

TROMBOLYTICKÁ LÉČBA AKUTNÍ PLICNÍ EMBOLIE

STREPTOKINÁZA ZNOVU NA SCÉNĚ?

Stanislav Janoušek

Interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Brno-Bohunice

Dosud nebyla provedena randomizovaná mortalitní studie porovnávající výsledky trombolytické léčby u život ohrožující akutní plicní embolie streptokinázou a tkáňovým aktivátorem plasminogenu. V důsledku toho současná doporučení uvádějí pro trombolytickou léčbu akutní plicní embolie oba tyto léky jako prakticky rovnocenné. Ale podrobnější rozbor vlastností streptokinázy ukazuje, že její podání má řadu nevýhod. Patří k nim možný výskyt alergické reakce až anafylaktického šoku, jakož i oslabení až úplné vymizení lytické odpovědi vzhledem k výskytu protilátek proti streptokináze u významné části populace. Dále vývoj závažné hypotenze u některých léčených, jakož i trvalé přetrvávání neutralizačních protilátek po jejím podání a z toho vyplývající nemožnost opakovaného podání. Velmi závažné je také méně příznivé ovlivnění plicní hemodynamiky a funkce pravé komory srdeční v prvních hodinách po aplikaci i déle jak 24 hodin přetrvávající těžký pokles sérového fibrinogenu ohrožujícího nemocného v případě intervence nebo operačního zákroku. Současný prokoagulační efekt také může oslabit trombolytické působení, a tak podpořit recidivu plicní embolie. Jedinou její výhodou je relativně nízká cena, která však nemůže vyvážit tyto závažné nevýhody a z toho vyplývající rizika jejího podání. Proto musíme jako trombolitikum první volby v této indikaci zjevně preferovat tkáňový aktivátor plasminogenu.

Klíčová slova: akutní plicní embolie, trombolytická léčba, streptokináza, tkáňový aktivátor plasminogenu.

THROMBOLYTIC TREATMENT OF ACUTE PULMONARY EMBOLISM. STREPTOKINASE AGAIN ON SCENE?

No randomized mortality study has been done comparing the results of the thrombolytic treatment in life threatening acute pulmonary embolism by streptokinase and tissue plasminogen activator. Consequently, contemporary guidelines mention both these drugs as practically comparable for thrombolytic therapy of acute pulmonary embolism. But a detailed analysis of characteristics of streptokinase shows that its administration has a number of disadvantages. It includes possible occurrence of allergic reaction to anaphylactic shock, attenuation to full diminishing of lytic response with regard to occurrence of antibodies of streptokinase in remarkable part of population. It includes also development of serious hypotension in some of the treated, and also longtime presence of neutralizing antibodies after its application that resulting in impossibility of repeated administration. Very significant is also less beneficial affect on pulmonary hemodynamics and functions of right ventricle within the first hours after use and more than 24 hours lasting severe decline of serum fibrinogen threatening the patient in case of intervention or operation. Present procoagulant impact can impair thrombolytic influence and support the relapse of pulmonary embolism. Their only advantage is relatively low price which cannot restore balance between these disadvantages and resulting risks of its administration. Therefore we must clearly prefer the tissue plasminogen activator as the drug of first choice in this indication.

Key words: acute pulmonary embolism, thrombolytic therapy, streptokinase, tissue plasminogen activator.

Interv Akut Kardiolog 2008; 7(5): 184–186

Úvod

Trombolytická léčba (TL) akutní plicní embolie (PE) je v současnosti standardem léčby masivní plicní embolie a stává se standardem i u submasivní plicní embolie, i když v tomto případě nebyla ještě definitivně přesně stanovena indikační kritéria^(1,2). Pokud postupujeme podle těchto doporučení, tak se překvapivě zdá, že jako pták Fénix vstává streptokináza (STK) z popela zapomnění a je znovu doporučována paralelně s aktivátorem plasminogenu (tPA) jako trombolitikum srovnatelného účinku. Přitom v léčbě akutního infarktu myokardu (AIM) ve vyspělých zemích již byla před více jak 10 lety zcela vytlačena tPA a později i trombolitiky vyšších generací a i k nám byl před několika lety ukončen její dovoz. Proč je tomu u PE jinak a registrace a dovoz STK byl znovu obnoven?

