

Comment on 2019 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism

Komentár k Odporúčaniam ESC pre diagnostiku a manažment akútnej pľúcnej embólie v roku 2019

Šimková I¹, Gašpar L^{2,3}

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

Akútna pľúcna embólia je z epidemiologického hľadiska častým a nebezpečným ochorením, ktorého klinický význam zdôrazňuje i skutočnosť, že napriek pokrokom v prevencii, diagnostike a liečbe má stále vysoké zastúpenie dlhodobých následkov a neakceptovateľne vysokú mortalitu. Podľa štatistických údajov patrí pľúcnej embólii (PE) z kardiovaskulárnych príčin úmrtí dlhodobo tretie miesto, po infarkte myokardu a cievnej mozgovej príhode (1). Odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) pre diagnostiku a manažment akútnej pľúcnej embólie boli po štyroch rokoch aktualizované za spolupráce Pracovnej skupiny pre diagnostiku a manažment akútnej pľúcnej embólie ESC a Európskej respiračologickej spoločnosti a v roku 2019 publikované v *European Heart Journal*; 2019 – doi/10.1093/eurheartj/ehz405. Tento 61-stranový dokument so 478 citáciami, obsahujúci popri teoretických aspektoch aj podrobne rozpracovaný praktický návod pre manažment pacienta s PE, je založený na aktuálnych vedeckých poznatkoch a na najnovších výsledkoch medicíny dôkazov. Táto v poradí štvrtá inovácia *Odporúčaní* (2019, 2014, 2008, 2000) prináša viacero novinek v diagnostike, hodnotení rizika, terapeutických stratégiách, pričom reaguje na vstup nových non-vitamín K dependentných perorálnych antikoagulancií (NOAK) do klinickej praxe. Veľký dôraz sa kladie i na problematiku PE pri malignite, v gravidite, inovuje sa pohľad na dlhodobý manažment po prekonanej akútnej PE vrátane detekcie komplikácií a prevencie recidív. Slovenská kardiologická spoločnosť sa už tradične chopila iniciatívy, *Odporúčania* endorsovala a v snahe rozšíriť najnovšie

poznatky v oblasti PE materiál in extenso sprístupňuje na svojej webovej stránke, ďalej bezplatne medzi svojich členov distribuuje slovenský preklad vreckovej podoby *Odporúčaní*, ktorý je prílohou tohto čísla *Cardiology Letters*.

Odporúčania 2019 priniesli zmeny a novinky viacerých častí pôvodného dokumentu z roku 2014 (hemodynamická instabilita a vysokoriziková PE, na riziko adaptovaný diagnostický algoritmus, nové postupy v diagnostike, prognostický význam dysfunkcie PK, integrovaný algoritmus manažmentu, indikácie na extendovanú liečbu po PE, PE asociovaná s malignitou, diagnostika a manažment PE v gravidite, dlhodobé sledovanie a vyhľadávanie neskorých následkov PE). Po dôslednej analýze dokumentu si v našom príspevku niektoré z týchto inovácií v klinickom manažmente PE dovoľujeme komentovať:

- 1. V diagnostike na základe D-diméru, DUS venózneho systému, V/P scintigrafie**
- 2. Pri stanovení rizika**
 - a. posudzovanie PK
 - b. zvažovať a brať do úvahy validované skóre, ktoré kombinujú klinické, zobrazovacie a laboratórne prognostické faktory s cieľom ďalšej stratifikácie závažnosti PE
- 3. Pri PE v gravidite**
 - a. nezabúdať na embolizáciu amniovou tekutinou
 - b. pri vysokom riziku zvažovať trombolýzu alebo chirurgickú embolektómiu
 - c. a pri laktácii sa NOAKs neodporúčajú.

