

Current treatment options for acute pulmonary embolism

Aktuálne možnosti liečby akútnej pľúcnej embólie

Mária Domaracká

I. Kardiologická klinika VÚSCH, a. s., Košice, Slovenská republika

Domaracka M. **Current treatment options for acute pulmonary embolism.** Cardiology Lett. 2024;33(4):240–247

Abstract. Pulmonary embolism (PE) is a significant medical condition with substantial morbidity and mortality. The clinical signs are diverse and therefore our task is to study it, especially in severe cases that are promoted by the development of cardiogenic shock due to right ventricular failure. The topic of this article is an overview of the current options for the treatment for acute pulmonary embolism, bearing in mind risk stratification and the latest guidelines and recommendations of the European Society of Cardiology. Research and progress in medicine worldwide has moved on over the past decades and, new pharmacological and technical possibilities constantly arise, the field of pulmonary embolism being no exception. Therefore it is necessary to be well aware of the current pharmacological, invasive and surgical options for its therapy, and which have been tested in many clinical trials. Tab. 6, Ref. 31, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: pulmonary embolism – anticoagulant therapy – thrombolysis – catheter-directed therapy – embolectomy

Domaracká M. **Aktuálne možnosti liečby akútnej pľúcnej embólie.** Cardiology Lett. 2024;33(4):240–247

Abstrakt. Pľúcna embólia (PE) predstavuje závažný medicínsky stav s významnou morbiditou a mortalitou. Klinický obraz je rôznorodý a preto je našou úlohou vždy na ňu myslieť. Osobitne v dramatických situáciách, ktoré sprevádza rozvoj kardiogénneho šoku v dôsledku zlyhávania pravej komory. Prehľad aktuálnych možností akútnej liečby PE vzhľadom na stratifikáciu rizika a aktuálne odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti je kľúčovou témou v tomto prehľadovom článku. Rozvoj v medicíne za posledné desaťročia neustáva a pribúdajú stále nové farmakologické i technické možnosti a výnimkou nie je ani liečba pľúcnej embólie. Preto je nevyhnutné mať vedomosť o aktuálnych poznatkoch farmakologických, invazívnych i chirurgických možností jej terapie, ktoré sú overené klinickými štúdiami. Tab. 6, Lit. 31, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: pľúcna embólia – antikoagulačná liečba – trombolýza – katéťrová liečba – embolektómia

Tabuľka 1 Klasifikácia pacientov s akútnou pľúcnou embóliou podľa rizika včasného úmrtia (upravené podľa 6)

Riziko včasného úmrtia	Rizikové parametre a skóre				Stratégia liečby
	Šok alebo hypotenzia	PESI trieda III-V alebo sPESI ≥ 1	Zobrazovacia metóda s dôkazom dysfunkcie PK	Laboratórne srdcové biomarkery	
Vysoké	+	(+) ^a	+	(+) ^a	reperfúzna liečba
Stredné	vyššie stredné riziko	-	+	obe pozitívne	antikoagulácia
	nižšie stredné riziko	-	+	bud' jeden, alebo žiadny pozitívny	antikoagulácia
Nízke	-	-	vyšetrenie fakultatívne, pokiaľ je urobené, obe s negatívnym výsledkom		antikoagulácia

PESI – index závažnosti pľúcnej embólie, sPESI – simplifikovaný PESI, ^a – u pacientov s hypotenziou alebo šokom sa nepovažuje za potrebné vypočítavať PESI (alebo sPESI) ani realizovať laboratórne testy

Pľúcna embólia a jej prognóza

Pľúcna embólia v celosvetovom rozsahu je tretou najčastejšou príčinou akútnych kardiovaskulárnych syndrómov, hneď po infarkte myokardu a cievnej mozgovej príhode (1). Prognóza pľúcnej embólie (PE) sa významne odlišuje v závislosti od závažnosti stavu, celkového zdravotného stavu pacienta, a rýchlosti a účinnosti liečby. V ostatných rokoch trendové analýzy z Európy, Severnej Ameriky a Ázie poukazujú na pokles fatálnych prípadov u liečených pacientov (2). Využitie efektívnejších terapií a lepšia adherencia k upgredovaným odporúčaniam majú pozitívny vplyv na prognózu liečených pacientov.