Je pravda, že u PE byla provedena pouze jedna menší nemortalitní trombolytická studie srovnávající oba preparáty⁽³⁾, zaměřená především na plicní hemodynamiku. Ale z trombolytických studií léčby AIM víme, že bylo nutné shromáždit soubor více jak 40 000 nemocných, aby bylo prokázáno, že v léčbě AIM je tPA po

stránce mortality lepší než STK⁽⁴⁾. Takový, a dokonce i o řád nižší počet nemocných nemůžeme v žádné studii o PE v dostupném časovém horizontu očekávat. Musíme si navíc uvědomit, že profit TL můžeme očekávat jen u hemodynamicky závažných PE, tedy u masivních, resp. i submasivních PE. A shromáždit vysoké počty takto závažných PE i v multicentrických studiích je úkol takřka nadlidský.

Srovnání streptokinázy a aktivátoru plasminogenu při léčbě akutní PE

I když se asi v brzké budoucnosti nedočkáme dalších studií, které by porovnávaly po stránce mortality účinnost STK a tPA a třeba i dalších moderních trombolitik, přesto můžeme z toho, co je známo z patofyziologie, imunologie a z trombolytických studií s AMI, dospět k určitému závěru a doporučení:

1. Celá řada osob běžné populace má přítomné vyšší plazmatické koncentrace různých protilátek proti STK jako důsledek během života prodělané streptokokové infekce. Dlouhou dobu se udávalo, že se jedná zhruba o 5–10 %

doc. MUDr. Stanislav Janoušek, CSc.

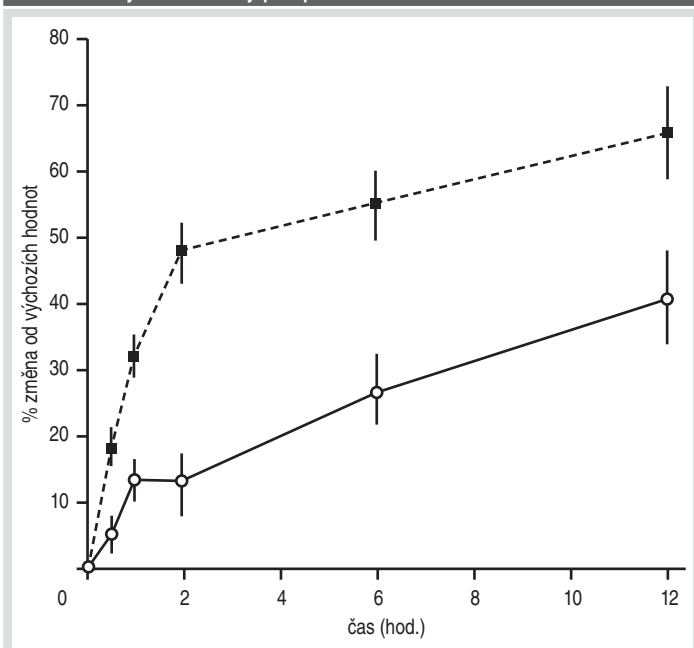
Interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Brno-Bohunice, Jihlavská 20, 625 00 Brno
e-mail: stanislavjanousek@hotmail.com