Z ¹Kliniky kardiológie a angiológie LF SZU a NÚSCH, a. s., Bratislava, ²I. internej kliniky LF UK a UN Bratislava a ³Fakulty zdravotníckych vied UCM Trnava, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 6. decembra 2020; prijaté dňa 9. decembra 2020

Adresa pre korešpondenciu: prof. MUDr. Iveta Šimková, CSc., FESC, FACC, Klinika kardiológie a angiológie LF SZU a NÚSCH, a. s., Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: simkova.iveta@gmail.com
prof. MUDr. Ľudovít Gašpar, CSc., I. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: ludovitgaspar@gmail.com

4. Oproti predchádzajúcim odporúčaniam (2014) došlo k „prítvrdeniu“ triedy odporúčaní pri nasledovných situáciách:

- a) záchranná trombolytická liečba pri hemodynamickom zhoršovaní (z triedy IIa na I)
- b) alternatívou záchrannej trombolytickej liečby by mohla byť chirurgická embolektómia alebo katérová liečba (z triedy IIb na IIa)
- c) na vylúčenie PE počas gravidity a v postpartálnom období by sa malo využívať stanovenie D-diméru a nástroje klinickej predikcie (z triedy IIb na IIa)
- d) u asymptomatických pacientov, ktorí prežili PE a majú vyššie riziko CTEPH, možno uvažovať o ďalšom sledovaní a vyšetrovaní (z triedy III na IIb).

5. V dlhodobom sledovaní po PE a detekcii neskorých následkov

- a. etabloval sa úplne nový prístup s rutinným klinickým vyšetrením po PE o 3 až 6 mesiacov
- b. zavedenie integrovaného modelu starostlivosti po PE s cieľom zabezpečiť optimálny prechod z nemocničnej do ambulantnej starostlivosti
- c. poukazovanie pacientov s pozitívnym V/P skenom a symptómami > 3 mesiace po PE do expertného centra pre CTEPH.

Na úvod treba zdôrazniť, že v predložennom dokumente, rovnako ako v predchádzajúcich vydaniach, úplne chýba veľmi dôležitá kapitola o **primárnej prevencii venózneho tromboembolizmu (VTE)**. Túto skutočnosť považujeme za chronický nedostatok, keďže je všeobecne známe, že účinná prevencia hlbokaj venózne trombozy a/alebo jej liečba dokážu predísť PE. 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. Každému pacientovi na základe stratifikácie rizika patrí plný rozsah preventívnych a profylaktických opatrení, ktorý by sa mal riadiť všeobecne akceptovanými smernicami.

Sekundárnej prevencii a hodnoteniu rizika recidívy VTE (nízke, stredné a vysoké riziko – tabuľka 11, str. 33) sa aktuálne *Odporúčania 2019* detailne venujú. Na základe **rizika recidívy v dlhodobom horizonte** sa tiež uvádza nová kategorizácia rizikových faktorov VTE. Treba zdôrazniť, že kľúčovou a primárnou podmienkou je vedomosť o sile rizikových faktorov [Tabuľka 3, str. 10 rozdelenie na silné (OR > 10), stredne silné (OR 2 – 9) a slabé rizikové faktory (OR < 2)]. Z poznania týchto predisponujúcich faktorov možno usudzovať na potenciálne riziko vzniku VTE a z toho vyplývajúcej nevyhnutnosti **preventívnych opatrení**. Kým povedomie o silných rizikových faktoroch VTE je v našej odbornej verejnosti i vplyvom postgraduálnych aktivít našich odborných spoločností (SKS, SAS SLS, SIS SLS) dobre etablované, pri stredne silných rizikových faktoroch, ktoré sú veľmi často prítomné u pacientov v ambulantnej a nemocničnej klinickej praxi (kongestívne srdcové zlyhávanie, alebo respiračné

zlyhanie, pneumónia, infekcia močových ciest, intravenózne katétre a elektródy, centrálné venózne katétre a ďalšie rizikové faktory), je žiaduce ich systematickejšie vzatie do úvahy pri hodnotení individuálneho rizika VTE.

Ad 1. Diagnostika

V diagnostike *Odporúčania 2019* tak ako v minulosti zdôrazňujú kľúčové postavenie stanovenia klinickej (predtestovej) pravdepodobnosti PE (ešte pred zobrazovacím vyšetrením), ktorá má i prognostický význam vo všetkých diagnostických algoritmoch PE. Môže sa vykonať pomocou empirického klinického zhodnotenia alebo s využitím predikčných nástrojov, ako sú známe Revidované ženevské alebo Wellsove kritériá klinickej predikcie PE.