Diagnostická a prognostická stratifikácia

Zásadnými determinantmi diagnostickej a prognostickej stratégie sú známky hemodynamickej nestability v čase prezentácie pacientov na oddeleniach urgentných príjmov (3). V tomto prípade je najužitočnejšou transtorakálna echokardiografia (TTE), ktorá v prípade patognomického nálezu PE poskytuje dostatočný argument pre voľbu reperfúznej terapie v úvodnej fáze

ochorenia (4). Pokiaľ je to logisticky možné a klinický stav pacienta to umožňuje, je vždy vhodné z diagnostických i prognostických dôvodov realizovať počítačovú tomografickú pľúcnu angiografiu (CTPA). Stanovenie rizikovej stratifikácie u pacientov s akútnou PE je nevyhnutné k optimalizácii liečebného postupu. U skupiny pacientov, ktorí nemajú známky hemodynamickej nestability je nevyhnutné posúdiť ďalšie prognostické kritériá: klinické, zobrazovacie a laboratórne ukazovatele súvisiace s dysfunkciou pravej komory (PK), prítomnosť komorbidít a ďalších pritažujúcich stavov, ktoré môžu nepriaznivo ovplyvniť včasnú prognózu (3). Pacienti hemodynamicky stabilní, s diagnostikovanou pľúcnou embóliou sú tak klasifikovaní do skupiny so stredným (vyšším/nížším) a nízkym rizikom (5). Podľa uvedenej klasifikácie (tabuľka 1) (6) je zvolená taktika liečby aj úroveň monitoringu pacienta.

Reperfúzna liečba

Systémová trombolýza, katétrom riadená terapia a chirurgická embolektómia predstavujú tri piliere reperfúznej liečby (tabuľka 2). Trombolytická reperfúzna

Tabuľka 2 Farmakologická a mechanická reperfúzna liečba

Farmakologická	Mechanická
☐ Systémová trombolýza (TL) (rt-PA 100 mg/2 h)	☐ Chirurgická embolektómia
☐ Katérová TL	☐ Katérová fragmentácia
➤ CDT – catheter directed TL	☐ Katérová embolektómia
o Unifuse	➤ Inari Flow Trierer
➤ UA CDT – ultrazvukom facilitovaná TL	➤ Penumbra Indigo system
o EKOS	➤ Angio Vac

rTPA – rekombi, TL – trombolýza, CDT – katétrom riadená trombolýza, UA CDT – ultrazvukom facilitovaná trombolýza, rt-PA – rekombinantný tkanivový aktivátor plazminogénu

Tabuľka 3 Absolútne a relatívne kontraindikácie podania trombolýzy (upravené podľa 7)

Absolútne kontraindikácie trombolýzy	Relatívne kontraindikácie trombolýzy
• anamnéza hemoragickej CMP alebo CMP s nejasným pôvodom • ischemická CMP v predchádzajúcich šiestich mesiacoch • nádor a trauma centrálnej nervovej sústavy • väčšia trauma, operácia alebo poranenie hlavy v posledných troch týždňoch • krvácaná porucha	• tranzitórny ischemický atak v posledných šiestich mesiacoch • perorálna antikoagulačná liečba (najmä zle vedená) • tehotenstvo alebo stav po pôrode prvý popôrodný týždeň • nekompresibilná punkcia s rizikom aktívneho krvácania • traumatická resuscitácia • nekontrolovaná artériová hypertenzia (systolický tlak > 180 mmHg) • pokročilé ochorenie pečene • infekčná endokarditída • aktívna vredová choroba žalúdka a duodena

CMP – cievna mozgová príhoda

liečba je jednoznačne indikovaná pri PE s vysokým rizikom bez prítomnosti kontraindikácií k jej podaniu (tabuľka 3) (7, 8). Na základe medicíny dôkazov (EBM) významne znižuje mortalitu pacientov. Prvú randomizovanú štúdiu, ktorá dokázala benefit účinku heparínu vs. trombolytikum (altepláza) u pacientov s PE a echokardiografickým nálezom dysfunkčnej PK bez rozvoja šoku, publikoval Konstantinides et al. (9). Ďalšie randomizované štúdie porovnávajúce liečbu trombolýzou a heparínom boli predčasne ukončené pre ich jednoznačný benefit v prospech trombolýzy (8, 9, 10).