Článek přijat redakcí: 18. 8. 2008

Článek přijat po přepracování: 3. 9. 2008

Článek přijat k publikaci: 14. 9. 2008

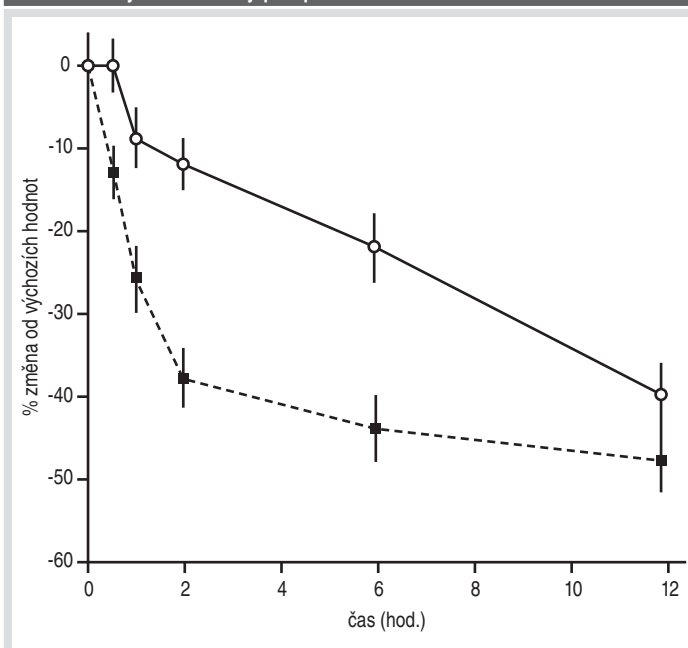
Obrázek 1. Ejekční frakce pravé komory při trombolytické léčbě plicní embolie⁽¹⁴⁾. Rozdíly mezi STK a PE jsou statisticky významné od 30. minuty do 6. hodiny po aplikaci



populace, ale další přesnější sledování ukázala, že tyto protilátky má více jak 30 % osob dosud STK neléčených. To může vést po jejím podání k hypersenzitivní reakci, která je u 3–6 % nemocných klinicky významná a u 0,5–1,0 % léčených se vyvíjí dokonce až anafylaktický šok. Ještě důležitější je, že přítomnost neutralizačních protilátek nemusí vést k žádné zjevné reakci, ale lytický efekt STK je výrazně oslaben nebo dokonce zcela chybí^(5, 6, 7). Při aplikaci tPA nic obdobného nebylo pozorováno.

- U nezanedbatelného počtu nemocných dochází po podání STK k významné hypotenzii, jejíž mechanismus souvisí s aktivací systému komplementu a není dosud plně patofyziologicky objasněn⁽⁸⁾. Četnost jejího výskytu i klinický význam se všeobecně podceňují, neboť jak ukázala pečlivá sledování u AIM, dochází k přechodné významné hypotenzii u více jak 50 % léčených STK. Při podání t-PA nebyla závažná hypotenze zaznamenána, lehká byla zachycena u cca 10 % nemocných^(9, 10). Vzhledem k tomu, že podstatná část pacientů s PE indikovaných k TL je hemodynamicky nestabilní, může u nich i krátkodobý pokles krevního tlaku vyvolat zhoršení stavu. Zvláště to platí o nemocných s hypotenzí nebo v šokovém stavu obdobně jako u AIM⁽¹¹⁾.
- Podání STK navozuje trvalou přítomnost protilátek, jejichž koncentrace s časem neklesá, a byly prokázány i po více jak 7 letech⁽¹²⁾. Proto ji nelze podávat opakovaně⁽¹³⁾. To nabývá zvláště na významu, když víme, že u některých nemocných je výrazně zvýšeno riziko recidivy akutní PE jak v časném, tak i v dlouhodobém horizontu. Opět při podání tPA nic takového nepozorujeme, lze jej zcela bez problémů podávat opakovaně.
- Analýza ukázala, že podání tPA má účinek na úpravu plicní hemodynamiky podstatně výraznější než STK v prvních hodinách (obrázek 1 a 2) a dále se rozdíl postupně stírá a od 6. hodiny mizí⁽⁹⁾. Na tuto informaci je zapotřebí pohlížet s tím, že u akutní PE bez TL dochází k 65 % úmrtí nemocných již během první hodiny a k 80 % úmrtí do 2,5 hodiny od vzniku onemocnění (obrázek 3) = 41 z PP⁽¹⁴⁾. Z toho vyplývá, že každé zlepšení hemodynamiky v tomto nejčasnějším období má pro prognózu nemocných s PE v závažném stavu klíčový význam. Toto opět zřetelně preferuje podávání tPA.
- Po aplikaci STK dochází k prudkému poklesu plazmatických koncentrací fibrinogenu (za hodinu po jejím podání prakticky neměřitelné hodnoty), který

