

INTERVENČNÍ A AKUTNÍ KARDIOLOGIE

Suppl. B

2007

ročník 6.

SUPPLEMENTUM INTERVENČNÍ A AKUTNÍ KARDIOLOGIE

PLICNÍ EMBOLIE OD A DO Z

Sdělení přednesená v bloku PS Akutní kardiologie ČKS
na XIV. výročním sjezdu ČKS v Brně, 7.–10. května 2006

OBSAH

Jiří Widimský

Nové algoritmy v diagnostice a stratifikaci nemocných s akutní plicní embolií B6

Jaroslav Malý, Petr Dulíček, Martin Blažek, Radovan Malý, Miroslav Pecka, Michal Šimkovič

Trombofilní stavy – laboratorní a klinická diagnostika B11

Tomáš Brychta, Jan Maňoušek, Martin Tesák, Tomáš Zatočil, Jiří Schildberger

Význam echokardiografie v diagnostice plicní embolie. B17

Petr Krupa, Věra Postránecká

Význam spirálního CT v diagnostice plicní embolie. B20

Roman Štípal, David Šipula, Sylva Skotnicová, Otakar Kraft, David Břečka,

Petr Matoška, Tomáš Minařík, Leoš Pleva, Jaroslav Šipula

Srovnání možností diagnostiky plicní embolie v klinické praxi. B24

Karel Dvořák

Farmakoterapie akutní plicní embolie B27

Miloslav Roček

Intervenční léčba masivní plicní embolie B32

Pavel Jansa, Jaroslav Lindner, Eckhard Mayer, Tomáš Paleček, Samuel Heller, Jiří Křivánek,

David Ambrož, Michael Aschermann, Jan Tošovský, Aleš Linhart

Chronická tromboembolická plicní hypertenze B34

Úvodní slovo

V průběhu XIV. výročního kardiologického sjezdu ČKS se dne 9. 5. 2006 uskutečnilo sympozium PS Akutní kardiologie na téma „Plicní embolie od A do Z“. Sympozium se setvalo se zaplněným sálem a ne všedním zájmem posluchačů, což svědčí o tom, že problematika diagnostiky a terapie plicní embolie je v neustálém vývoji. V posledních letech se touto problematikou zabývala řada vědeckých pojednání a monografií. Z naší odborné literatury je nutno připomenout stať profesora Riedla v knize Kardiologie od profesora Aschermanna a spolupracovníků z r. 2004 a monografii Akutní plicní embolie a žilní trombóza, II. vydání od prof. Widimského a profesora Malého a spolupracovníků z r. 2005.

Na sympoziu zaznělo 8 přednášek, které pochopitelně nemohly obsáhnout problematiku plicní embolie v plné šíři, ale dotýkaly všech zásadních otázek, které jsou nejvíce diskutovány.

Předložené supplementum zahrnuje všechna přednesená sdělení, přičemž dvě přednášky týkající se chronické tromboembolické plicní hypertenze doktora Jansy a doc. Lindnera byly zahrnuty do jednoho společného článku. Navíc byla do supplementa zařazena přednáška doktora Štípala a spolupracovníků týkající se diagnostiky plicní embolie, která zazněla na kardiologickém sjezdu v sekci „Volná sdělení – akutní stavy v kardiologii“.

Žádný ze zařazených článků nebyl po odborné ani formální stránce redigován a vyjadřuje osobní zkušenost a názor autora.

Věřím, že supplementum bude pro kardiology, internisty i praktické lékaře přínosem a podnětem, jak zlepšit péči o naše nemocné s plicní embolií.

MUDr. Karel Dvořák, CSc.
pořadatel supplementa

INTERVENČNÍ A AKUTNÍ KARDIOLOGIE

SUPPLEMENTUM B INTERVENČNÍ A AKUTNÍ KARDIOLOGIE, ročník 6, 2007

REDAKČNÍ RADA

Šéfredaktor

prof. MUDr. Vojáček Jan, DrSc., FESC., FACC.

Zástupci šéfredaktora:

MUDr. Janský Petr, MUDr. Kala Petr, Ph.D.,
prof. MUDr. Kautzner Josef, CSc., FESC., MUDr. Kettner Jiří, CSc.