Včasná rezolúcia trombu vedie k významnému zníženiu pľúcnej hypertenzie/rezistencie a následne k rýchlejšiemu zlepšeniu dysfunkcie PK. Medzi používané trombolytiká zaradíme streptokinázu, urokinázu a rekombinantný tkanivový aktivátor plazminogénu (rt-PA, altepláza), ďalšie lenotepláza, tenektepláza a retepláza (11). V súčasnosti sa však najviac využíva rt-PA altepláza. Ide o fibrín špecifickú molekulu, ktorá sa aktivuje až po väzbe na fibrín, má polčas rozpadu 4 až 6 minút.

PEITHO trial predstavovala medzinárodnú randomizovanú štúdiu účinku včasnej trombolýzy u pacientov so stredným rizikom PE s potvrdenou PE pomocou CTPA, dysfunkciou PK detekovanou TTE alebo CT a s pozitívnym troponínom (Tnt). Fibrinolytická liečba u týchto

pacientov síce zabránila hemodynamickej dekompenzácií, ale riziko závažného krvácania a hemoragickej CMP bolo signifikantné (12). Vzhľadom na uvedené je trombolýza u pacientov so stredne vysokým rizikom indikovaná len v prípade hemodynamickej nestability.

Aktuálne prebiehajúca štúdiá PEITHO-3 (Pulmonary Embolism International Thrombolysis) je randomizovaná, placebom kontrolovaná, dvojito zaslepená multicentrická, medzinárodná štúdia s dlhodobým sledovaním. Porovnáva efektívnosť a bezpečnosť redukovanej dávky alteplázy. Výsledky očakávame v blízkej budúcnosti, ktoré s určitosťou ovplyvnia ďalšie odporúčania v liečbe pľúcnej embólie.

Trombolýzu podávame u hemodynamicky nestabilných pacientov s vysokorizikovou PE, no na rozdiel od akútneho infarktu myokardu je však časový interval, v ktorom ju možno realizovať, podstatne väčší, maximálne do 14 dní (13, 14). Toto časové zdržanie si môžeme dovoliť pri strednerizikových formách, ktoré nereagujú na antikoagulačnú liečbu, pri narastajúcich či recidivujúcich formách pri liečbe heparínom. V týchto prípadoch sa heparín vysadí a bez nevyhnutnosti rušiť jeho účinok antidótom začneme liečbu podaním dostupného trombolytika.

Chirurgická embolektómia

K chirurgickej embolektómii arteria pulmonalis sú indikovaní pacienti s vysoko rizikovou PE alebo majúci absolútnu kontraindikáciu, alebo kumuláciu relatívnych kontraindikácií k podaniu trombolýzy (15) (tabuľka 4). Približne u 8 % chorých nevedie systémová trombolýza k zlepšeniu hemodynamického stavu a ako druhá voľba by sa mala uskutočniť chirurgická embolektómia arterie pulmonalis (SPE – surgical pulmonary embolectomy) v čo

Tabuľka 4 Absolútne a relatívne kontraindikácie chirurgickej trombektómie (upravené podľa 15)

Absolútne kontraindikácie SPE	Relatívna kontraindikácia SPE
• závažné aktívne krvácanie • PE v teréne chronickej tromboembolickej choroby (CTEPH)	• vek nad 80 rokov • závažné komorbidity • rozvinuté multiorgánové zlyhávajúce

CTEPH – chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia

najkratšom možnom čase (16). Pacienti, ktorí podstúpia SPE do 24 hodín od začiatku ťažkostí, majú 40 % znížené riziko relatívnej smrti oproti pacientom operovaným neskôr (17). Ďalej treba zvažovať túto možnosť v prípade potvrdenia voľných trombov v pravostranných oddieloch srdca, osobitne, ak je prítomná patológia intraatriálneho septa (foramen ovale patens), ich prítomnosť predikuje až 80 % mortalitu (18). Defekt predsieňového septa (DSS) a foramen ovale patens zvyšujú riziko úmrtia, po ischemickej cievnej mozgovej príhode a periférnej embólie v dôsledku paradoxnej embólie (19). SPE je indikovaná u pacientov s PE do dvoch mesiacov po kraniotómii alebo operácii spinálneho kanála, u pacientov po intra-kraniálnom krvácaní, ktorí majú vysoké riziko krvácania. Ďalej sú to pacienti do 10 dní od veľkého chirurgického zákroku, kde je vysoké riziko krvácania operačného poľa. Neely et al. poukázali vo svojej práci, že 46 pacientov zo 115, ktorí podstúpili SPE, boli päť týždňov od rozsiahleho chirurgického zákroku (11 z nich podstúpilo neurochirurgický výkon) (20). Aj napriek tomu, že SPE vyžaduje plnú heparinizáciu, kardiopulmonálny by-pass má krátke trvanie, je bezpečná vzhľadom na krvácanie.