Obrázek 2. Celková plicní rezistence při trombolytické léčbě akutní plicní embolie⁽¹⁴⁾. Rozdíly mezi STK a PE jsou statisticky významné od 30. minuty do 6. hodiny po aplikaci



přetrvává po dobu delší jak 30 hodin⁽¹⁵⁾. Po podání tPA k tak závažnému a dlouhodobému poklesu fibrinogenu nedochází. Na to je nutno hledět s aspektem, že při selhání trombolýzy lze nyní u nemocných v závažném stavu uvažovat i o záchranné (rescue) intervenční nebo operační léčbě^(16, 17, 18), která je bezproblémová po podání tPA, avšak prakticky kontraindikovaná po léčbě STK pro enormní riziko závažného krvácení.

- Je překvapující a všeobecně málo známé, že trombolytika mají kromě lytického také určité prokoagulační působení zprostředkované plasminem. To může vést k selhání lyzy nebo časné recidivě trombózy, a tím i k PE. Čím je trombolitikum fibrin specifičtější, tím je jeho prokoagulační efekt slabší. Proto má STK prokoagulační působení mnohem výraznější než tPA^(19, 20). U moderních trombolitik jako je tenektepláza nebo retepláza je prakticky nulový⁽²¹⁾.
- Nejzávažnější komplikací TL je krvácení, a to především krvácení intracerebrální (ICH). Jeho výskyt při TL PE lze jen velmi obtížně posoudit především proto, že v registrech se často vyskytují nemocní s kontraindikacemi trombolýzy a nemocní, kterým přesto byla TL podána jako ultimum refugium. Z toho vyplývají často udávané až extrémně vysoké počty výskytu. Snad nejpresnější analýza⁽²²⁾ ukázala frekvenci ICH 1,2 % při TL bez kontraindikací, ale žádná studie srovnávající ICH u PE při TL s použitím tPA a STK nebyla provedena. Pokud užijeme zkušenosti z léčby AIM, pak byl výskyt ICH při léčbě tPA mírně vyšší (v desetínách procenta), což ale bylo zřejmě také v souvislosti s příliš vysokými dávkami adjuvantně podávaného heparinu^(4, 23, 24).

Výše uvedené body 1–6 ukazují na přednosti tPA oproti STK při léčbě závažné PE. I když existují snahy uměle vytvořit méně imunogenně aktivní STK, zatím nebyly plně úspěšné⁽²⁵⁾. Nadto tento proces podstatně zvyšuje cenu STK, takže mizí její jediná výhoda, kterou je nižší cena oproti STK. Údaje o frekvenci ICH ve srovnání obou trombolitik u PE zatím chybí, ale z analogie s TL u AIM nemůžeme očekávat zásadní rozdíl v neprospěch tPA.

Když se pokusíme na základě těchto poznatků zformulovat závěr, dojdeme k tomu, že doporučit podávání STK u nemocných s akutní PE v závažném stavu, pokud máme k dispozici tPA, je ne zcela oprávněným hazardem,