Odborní redaktoři

prof. MUDr. Hricák Vasil, CSc., MFSC, MUDr. Jebavý Pavel, CSc.,
doc. MUDr. Mates Martin, CSc., MUDr. Richter Marek,
MUDr. Tax Petr, MUDr. Šochman Jan, CSc.

Členové redakční rady

prof. MUDr. Aschermann Michael, DrSc., FESC.,
MUDr. Bytešník Jan, CSc., MUDr. Dvořák Karel,
MUDr. Fiala Martin, MUDr. Fridrich Viliam, CSc.,
MUDr. Groch Ladislav, MUDr. Hlinomaz Ota, CSc.,
doc. MUDr. Janoušek Jan, doc. MUDr. Janoušek Stanislav, CSc.,
MUDr. Kováč Jan, CCST., FACC., FESC., prof. MUDr. Lukl Jan, CSc.,
doc. MUDr. Mašura Josef, CSc., doc. MUDr. Peregrin Jan, CSc.,
prof. MUDr. Riedel Martin, FESC., MUDr. Rozsival Vladimír, CSc.,
MUDr. Studenčan Martin, Ph.D., doc. MUDr. Marek Šetina, CSc.,
MUDr. Štípal Roman, CSc., MUDr. Šťásek Josef, Ph.D.,
MUDr. Táborský Miloš, CSc., MUDr. Varvařovský Ivo, Ph.D.,
prof. MUDr. Widimský Petr, DrSc., FESC., MUDr. Želízko Michael, CSc.

Časopis publikuje původní sdělení, přehledné články, kazuistiky, zkrácené obrazové kazuistiky s krátkým popisem zajímavých nálezů získaných některými zobrazovacími metodami, diskuzní příspěvky k publikovaným článkům nebo k aktuálním problémům v oblasti intervenční a akutní kardiologie, elektrofyziologie nebo v oblastech souvisejících s hlavním zaměřením časopisu, dále recenze nových publikací a informace o proběhlých a chystaných odborných akcích. Příspěvky lze zveřejňovat v češtině, slovenštině nebo v angličtině. Vyzýváme všechny zájemce, aby svá sdělení odpovídající uvedeným podmínkám zasílali podle Pokynů autorům (www.iakardiologie.cz).

Příspěvky publikované v tomto časopise jsou posuzovány dvěma nezávislými recenzenty.

YDAVATEL

SOLEN, s. r. o.

Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc, Tel: 585 242 502, fax: 582 396 099
www.iakardiologie.cz

Ředitelka: Ing. Jana Tajovská, tajovska@solen.cz

Odpovědná redaktorka: Mgr. Hana Reichelová, reichelova@solen.cz

Grafická úprava a sazba: DTP Solen, spican@solen.cz

Předplatné v ČR: predplatne@solen.cz, tel. 582 397 408, fax 582 396 099

Cena za výtisk v ČR 60 Kč (včetně poštovného).

Obchodní oddělení: Jaroslava Adamová, adamova@solen.cz

Náměstí před Bateriemi 319/5, 162 00 Praha 6, tel.: 224 317 942

Distribútor časopisu v SR: SOLEN, s.r.o.

Lovinského 16, 811 04 Bratislava

Redakcia v SR: Mgr. Roman Jazudek, jazudek@solen.sk

Předplatné v SR: Zuzana Zárecká, zarecka@solen.sk

tel. +421-2-5465 0649, fax: +421-2-5465 1384, www.solen.sk

Cena za výtlačok v SR 100 Sk (vrátane poštovného).

Registrace MK ČR pod číslem E 13516. ISSN 1213-807X

Časopis je excerptován do Bibliographia medica čechoslovaca.

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů. Reprodukce obsahu pro veřejné účely je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

OBSAH

Jiří Widimský

Nové algoritmy v diagnostice a stratifikaci nemocných s akutní plicní embolií B6

Jaroslav Malý, Petr Dulíček, Martin Blažek, Radovan Malý, Miroslav Pecka, Michal Šimkovič