Chirurgicky sú riešené centrálné alebo paracentrálne embolizácie arteria pulmonalis. Typické sú obrazy obštrukcie kmeňa pľúcnice, sedlovitý trombus bifurkácie pľúcnych tepien alebo kompletná obštrukcia jednej hlavnej pľúcnej tepny (index obštrukcie > 0,5). Hlavnú úlohu zohráva CTPA, ktorá okrem posúdenia pľúcneho riečiska (rozsahu postihnutia) až po subsegmentálne artérie, pomáha identifikovať prítomnosť dysfunkcie pravej komory, dokáže prítomnosť intrakardiálnych trombembolov a vylúči aj inú vnútrohrudnú patológiu. Indikovať SPE je možné až na základe CTPA alebo pľúcnej angiografie. Absolútne a relatívne kontraindikácie k SPE uvádza **tabuľka 4**. U pacientov s obrazom refraktérneho kardiogénneho šoku, či srdcovou zástavou, by sa mala primárne zvažovať mechanická srdcová podpora osobitne, ak nebol dokončený diagnostický proces alebo nebolo možné realizovať CTPA (21, 22).

Katetrizačné rekanalizačné metodiky

Tieto metodiky sa vo svete označujú ako Catheter-Based Therapy (CBT). Ide o metódy, pri ktorých extrahujeme embolus venóznou cestou (aspiračná trombektómia) či mechanickou fragmentáciou a posun distálnym riečiskom, alebo kombináciu oboch postupov (23). Pri týchto

metodikách máme možnosť použiť aj farmakologickú aplikáciu trombolýtika lokálne v nízkych dávkach a tým znížiť riziko krvácaných komplikácií. K rozvoju šoku a úmrtia pacientov u PE so stredným a vysokým rizikom dochádza v 3 – 10 %. Hoci systémová trombolýza znižuje toto riziko o 50 %, zvyšuje riziko závažného krvácania o 100 %, ako to bolo vidieť už v spomínanej štúdií PEITHO (12). Preto použitie systémovej trombolýzy bolo presne indikované na pacientov v najvyššom riziku s hemodynamickou nestabilitou a absenciou absolútnej kontraindikácie k jej podaniu (2). To všetko viedlo k rozvoju CBT s cieľom znížiť riziko komplikácií a mortalitu u týchto pacientov. Tieto techniky a jednotlivé vyvinuté systémy (**tabuľka 5**) (24) boli overené v mnohých klinických štúdiách.

Mechanická embolektómia

Najjednoduchším prístupom je fragmentácia trombu katétrom, ktorá sa dosiahne rotáciou najčastejšie pig-tail katétra alebo J-vodiča v mieste obštrukcie v proximálnej časti trombu. V štúdií s pigtail katétrom došlo k zníženiu stredného tlaku v pľúcnici (PAP) $31 \pm 5,7$ mmHg na $28 \pm 7,5$ mmHg (25). Vzhľadom na to, že u 75 % pacientov bol výkon spojený s lokálnym podaním trombolýtika, nie je jednoznačné, či samostatná fragmentácia predstavuje klinický benefit.

Embolektomický systém Amplatz v sebe zahŕňa vysokotlakovú, vzduchom poháňanú, vysokorýchlostnú turbínu, ktorá vytvára vákuový vír a ten aspiruje trombus. U časti pacientov bolo podané trombolýtikum, v úvode došlo k poklesu PAP z 57 na 55 mmHg, pridaním trombolýtika došlo k poklesu na 39 mmHg (25).