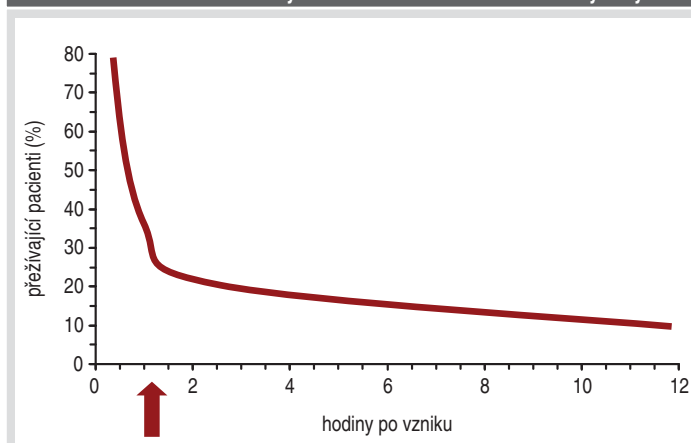
zvláště když víme, že je u významné části nemocných nedostatečně účinná až zcela neúčinná, že u nemalého počtu nemocných může výrazně zhoršit zdravotní stav závažnou hypotenzí nebo dokonce anafylaktickým šokem, že ji nelze znovu podávat při recidivě nemoci a její účinek na plicní hemodynamiku v akutním stadiu je podstatně méně intenzivní než při TL prostřednictvím tPA. Tento názor dále podporuje výrazné omezení možností intervenční a operační léčby při selhání trombolýzy po podání STK vzhledem k riziku závažného krvácení. Argument o nižší ceně STK přenechme rozvojovým zemím. Země, která dokáže léčit podstatnou většinu AIM primární angioplastikou s použitím nejmodernějších stentů a dalších pokročilých technik, si jistě zaslouží, aby farmakoterapie závažné PE byla na úrovni 21. století a ne cestou do minulosti.

Závěr

Cílem tohoto sdělení není vyloučit STK z trombolytické léčby PE, ale doplnit guidelines tak, aby poskytovaly informaci o zřejmých výhodách podání tPA oproti STK, resp. o možných nevýhodách a rizicích při léčbě STK, a tak se každý mohl samostatně rozhodnout, kterému trombolýtu dá přednost, resp. které bude lékem první volby u život ohrožující akutní PE.

Je možné, že ještě nadějnější při léčbě akutní PE by mohla být trombolýtika vyšší generace jako jsou retepláza a tenectepláza, vzhledem k možnosti jejich podání v bolusové formě a z toho vyplývajícím urychlenému nástupu účinku. Zatím ale byla provedena pouze jedna randomizovaná studie srovnávající

Obrázek 3. Rozložení mortality u masivní PE neléčené trombolýticky^(3, 14)



reteplázu s tPA⁽²⁶⁾. Sporadické zkušenosti s tenecteplázou v léčbě akutní PE jsou zatím příznivé⁽²⁷⁾. (V tomto kontextu někdy zmiňovanou studii TROICA⁽²⁸⁾ nemůžeme považovat za studii léčby akutní PE, protože byla zaměřena na resuscitované nemocné bez průkazu PE). Vzhledem k výše uvedeným potížím se zařazením dostatečného počtu nemocných se závažnou plicní embolií bude asi snaha ověřovat účinnost nových trombolýtik založena spíše na příznivém ovlivnění plicní hemodynamiky, resp. funkce pravé komory srdeční⁽²⁹⁾. To jsou ale problémy a otázky budoucnosti, které přesahují rámec tohoto sdělení.

Literatura

1. Widimský J, Malý J, Eliáš P, Lang O, Franc P, Roztočil K. Doporučení diagnostiky, léčby a prevalence plicní embolie, verze 2007. http://www.kardio-cz.cz/resources/upload/data/128_22-plicni_embolie2008.pdf
2. Dytrych V, Bělohávek J, Kovárník T, Jansa P, Linhart A, Aschermann M. Trombolytická léčba u akutní plicní embolie. *Cor Vasa* 2008; 50: 246–253.
3. Meneveau N, Schiele F, Vuilleminot A, Grollier G, Bassand JP. Streptokinase versus alteplase in massive pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1997; 86: 1141–1148.
4. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673–682.
5. Lynch M, Littler WA, Pentecost BL, et al. Immunoglobulin response to intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1991; 66: 39–42.
6. Ojalvo AG, Pozo L, Labarta V, et al. Prevalence of circulating antibodies against a streptokinase C-terminal peptide. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 263: 454–459.
7. Tsang TS, Califf RM, Stabbins AL, et al. Incidence and impact on outcome of streptokinase allergy in the GUSTO-I trial. *Global Utilization of Streptokinase and t-PA in Occluded Coronary Arteries. Am J Cardiol* 1997; 79: 1232–1235.
8. Skopal J, Vastag M, Varga L, Kolev K, Szegedi N, Mede K, Machovich R, Nagy Z, Kramer J. Streptokinase does not activate the complement system. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11: 617–622.
9. Gemmill JD, Hogg KJ, Douglas JT, et al. The incidence and mechanism of hypotension following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction with streptokinase-containing agents: lack of relationship to pretreatment streptokinase resistance. *Eur Heart J* 1993; 14: 819–825.
10. Arstall MA, Stewart S, Haste MA, Horowitz JD. Streptokinase-induced transient aggravation of myocardial injury. *Int J Cardiol* 1995; 50: 107–116.
11. Herlitz J, Hartford M, Aune S, Karlsson T. Occurrence of hypotension during streptokinase infusion in suspected myocardial infarction, and its relation to prognosis and metoprolol therapy. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1021–1024.
12. Squire B, Lawley W, Fletcher S, et al. Humoral and cellular immune responses up to 7.5 after administration of streptokinase for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999; 20: 1245–1252.
13. Van de Werf F. Streptokinase ... never again. *Eur Heart J* 1999; 20: 1215.
14. Stein PD, Henry JW. Prevalence of Acute Pulmonary Embolism Among Patients in a General Hospital and at Autopsy. *Chest* 1995; 108: 978–981.
15. Timmis GC, Gangadharan V, Ramos RG, et al. Hemorrhage and the products of fibrinogen digestion after intracoronary administration of streptokinase. *Circulation* 1984; 69: 1146–1152.