Význam stanovenia **D-diméru** v plazme je kruciálny z aspektu jeho negatívnej prediktívnej hodnoty, keď normálna hodnota D-diméru svedčí proti PE alebo HVT. V aktuálnych *Odporúčaníach* sa konštatuje, že špecifickosť D-diméru pri supponovanej PE sa postupne s vekom znižuje na takmer 10 % u pacientov vo veku > 80 rokov. Preto sa odporúča korekcia hraničných hodnôt D-diméru na vek u pacientov starších než 50 rokov (2). Osobitne problematické je zhodnotenie hladín D-diméru pri podozrení na PE v gravidite, keďže je známe, že hodnoty D-diméru v priebehu tehotenstva kontinuálne stúpajú (3, 4), pričom až u 25 % tehotných žien v treťom trimestri presahujú hodnotu 500 µg/l. Táto skutočnosť preto ešte viacej znižuje i tak nízku diagnostickú špecifickosť pre diagnostiku PE v gravidite.

V kontexte s diagnostikou PE v gravidite ako pozitívne hodnotíme skutočnosť, že sa v *Odporúčaníach 2019* uvádza odhadované množstvo žiarenia absorbovaného v rámci diagnostiky PE. Uvedená je ako odhadovaná fetálna radiačná expozícia, tak i odhadovaná radiačná expozícia materského prsníka. Z týchto hodnôt sa dá vykalulovať, či a aký je súlad medzi získanými diagnostickými informáciami z vyšetrenia a dávkou ožiarovania a sú tak garantované základné princípy radiačnej ochrany. Tento prístup si samozrejme vyžaduje moderné technické vybavenie a teda obnovu zastarenej techniky.

U tehotných žien, ale aj u pacientov s alergiou na kontrast, s renálnou insuficienciou s nízkou klinickou pravdepodobnosťou PE by sa na zvýšenie špecificity mal indikovať (trieda IIa) **ventilačno-perfúzny sken**, a to u hemodynamicky stabilných pacientov. Práve vyhodnotenie integrovaného rizika, t. j. hemodynamická stabilita či nestabilita determinuje diagnostickú stratégiu (Obr. 4, str. 28, Obr. 5, str. 29). V nej je už tradične bezpodmienečným krokom **transtorakálna echokardiografia** (TTE) s principiálnou požiadavkou zhodnotenia PK. Ak pulmoangiografia pomocou počítačovej tomografie (CTPA) nie je k dispozícii, treba liečiť pacienta ako s vysokorizikovou PE. Keďže postavenie TTE je v *Odporúčaníach 2019* principiálne, táto skutočnosť vyžaduje aj pre klinickú prax na Slovensku etablovanie 24-hodinovej dostupnosti tejto metódy v príslušných zdravotníckych zariadeniach. Obdobne

to platí aj pre CTPA. Jedine takýmto komplexným diagnostickým a následným terapeutickým postupom, s využitím znalostného potenciálu zdravotníckych pracovníkov, možno zvrátiť nepriaznivé údaje o mortalite na PE v Slovenskej republike. Vzhľadom na skutočnosť, že došlo k výraznému poklesu patologicko-anatomických pitiev, skutočný výskyt smrteľných PE možno len odhadovať. Z našej staršej analýzy 23-ročného sledovania výskytu smrteľných PE v podmienkach internej kliniky pri 70-percentnej pitvanosti vyplynulo, že 12 % úmrtí bolo v priamej a príčinnej súvislosti s PE (5). Iná práca, taktiež z prostredia internej kliniky, vyhodnotila výskyt, diagnostiku a liečbu PE v 10-ročnom období, pričom celková úmrtnosť pacientov s PE bola 18 % (6).

Ad 2. Riziková stratifikácia

Na určenie terapeutického manažmentu je nevyhnutná riziková stratifikácia pacientov na základe kritérií jej závažnosti a rizika včasného úmrtia. (Tab. 8, str. 21). Z klinických skórovacích systémov, ktoré integrujú závažnosť PE a komorbiditu, sa pre prax odporúča index závažnosti PE (PESI) v pôvodnej, ale i zjednodušenej verzii (sPESI). Avšak napriek nízkemu PESI alebo sPESI = 0 aktuálne *Odporúčania* vyžadujú posúdenia funkcie PK pomocou zobrazovacích metód alebo laboratórnych biomarkerov (trieda IIa).

