiovaskulárnymi ochoreniami, že nové *Odporúčania* je nevyhnutné čo najskôr a v čo najširšej miere implementovať do povedomia všetkých riadiacich zložiek a do každodennej praxe na všetkých úrovniach výkonných zložiek nášho zdravotníctva. Predpokladom pre manažment PE v súlade s *Odporúčaniami* okrem odbornej erudície lekárov je zabezpečenie dostupnosti potrebných vyšetrovacích metód a prístrojového vybavenia našich nemocníc, najmä však 24-hodinová dostupnosť echokardiografie, DUS a MDCT.

Nové *Odporúčania* nepriniesli prevratné zmeny, ich autorom však rozhodne nemožno uprieť snahu o racionalizáciu a tak podstatné zjednotenie jednotlivých krokov v manažmente PE. V popredí naďalej stojí iníciaľne klinické zhodnotenie v duchu hesla „myslieť na možnosť PE“. Okrem zlepšenia diagnostiky a liečby PE, ktoré sú predmetom *Odporúčaní*, by sme chceli na záver zdôrazniť potrebu stratifikácie rizika a podľa toho profylaxie VTE, lebo „Plúcna embólia nevznikne bez venózneho trombozy“. Predovšetkým adekvátna prevencia VTE a v ďalšom neustále zlepšovanie diagnostiky a liečby PE je jedinou cestou ku zníženiu výskytu VTE a ku zlepšeniu nepriaznivého osudu pacientov s PE v akútnej fáze, ale aj v podobe chronických komplikácií, ako je potenciálne fatálna CTEPH. Žiaľ, mortalita na PE napriek intenzívnym preventívnym opatreniam a modernej liečbe neklesla, ba dokonca dnešná doba prináša so sebou viaceré VTE facilitujúce a provokujúce okolnosti.

Literatúra

1. Agnelli G, Büller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369(9):799-808.
2. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378(9785):41-48.
3. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;366(21):1959-1967.
4. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Resp* 2009;33(2):325-331.
5. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;367(21):1979-1987.
6. Büller HR, Decousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369(15):1406-1415.
7. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366(14):1287-1297.
8. Douma RA, van Sluis GL, Kamphuisen PW, et al. Clinical decision rule and D-dimer have lower clinical utility to exclude pulmonary embolism in cancer patients. Explanations and potential ameliorations. *Thromb Haemost* 2010;104(4):831-836.
9. Erkens PMG, Gandara E, Wells P, et al. Safety of outpatient treatment in acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2010;8(11):2412-2417.
10. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*, doi:10.1093/eurheartj/ehv317.
11. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(3):370-372.
12. Henriksson P, Westerlund E, Wallén H, et al. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. *BMJ* 2013;346:e8632.
13. Hutchinson BD, Navin P, Marom EM, et al. Overdiagnosis of pulmonary embolism by pulmonary CT angiography. *Am J Roentgenology* 2015;205(2):271-277. doi: 10.2214/AJR.14.13938.
14. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e419S-e494S.
15. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute

- pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35(43):3033–3069, 3069a–3069k.
16. Kovacs MJ, Hawel JD, Rekman JF, Lazo-Langner A. Ambulatory management of pulmonary embolism: a pragmatic evaluation. *J Thromb Haemost* 2010;8(11):2406–2411.
17. Lankeit M, Gomez V, Wagner C, et al. A strategy combining imaging and laboratory biomarkers in comparison with a simplified clinical score for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2012;141(4):916–922.
18. Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A, et al. Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Circulation* 2012;126(4):448–454.
19. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*, 2011;124:1973–1981.
20. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom LC, Borghi C, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32(24):3147–3197.
21. Remková A. Liečba akútnej pľúcnej embólie v ambulantných podmienkach. *Interná med.* 2012;12(1):10–13.
22. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, et al. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation* 2012;125(17):2092–2099.
23. Sanchez O, Trinquart L, Caille V, et al. Prognostic factors for pulmonary embolism: the prep study, a prospective multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(2):168–173.
24. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129(7):764–772.
25. Sørensen HT, Horvath-Puho E, Lash TL, et al. Heart disease may be a risk factor for pulmonary embolism without peripheral deep venous thrombosis. *Circulation* 2011;124(13):1435–1441.
26. Šimková I, Jurkovičová O, Gašpar L. Komentár k Odporúčaniam Európskej kardiologickej spoločnosti pre diagnostiku a manažment pacientov s akútnou pľúcnou embóliou. *Cardiol.* 2009;18(3):147–151.
27. Remková A, Šimková I, Valkovičová T. Platelet abnormalities in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(6):9700–9707.
28. Šimková I. Chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia, aktuálny manažment. *Vaskulárna medicína* 2012;4(3–4):55–59.
29. Kaldarárová M, Šimková I, Valkovičová T, et al. Pulmonary thromboembolism in congenital heart defects with severe pulmonary arterial hypertension *CorVasa* 2013;55(2):209–214.
30. Šimková I, Redhammer R. Komentár k Odporúčaniam pre diagnostiku a manažment akútnej pľúcnej embólie. *Cardiol* 2001;10:217–222.
31. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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 Sep;29(18):2276–2315.
32. Vavera Z. Plicní embolie ve světle nových doporučení. *Interv Acut Kardiol* 2015;14(2):77–83.