Aspiračná embolektómia

Systém Penumbra je najčastejšie používanou metódou na Slovensku. Jeho súčasťou je 8F katéter s veľkou

Tabuľka 5 Príklady embolektomických systémov overených v klinických štúdiách (upravené podľa 24)

Technika	Príklad používanej metodiky
Mechanická embolektómia	Pigtail katéter Amplatz systém AngioJet systém
Aspiračná embolektómia	Greenfieldov katéter AngioVaC systém Penumbra systém Flowtiever systém

flexibilitou, ktorá umožňuje dobrú manévrovateľnosť, ako aj možnosť prechodu do subsegmentálnych vetiev pľúcnice vďaka nízkemu profilu katétra. Napriek malému kalibru katétra je aspirácia aj veľkých trombov facilitovaná pomocou separátora, ktorý pri kontinuálnej aspirácii zabraňuje distálnej embolizácii, čím dochádza k fragmentácii trombu. Použitie tohto systému v štúdiu EXTRACT-PE ukázalo významnú redukciu pomeru PK/LK do 48 hodín, ďalej zníženie tlaku v pľúcnici počas procedúry s mediánom času 37 minút. Minimálne použitie lokálnej trombolytickej liečby (1,7 %) a bezpečnosť (poškodenie pľúcnice, deteriorácia klinického stavu a závažné krvácanie do 48 hodín) spolu 1,7 % a 30-dňová mortalita do 2, 5 % (26). Táto klinická štúdia viedla k používaniu tohto systému celosvetovo. Nevýhodou tohto systému sú krvné straty a sústredenosť na obsah kanistra (prítomnosť odsátého materiálu). Aktuálne sú okrem tohto systému dostupné na trhu typy Lightning 8 a Lightning 12 Intelligent Aspiration System. Ide o systémy, do ktorých sú inkorporované mikroprocesory a tlakovo-prietokové senzory. Keď senzor deteguje otvorený tok, uzavrie sa nasávanie, ak katéter narazí na trombus alebo solídny materiál doteraz počuteľný zvukový fenomén (klik), zastane a vizuálne zelené svetlo sa zmení na oranžové. Toto svetelné a zvukové vybavenie umožňuje operátorovi sa sústrediť na prebiehajúcu procedúru a nie na obsah zberného kanistra. Vďaka týmto všetkým vylepšeniam sa krvné straty znížili v pomere 18 : 1 oproti pôvodnému dynamickému systému.

Lokálna katéetrová trombolýza

Lokálna katéetrová trombolýza (CDT – catheter directed thrombolysis) umožňuje podávanie trombolytika priamo do miesta s najvyššou náložou trombembolov. Výhodou je podanie nižšej dávky trombolytika, čo vedie k nižšiemu výskytu krvácajúcich komplikácií. Americká databáza hospitalizácií pre PE zahŕňala 110 731 pacientov, z ktorých 1 169 bolo liečených systémovou trombolýzou a 352 postúpilo katéetrovú terapiu, priniesla zaujímavé výsledky. Primárnym sledovaným cieľom bola hospitalizačná mortalita (20,0 % vs. 10,2 %, $P < 0,001$) a sekundárny sledovaný kombinovaný end-point bola hospitalizačná mortalita a intrakraniálna hemorágia (21 % vs. 10,5 %, $P < 0,001$), oba parametre boli nižšie v ramene pacientov liečených katéetrovou terapiou v porovnaní so systémovou trombolýzou. Údaje z metaanalýzy 35 nekontrolovaných

štúdií zahŕňajúcich celkovo 544 pacientov s vysokorizikovou PE bolo 33 % pacientov liečených samostatne embolektómiou a 66 % kombinovanou embolektómiou s lokálnou trombolýzou. Úspešnosť bola vyššia u pacientov liečených kombinovanou procedúrou (91,2 % oproti 82,8 %) (25).

Ultrazvukom facilitovaná trombolýza

Princíp ultrazvukom facilitovanej trombolýzy sa zakladá na použití vysokofrekvenčných ultrazvukových vln s nízkym výkonom ku katéetrovej trombolýze. Ultrazvuková energia má niekoľko účinkov, ktoré prispievajú k rozpúšťaniu trombov (27). Po prvé, ultrazvukové vlny môžu mechanicky narušiť štruktúru trombu, čím umožňujú trombolytiku ľahšie prenikať dovnútra a účinnejšie rozpúšťať. Po druhé, tým sa zvýši distribúcia liečiva v cieľovej oblasti a zvyšuje sa interakcia trombolytika s trombom, odkryje sa viacero väzobných miest pre nízkodávkové trombolytikum. Navyše, ultrazvukové vlny môžu zvýšiť tok krvi v oblasti trombu a zlepšiť krvný obeh. Celkový cieľ je zvýšiť účinnosť trombolytickej liečby a rýchlejšie rozpustiť trombembolus pri PE (28, 29).