Ad 3. PE v gravidite a pri malignite

Problemátike výskytu PE v niektorých špecifických situáciách (gravidita, malignita) sa v *Odporúčaníach* venuje veľká pozornosť, so zahrnutím najnovších poznatkov a pokrokov v diagnostike a liečbe.

U tehotných sme niektoré špecifiká diagnostiky už komentovali, *Odporúčania 2019* navyše zdôrazňujú u žien v peria a postpartálnom období pri nevysvetlenej hemodynamickej nestabilite alebo pri zhoršenom dýchaní, pri diseminovanej intravaskulárnej koagulácii potrebu uvažovať o embolizácii amniovou tekutinou (trieda IIa).

Liekom voľby PE v gravidite je LMWH. Na rozdiel od antagonistu vitamínu K a NOAK, LMWH neprestupuje placentou, a preto nepredstavuje riziko fetálneho krvácania alebo teratogenicity. NOAK sa neodporúča ani v období laktácie. Aktuálne *Odporúčania* ďalej hovoria, že by sa pri vysokorizikovej PE u tehotných malo uvažovať aj o trombolýze alebo chirurgickej embolektómii (trieda IIa).

Vzťah medzi malignitou a VTE je už dlhodobo známy, vrátane základných mechanizmov jej vzniku, ktoré sú komplexné, počnúc prestúpením nádorových buniek do steny ciev, venóznou stázou, hyperkoagulabilitou, ako i samotným vplyvom liečebných postupov (operácia, chemoterapia, hormonálna liečba). Približne 20 % pacientov z celkového počtu osôb postihnutých flebotrombózou má malígne ochorenie (7). Flebotrombózy u týchto pacientov majú niektoré osobitné charakteristiky, napríklad rozsiahlejšie postihnutie, časté rekurencie, neobvyklé lokalizácie a horšiu terapeutickú

odpoveď na antikoagulačnú liečbu. Odporúčania zdôrazňujú práve skutočnosť, že pacienti s PE pri onkologickom ochorení majú zvýšené riziko recidívy VTE, napriek adekvátnej antikoagulačnej liečbe, ako i častejšie hemoragické komplikácie vyplývajúce z tejto liečby. Okrem zaužívaného spôsobu parenterálnej antikoagulácie s nízkomolekulárnym heparínom (LMWH), boli do *Odporúčaní 2019* zahrnuté i poznatky o použití NOAK – edoxabanu a rivaroxabanu (8, 9) v tejto indikácii. Konštatuje sa, že sú terapeutickou alternatívou pre túto skupinu pacientov, avšak potrebná je opatrnosť na ich využitie pri nádoroch gastrointestinálneho traktu, keďže sa pozoroval častejší výskyt hemorágií.

Ad 4. Liečba

Odporúčania explicitne zdôrazňujú, že u pacientov s vysokou alebo strednou klinickou pravdepodobnosťou akútnej PE je indikovaná adekvátna antikoagulačná liečba ešte pred ukončením diagnostického procesu. Okrem obvyklej iniciálnej aplikácie LMWH, pentasacharidu (fondaparinux), alebo intravenózne kontinúálnej infúzie s nefrakcionovaným heparínom, možno u hemodynamicky stabilných pacientov, u ktorých nie je predpoklad, že si budú vyžadovať reperfúziu liečbu, začať aplikáciu NOAK ako alternatívnej liečebnej modalít (10, 11). *Odporúčania 2019* zdôrazňujú prínos a prednosti NOAK v porovnaní s antagonistom vitamínu K a odporúčajú ich v týchto prípadoch uprednostniť, pokiaľ nie sú prítomné kontraindikácie, napríklad renálne zlyhanie alebo gravidita.

Pacienti s antifosfolipidovým syndrómom majú byť ale principiálne liečení antagonistom vitamínu K, predovšetkým pri súčasnej pozitívite lupus-antikoagulans, antikardiolipínových protilátok (ACLA) a protilátok proti β_2 -glykoproteínu-1 (β_2 -GP1). Tieto protilátky zvyšujú riziko rozvoja opakovaných trombóz tak v žilách, ako aj v artériách. Štúdia porovnávajúca efekt warfarínu a rivaroxabanu musela byť predčasne ukončená vzhľadom na významne vyšší výskyt tromboembolických príhod v ramene s rivaroxabanom (12).