16. Meneveau N, Séronde M-F, Blonde M-C, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006; 129: 1043–1050.
17. Elliot CG. Embolectomy, catheter extraction or disruption of pulmonary emboli. *Curr Opin Pulm Med* 1995; 1: 298–302.
18. Uflacker R, Schönholz C. Percutaneous interventions for pulmonary embolism. *J Cardiovasc Surg* 2008; 49: 3–18.
19. Hoffmeister HM, Szabo S, Kastner C, Beyer ME, Helber U, Kazmaier S, Wende HP, Heller W, Seipel L. Thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: Comparison of procoagulant effect of streptokinase and alteplase regimens with focus on the kallikrein system and plasmin. *Circulation* 1998; 98: 2527–2533.
20. McRedmond JP, Harriott P, Walker B, et al. Streptokinase-induced platelet activation involves antistreptokinase antibodies and cleavage of protease-activated receptor-1. *Blood* 2000; 95: 1301–1308.
21. Hoffmeister HM, Szabo S, Helber U, Seipel L. The thrombolytic paradox. *Thromb Res.* 2001; 103: S51–S55.
22. Kanter DS, Mikkola KM, Patel SR, et al. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism: frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest* 1997; 111: 1241–1245.
23. Hunt D. Alteplase (r-TPA) vs. streptokinase. *Aust NZ J Med* 1998; 28: 514–517.
24. Smith BY. Thrombolysis in acute myocardial infarction: analysis of studies comparing accelerated t-PA and streptokinase. *J Acad Emerg Med* 1999; 16: 407–411.
25. Diwedi SK, Hiremath JS, Kerkar PG, et al. Indigenous recombinant streptokinase vs natural streptokinase in acute myocardial infarction patients. *Indian J Med Sci* 2005; 59: 200–207.
26. Tebbe U, Graf A, Kamke W, Zahn R, Forycki F, Kratzsch G, Berg G. Hemodynamic effects of double bolus reteplase versus alteplase infusion in massive pulmonary embolism. *Am Heart J* 1999; 138: 39–44.
27. Kline JA, Hernandez-Nino J, Jones AE. Tenecteplase to treat pulmonary embolism in the emergency room. *J Thromb Thrombolysis* 2007; 23: 101–105.
28. Spohr F, Arntz H, Blumhki E, et al. International multicentre trial protocol to assess the efficacy and safety of tenecteplase during cardiopulmonary resuscitation in patients with out-of-hospital cardiac arrest: the Thrombolysis in Cardiac Arrest (TROICA) Study. *Eur J Clin Invest* 2007; 35: 315–323.
29. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism thrombolysis: Do we need another agent? *Am Heart J* 1999; 138: 1–2.