Dnes je k dispozícii systém EKOS, ktorý pozostáva z 5,4 F katétra s mikroskopickými bočnými otvormi, ultrazvukového katétra a radiacej jednotky.

Antikoagulačná liečba

Antikoagulačná liečba predstavuje základ liečby pľúcnej embólie. Hlavným cieľom liečby je zníženie mortality a zabránenie rekurencie. Aktuálne máme k dispozícii z parenterálnych antikoagulancií nefrakcionovaný heparín (UFH) podávaný intravenózne, ďalej sú to nízkomolekulárne heparíny (LMWH) a fondaparinux, syntetické pentasacharidové antikoagulanciá, podávané subkutánne. Pre perorálnu liečbu používame antagonistu vitamínu K (VKA) warfarín a lieky zo skupiny nových perorálnych antikoagulancií (NOAK). U hemodynamicky stabilných pacientov s akútnou PE začíname liečbu parenterálnym prípravkom s následným súčasným prechodom na warfarín. Pre iniciálnu liečbu sa v súčasnosti používa LMWH s adjustáciou dávky podľa telesnej hmotnosti. Nízkomolekulárny heparín sa porovnával s intravenózne podávaným nefrakcionovaným heparínom v mnohých klinických štúdiách.

Výsledky týchto štúdií obsahujú metaanalýzy a systematické review, ktoré poukazujú na zníženie mortality pri použití LMWH oproti i. v. UFH (4,5 % vs. 6,1 %), zníženie počtu rekurencie trombembolickej príhody pri terapii LMWH (3,7 % vs. 5,4 %), menej závažné krvácanie pri použití LMWH (1,2 % vs. 2 %) (8). Výhodou používania LMWH je jeho väčšia biologická dostupnosť a lepšie predikovaná farmakokinetika, fixné dávkovanie, možnosť podávania jedenkrát alebo dvakrát denne a nižší výskyt indukovanej trombocytopenie. Účinok vieme monitorovať podľa stanovenia hladiny antiXa. Jeho rutinné monitorovanie nie je nevyhnutné, ale sa vysoko odporúča u pacientov s renálnou insuficienciou, extrémnou obezitou a u tehotných. Odber realizujeme štyri hodiny po aplikácii LMWH. Cieľové hodnoty sú 0,6 – 1,0 IU/ml pre podávanie dvakrát denne a 1,0 – 2,0 IU/ml pre podávanie jedenkrát denne.

Nefrakcionovaný heparín sa preferuje pre úzku skupinu pacientov. Bol prvým antikoagulanciom použitým na liečbu PE. V súčasnosti sa vzhľadom na efektivitu, bezpečnosť liečby LMWH a fondaparínom indikuje v špecifických prípadoch (tabuľka 6) (30).

Zavedenie non-vitamín K dependentných perorálnych antikoagulancií (NOAK) do klinickej praxe predstavovalo významný medicínsky prielom v inovácii kardiovaskulárnej terapie súčasnosti. Sú to priame a špecifické inhibítory cielené na určitý krok v koagulačnej kaskáde. Nové perorálne antikoagulanty (NOAK) tvoria priame inhibítory trombínu (dabigatran) a inhibítory faktora Xa (apixabán, rivaroxabán, edoxabán). V porovnaní s warfarínom sa podávajú vo fixných dávkach, preukázali vyššiu účinnosť, bezpečnosť a predvídateľný antikoagulačný efekt bez nevyhnutnosti pravidelného laboratorného monitorovania (31). Napriek týmto vlastnostiam, ich nevýhodou je vysoká cena, limitáciou sú aj určité situácie, ako ochorenie obličiek, pečene, vyžadujúce úpravu dávky alebo ich

vysadenie a taktiež reštrikcie zo strán platcov zdravotnej starostlivosti. Nedostupnosť špecifického antidótu je už v súčasnosti prekonávaná, pre dabigatran je dostupný idarucizumab, špecifické antidótom pre skupinu inhibítorov faktora Xa-andaxanet alfa, má už dostupné dáta z klinických štúdií.

V liečbe pľúcnej embólie hemodynamicky stabilných pacientov prinášajú NOAK dve možnosti ich podávania. Prvým spôsobom je ich sekvenčné podávanie (začiatok liečby parenterálnymi antikoagulanciami a ich prechod na NOAK), dabigatran a edoxabán umožňujú tento prístup. Druhou možnosťou "single drug" (jeden liek) princíp sa využíva pri apixabáne a rivaroxabáne, ktoré sú iniciované od prvého dňa liečby podľa špecifickej schémy.