V *Odporúčaníach 2019* sú jasne definované kritériá hemodynamickej instability, ktorá charakterizuje vysokorizikovú akútnu PE (zastavenie srdca, obštrukčný šok, perzistujúca hypotenzia). V trombolytických schémach, z aspektu používaných molekúl (trombolytík), aplikačných režimov a kontraindikácií fibrinolýzy, nie sú zmeny oproti doposiaľ používanej praxi. Opätovne sa zdôrazňuje prínos trombolýzy predovšetkým u pacientov s vysokorizikovou PE vzhľadom na významnú redukciu výskytu kombinovaného ukazovateľa mortality a recidivujúcej PE. Pritvrďuje sa indikácia záchranej trombolytickej liečby (z triedy IIa na I) pri hemodynamickom zhoršovaní. Alternatívou záchranej trombolytickej liečby by mohla byť chirurgická embolektómia alebo katéťrová liečba (z triedy IIb na IIa). K optimalizácii akútnej terapie PE s vysokým rizikom (predovšetkým systémová trombolýza, alternatívne chirurgická embolektómia alebo perkutánna katéťrová liečba) je vhodné zvážiť vytvorenie multidiscipli-

nárneho tímu a programu manažmentu PE, v závislosti od možností a skúseností dostupných v príslušnej nemocnici.

Z klinického aspektu je veľmi dôležitá problematika režimu a trvania antikoagulácie po PE u pacientov bez malignity. Pokiaľ bola PE podmienená iným ako prechodným, respektíve reverzibilným rizikovým faktorom, odporúča sa pokračovať v antikoagulačnej liečbe i po troch mesiacoch. V *Odporúčaníach 2019* je explicitne uvedené, že po šiestich mesiacoch terapeutickú antikoaguláciu by sa malo uvažovať o redukovanej dávke NOAK – apixabanu (2,5 mg dvakrát denne) alebo rivaroxabanu (10 mg raz denne). Ak sa na predĺženie antikoagulácie po PE zvolí dabigatran alebo edoxaban, dávky by mali ostať nezmenené, keďže režimy s redukovanými dávkami sa neskúmali v špecializovaných štúdiách. U pacientov, ktorí sú v terapeutickom moduse predĺženej antikoagulácie, sa odporúča realizovať v pravidelných intervaloch kontroly so zhodnotením rizika krvácania, vrátane vyšetrenia laboratórnych parametrov (hepatálnych a obličkových funkcií). Aj z vlastných skúseností považujeme tieto kontroly za veľmi dôležité, a to nielen u polymorbidných pacientov.

Ad 5. Dlhodobé sledovanie a vyhľadávanie neskorých následkov

Priechodnosť pľúcneho riečiska sa u väčšiny pacientov, ktorí PE prežijú, v priebehu niekoľkých mesiacov obnoví. Preto rutinné sledovanie formou CTPA u pacientov liečených na PE nebolo indikované. Avšak u časti pacientov napriek adekvátnej – včasnej reperfúznej, aj trombolytickej liečbe – po PE perzistuje dýchavica a/alebo slabá fyzická výkonnosť.

Stratégia sledovania po PE, ak má byť účinná, musí byť nasmerovaná na: – adekvátnu starostlivosť o pacientov s pretrvávajúcimi symptómami po PE (liečba komorbidít, rehabilitácia, modifikácia rizikových faktorov) – odhalenie chronickej tromboembolickej pľúcnej hypertenzie (CTEPH) a odoslanie na špecializované pracovisko.

Odporúčania 2019 uvádzajú **prediktory námahovej dýchavice po PE:** vyšší vek, kardiálna a pulmonálna komorbidita, vyšší BMI, fajčenie, vyšší tlak v pľúcni a dysfunkcia PK v čase diagnózy, reziduálna obštrukcia pľúcneho riečiska pri prepustení po PE, ako aj **rizikový profil pacienta:** ženské pohlavie, vyšší BMI, anamnéza pľúcneho ochorenia, fajčenie, vyšší tlak v pľúcni a jej väčší diameter.