Antikoagulačná liečba predstavuje základ liečby PE. Neustály vývoj v tejto oblasti nám prináša nové molekuly, ktoré by nám mali priniesť rovnakú účinnosť, no predovšetkým výrazne lepšiu bezpečnosť, máme na mysli najmä krvácavé komplikácie pri ich užívaní. Aktuálne prebiehajú štúdie s tromi skupinami týchto liečiv (antisense oligonukleotidy-IONIS-FXI_{Rx}, skupina označovaná ako malé molekuly – asundexián, milve-xián, protilátky – abelacimab, osocimab, xisomab). Ide o novovyvinuté inhibítory faktora XI/XIa, ktoré prinášajú sľubné výsledky. Ale na ich ďalšie využitie v klinickej praxi si musíme počkať. Niektoré z nich sú vo fáze tretieho klinického skúšania, takže ich využitie je otázkou blízkej budúcnosti.

Záver

Liečba akútnej pľúcnej embólie vyžaduje včasnú diagnostiku a terapiu, osobitne u hemodynamicky nestabilných pacientov. Individuálny prístup vzhľadom na hemodynamickú stabilitu a komorbiditu pacienta je

Tabuľka 6 Indikácie liečby nefrakcionovaným heparínom v špecifických situáciách (upravené podľa 30)

Špecifické prípady indikácie UFH v liečbe PE

1. Hypotenzia, predpoklad podávania trombolytickej liečby
2. Vysoké riziko krvácania – výhodou UFH je krátky polčas účinku a možnosť prerušenia antikoagulácie podaním antidótu – protamín sulfát
3. Pochybnosti o správnej absorpcii subkutánne podávanej antikoagulácie – morbidná obezita, ťažká anasarka
4. Ťažká renálna insuficiencia (ClCr < 30 ml/min)
5. Pacienti s extrémnou hmotnosťou, tak v zmysle nadhmotnosti, ako aj nízkej hmotnosti
6. Pacienti vysokého veku

ClCr – klírens kreatinínu, UFH – nefrakcionovaný heparín

podstatnou súčasťou rozhodovacieho procesu. Vzhľadom na dopad možných komplikácií je potrebné v liečbe postupovať podľa najnovších poznatkov súčasnej kardiológie. Klinické podozrenie a rýchla diagnostika sú základom pre potvrdenie a následnú včasnú iniciáciu liečby PE. Kontinuálny výskum a inovácie v medicíne viedli k rozvoju CDT, ich výhodou je menej invazívny prístup ako chirurgická liečba (a tým aj kratšia hospitalizácia, rýchlejšia rekonvalescencia), cieľné odstránenie embolu a presnejšie podávanie trombolýtyk v nižších koncentráciách, minimalizácia komplikácií (recidivujúce PE, chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia – CTEPH), možnosť liečby pre pacientov, ktorí sú kontraindikovaní k podaniu trombolýzy či chirurgickej embolektómie. Mnohé štúdie s CDT dokázali ich benefit a miesto v liečbe pľúcnej embólie. Tieto metodiky sa dostávajú do popredia a s nimi aj požiadavka na ich štandardizáciu do odporúčaní pre liečbu pľúcnej embólie.