Po prekonaní PE v rôznych súboroch sa v 20 – 75 % udáva novovzniknutá alebo perzistujúca či progredujúca intolerancia námahy označovaná ako syndróm po PE („post-pulmonary embolism syndrome“). Tento môže byť dôsledkom svalovej dekonďície najmä pri nadhmotnosti, kardiopulmonálnej komorbidite, či perzistujúcich posttrombotických depozitoch (podľa CTPA v cca 25 % po PE) a aj s cievnou remodeláciou a pľúcnou hypertenziou (CTEPH) [v 1 – 3 % po PE, v súbore na našom pracovisku 1,1 % (13)].

CTEPH, 4. kategória v klasifikácii pľúcnej hypertenzie (PH), je závažnou komplikáciou PE, ktorá významne redukuje

kvalitu a dĺžku života. V **75 % vzniká mesiace až roky po pľúcnej embólii**, najčastejšie idiopatickej, keď rekanalizácia napriek liečbe zlyhala. Je teda spôsobená inkompletnou rezolúciou tromboembolov a súčasne 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 PE, často nepoznanej. Príčina nie je jasná, ale sú **známe početné rizikové faktory a predisponujúce okolnosti** (Tab. 13, str. 42) (14). Tieto sú vo vzťahu ku samotnej PE: predchádzajúca epizóda PE a VTE, CTPA nález suspektný z preexistujúcej CTEPH, pretrvávajúce veľkých trombov, echokardiografické znaky PH a dysfunkcie PK. Ďalej je to množstvo konkomitantných chronických ochorení a stavov: infikované chronické i. v. prístupy, kardiostimulátorové elektródy, hypotyreóza na substitučnej liečbe, myeloproliferatívne choroby, zápaly čriev, osteomyelitída, prekonaná malignita, splenektómia, trombofilné stavy. K vzniku CTEPH prispieva absentujúca alebo neadekvátna antikoagulačná liečba. Keďže symptomatológia CTEPH sa môže prekrývať s inou príčinou syndrómu po PE („post-pulmonary embolism syndrome“) *Odporúčania 2019* kladú veľký dôraz na **včasnú identifikáciu CTEPH, vrátane skriningu rizikových faktorov CTEPH** a predstavujú úplne **nový algoritmus sledovania pacientov po PE** (Obr. 8, str. 44). Aby sa zabezpečil optimálny prechod z nemocničnej do komunitnej starostlivosti, odporúča sa integrovaný model starostlivosti o pacientov po PE, a to vrátane nemocničných špecialistov a praktických lekárov a s odstupom **po 3 – 6 mesiacoch rutinné klinické vyšetrenie**. V prípade pretrvávania symptómov, pozitívneho V/P skenu a TTE susp. z PH po troch mesiacoch po PE je potrebné **poukázať pacienta do expertného centra pre CTEPH**, na Slovensku **Expertízne pracovisko pre CTEPH na Klinike kardiológie a angiológie LF SZU a NÚSCH, a. s. v Bratislave**. Ďalšie diagnostické zhodnotenie by sa malo zväžiť tiež u pacientov s pretrvávajúcou alebo novovzniknutou dýchavicou alebo záťažovou limitáciou po PE (trieda IIa), respektíve u asymptomatických pacientov s rizikovými faktormi CTEPH (trieda IIb).

Odporúčania 2019 prinášajú update **liečebného algoritmu CTEPH**. Zlatým štandardom ostáva v triede I doživotná antikoagulácia a chirurgická liečba (**pľúcna endarterektómia, PEA**). Chirurgické riešenie poskytuje významné hemodynamické, klinické zlepšenie, vrátane symptómov a ako sme dokumentovali v multicentrickom registri aj významné predĺženie života (15).

Dnes už akceptovanou liečebnou metódou je aj **intervenčná liečba balónikovou angioplastikou**. Ako liečba prvej voľby platí pre pacientov, ktorí nemôžu podstúpiť PEA. Aplikuje sa ďalej pri perzistujúcej PH po PEA. Táto procedúra vyžaduje viaceré (4 – 10) sedenia a adekvátnu expertízu vo veľkoob- jemových centrách.