Literatúra

1. Táborický M, Kautzner J, Linhart A. Kardiológia 2021;1633-1659.
2. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G, Harjola V, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*, 2020;41:543-603.
3. Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of Pulmonary Embolism: An Update, *JACC* 2016;67:976-990.
4. Chopard R, Behr J, Vidoni Ch, Ecarnot F, Meneveau N. An Update on the Management of Acute High-Risk Pulmonary Embolism. *J. Clin. Med.* 2022;11:4807.
5. Meyer G, Vicaut E, Danays Th, Angeli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2014; 370:1402-1411.
6. Samoš M, Bolek T, Pěč MJ, Mokáň M. Riziková stratifikácia a liečba akútnej pľúcnej embólie. *Kardiológia pre prax* 2022;2:84-87.
7. Ucar YE. Update on thrombolytic therapy in acute pulmonary embolism. *Eurasian J Med.* 2019;51:186-190.
8. Marti Ch, John G, Konstantinides S, Combescure Ch, Sanchez O, Meyer G, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2015;36:605-614.
9. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002; 347: 1143–50.
10. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M "MOPETT" Investigators. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the "MOPETT" Trial). *Am J Cardiol.* 2013;111:273-277.
11. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149:315-352.
12. Meyer G, Vicaut E, Danays Th, Angnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al, for PEITHO investigators, Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370:1402-1411.
13. Palla A, Pazzagli M, Manganelli D, De Nitto P, Marini C, Rossi G, et al. Resolution of pulmonary embolism: effect of therapy and putative age of emboli. *Respiration* 1997; 64:50-53.
14. Arcasoy S, Kreit JW. Thrombolytic therapy of pulmonary embolism. A comprehensive review of current evidence. *Chest* 1999;115:1695-1707.
15. Weinberg A, Tapson VF, Ramzy D. Massive Pulmonary Embolism: Extracorporeal Membrane Oxygenation and Surgical Pulmonary Embolectomy. *Semin Respir Crit Care Med.* 2017;38:66-72.
16. Fukuda I, Daitoku K. Surgical Embolectomy for Acute Pulmonary Thromboembolism. *Ann Vasc Dis* 2017;10:107-114.
17. Poterucha JT, Bergmark B, Aranki S, Kaneko Ts, Piazza Gr. Surgical pulmonary embolectomy. *AHA, Circulation*, 2015;132:1146-1151.
18. Saxena P, Smail H, McGiffin C. Surgical Techniques of Pulmonary Embolectomy for Acute Pulmonary Embolism. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2016;21:80-88.
19. Iaccarino A, Frati G, Shirone L, Saade W, Iovine E, D'Abramo M, et al. Surgical embolectomy for acute massive pulmonary embolism: state of the art. *Journal of Thoracic Disease* 2018;10:5154-5161.
20. Neely RC, Byrne JG, Gosev I, Cohn LH, Javed Q, Rawn JD, et al. Surgical Embolectomy for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism in a Series of 115 Patients. *Ann Thorac Surg.* 2015;100:1245-1251.
21. Takahashi H, Okada K, Matsumori M, Kano H, Kitagawa A, Okita Y. Aggressive surgical treatment of acute pulmonary embolism with circulatory collapse. *Ann Thorac Surg* 2012;94:785-791.
22. Chaves RCF, Rabello Filho R, Timenetsky KT, Moreira FT, Vilanova LCDS, Bravim BA, et al. Extracorporeal membrane oxygenation: a literature review. *Revista Brasileira de terapia intensiva*, 2019;31:410-424.
23. Pruszczyk P, Klok FA, Kucher N, Roik M, Meneveau N, Sharp ASP, et al. Percutaneous treatment options for acute pulmonary embolism: a clinical consensus statement by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *EuroIntervention* 2022;18:e623-e638.
24. Farkaš A. Katérová liečba pľúcnych embólií. *Kardiol. Prax* 2022;20:96-101.
25. Chopard R, Ecarnot F, Meneveau N. Catheter-directed therapy for acute pulmonary embolism: navigating gaps in the evidence. *Eur Heart J*, 2019;21:(Supplement I)123-130.
26. Sista AK, Horowitz JM, Tapson VF, Rosenberg , Elder MD., Schiro BJ, et al. Indigo Aspiration System for Treatment of Pulmonary Embolism: Results of the EXTRACT-PE Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;14: 319-329.
27. Čambál D, Haršány J, Klepanec A. Endovaskulárna liečba akútnej pľúcnej embólie. *Kardiol. Prax* 2021;19:14-18.

28. Sardar P, Piazza G, Goldhaber ZS, Liu PY, Prabhu W, Soukas P, et al. Predictors of treatment response following ultrasound-facilitated catheter directed thrombolysis for submassive and massive pulmonary embolism, *Circulation: Cardiovascular interventions*, 2020;13:e008747.
29. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T, et al. Randomized, controlled trial of ultra-sound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation* 2014;129:479-486.
30. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, Holbrook AM, Cheah G. A Meta-analysis Comparing Low-Molecular-Weight Heparins With Unfractionated Heparin in the Treatment of Venous Thromboembolism Examining, *Arch Intern Med*. 2000;160:181-188.
31. Burdová K. Přímá perorální antikoagulancia. *Klin Farmakol Farm*. 2015;29:138-143.