Optimálna medikamentózna liečba pozostáva z doživotnej **antikoagulácie**, ďalej z **diuretik** a **oxygenoterapie**. Vďaka výsledkom medicíny dôkazov sa v ostatných piatich rokoch akceptuje **špecifická farmakoterapia** CTEPH. Liek riociguát (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). Racionale špecifickej liečby tkvie v konkomitantnom postihnutí malých ciev, podobnom ako pri idiopatickej pľúcnej artériovej hypertenzii (PAH). Priaznivé výsledky liečby v zmysle zlepšenia hemodynamiky u neoperabilných pacientov a pacientov s pooperačnou perzistentnou PH sa potvrdili multicentricky, vrátane pacientov z nášho centra v NÚSCH, a. s. (16).

V manažmente CTEPH sa naďalej za kľúčový krok považuje rozhodnutie v expertnom centre o operabilite. Podľa údajov z registrov CTEPH (15, 17), ktorého sa zúčastnilo aj naše pracovisko, 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. Vďaka viacerým štúdiám s antagonistami endotelínových receptorov (bosentan, macitentan), analógov prostacyklínov (treprostinil, selexipag) očakávame v blízkej budúcnosti rozšírenie indikačného obmedzenia aj týchto liečiv popri PAH aj na CTEPH. Dovtedy možno tieto špecifické lieky použiť len v triede IIb („off-label“). V *Odporúčaníach 2019* sa zdôrazňuje nevyhnutnosť sústrediť manažment pacientov s CTEPH v špecializovaných centrách, ktoré majú dostatok klinických skúseností s týmto ochorením. V podmienkach Slovenska naše centrum na Klinike kardiológie a angiológie LF SZU a NÚSCH, a. s. v Bratislave s 20-ročnou expertízou spĺňa kritériá pre centralizovanú starostlivosť o pacientov s CTEPH a garantuje komplexnú liečebnú starostlivosť „up to date“. Od roku 2017 mu Ministerstvo zdravotníctva SR udelilo štatút expertízneho pracoviska.

Záver

Odporúčania ESC pre diagnostiku a manažment akútnej PE 2019 považujeme za mimoriadne prospešné z edukačného hľadiska, najmä však so zreteľom na ich praktické využitie v každodennej klinickej praxi. Sú v nich spracované nové poznatky o tejto problematike z aspektu jej diagnostiky a manažmentu, so zaradením do tried odporúčaní a úrovne dôkazov. Považujeme za dôležité ich čo najskôr uplatňovať v rutínnej praxi.

Literatúra

1. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res* 2016;118:1340-1347.

2. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA*, 2014;311:1117-1124.
3. Murphy N, Broadhurst DL, Khashan AS, et al. Gestation-specific D-dimer reference ranges: a cross-sectional study. *BJOG* 2015;122:395-400.
4. Ercan S, Ozkan S, Yucel N, et al. Establishing reference intervals for D-dimer to trimesters. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28:983-987.
5. Gašpar L, Makovník M, Gavorník P, et al. Riziká akútnej pľúcnej embólie u pacientov interného oddelenia. *Vask med* 2012;4:47-49.
6. Belicová M, Sadloňová J, Mokáň M. Pľúcna embólia, výskyt, diagnostika a liečba v 10-ročnom období v spádovej nemocnici. *Interná med*. 2008;8:441-447.
7. Palacka P, Dostálová K, Štvrtinová V. Prevencia a liečba venózneho tromboembolizmu v onkológii. In: Štvrtinová V, et al. Venózny tromboembolizmus. Bratislava: SAP-Slovak Academic Press; 2018:75-93.
8. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36:2017-2023.
9. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. on behalf of the Hokusai VTE Cancer Investigators: Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615-624.
10. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808.
11. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-1297.
12. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018;132:1365-1371.
13. Bohacekova M, Kaldararova M, Valkovicova T, et al. Risk factors detection in chronic thromboembolic pulmonary hypertension, a tool for risk quantification? *Bratisl Med J* 2016;117:577-582.
14. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;33:325-331.
15. 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.
16. Hoepfer MM, Gomez Sanchez MA, Humbert M, et al. Riociguat treatment in patients with pulmonary arterial hypertension: Final safety data from the EXPERT registry. *Respiratory Medicine*, Nov 2020, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106241>
17. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *Circulation* 2016;133:859-871.