Trombofilní stavy – laboratorní a klinická diagnostika B11

Tomáš Brychta, Jan Maňoušek, Martin Tesák, Tomáš Zatočil, Jiří Schildberger

Význam echokardiografie v diagnostice plicní embolie B17

Petr Krupa, Věra Postránecká

Význam spirálního CT v diagnostice plicní embolie B20

Roman Štípal, David Šipula, Sylva Skotnicová, Otakar Kraft, David Břečka,

Petr Matoška, Tomáš Minařík, Leoš Pleva, Jaroslav Šipula

Srovnání možností diagnostiky plicní embolie v klinické praxi B24

Karel Dvořák

Farmakoterapie akutní plicní embolie B27

Miloslav Roček

Intervenční léčba masivní plicní embolie B32

Pavel Jansa, Jaroslav Lindner, Eckhard Mayer, Tomáš Paleček, Samuel Heller, Jiří Křivánek,

David Ambrož, Michael Aschermann, Jan Tošovský, Aleš Linhart

Chronická tromboembolická plicní hypertenze B34

CONTENTS

Jiří Widimský

New algorithms for the diagnosis and risk stratification of patients with acute pulmonary embolism B6

Jaroslav Malý, Petr Dulíček, Martin Blažek, Radovan Malý, Miroslav Pecka, Michal Šimkovič

Thrombophilic conditions – laboratory and clinical diagnostics B11

Tomáš Brychta, Jan Maňoušek, Martin Tesák, Tomáš Zatočil, Jiří Schildberger

Significancy of echocardiography in diagnostics of acute pulmonary embolism B17

Petr Krupa, Věra Postránecká

Spiral ct and its role in diagnostics of pulmonary embolism B20

Roman Štípal, David Šípula, Sylva Skotnicová, Otakar Kraft, David Břečka,
Petr Matoška, Tomáš Minařík, Leoš Pleva, Jaroslav Šípula

The comparison of possibilities of pulmonary embolism diagnostics in clinical practice B24

Karel Dvořák

Pharmacotherapy of acute pulmonary embolism B27

Miloslav Roček

Endovascular treatment of massive pulmonary embolism B32

Pavel Jansa, Jaroslav Lindner, Eckhard Mayer, Tomáš Paleček, Samuel Heller, Jiří Křivánek,
David Ambrož, Michael Aschermann, Jan Tošovský, Aleš Linhart

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension B34

NOVÉ ALGORITMY V DIAGNOSTICE A STRATIFIKACI NEMOCNÝCH S AKUTNÍ PLICNÍ EMBOLIÍ

Jiří Widimský

Klinika kardiologie IKEM Praha, Subkatedra kardiologie IPVZ Praha

Nové algoritmy diagnostiky akutní plicní embolie se soustřeďují jednoznačně ze zobrazovacích metod na spirální CT angiografii (CTA). Svou důležitou roli má též stanovení klinické pravděpodobnosti akutní plicní embolie podle Wellse a stanovení dimerů. Spirální CTA provedená na multidetektorových (vícevrstvných přístrojích) umožňuje i zobrazení segmentálních tepen a do značné míry i subsegmentálních tepen. Spirální CTA zobrazí také plicní patologii (např. pneumotorax, pneumonie, nádory aj). Existují již studie, které ukazují, že 3měsíční výskyt recidiv žilních tromboembolií u pacientů, kteří nejsou léčeni antikoagulační léčbou na podkladě negativního nálezu multidetektorové CT angiografie, je velmi nízký a hlavně nepřevyšuje výskyt recidiv po klasické plicní angiografii. Spirální CT přístroje 1. generace mají nižší senzitivitu a vyžadují doplnění plicní scintigrafii duplexní sonografií žil dolních končetin. Senzitivitu spirální CTA zvyšuje CT venografie provedená v téže sezení, zobrazující žíly dolních končetin, pánevní žíly i dolní dutou žílu.

Nové algoritmy opomíjejí echokardiografii, která však má velký význam nejen v diferenciální diagnostice (vyloučení disekce aorty, perikardiálního výpotku, komplikací infarktu myokardu, chlopenních vad aj.), ale také umožňuje posoudit funkci pravé komory. Přítomnost dysfunkce pravé komory zhoršuje prognózu normotenzních nemocných, stejně tak jako přítomnost zvýšených hodnot troponinů. Práce uvádí 2 algoritmy diagnostiky. První pro masivní hemodynamicky nestabilní plicní embolii, druhý pro hemodynamicky stabilní plicní embolii.

Klíčová slova: plicní embolie, spirální CT, D-dimery.

NEW ALGORITHMS FOR THE DIAGNOSIS AND RISK STRATIFICATION OF PATIENTS WITH ACUTE PULMONARY EMBOLISM

New diagnostic algorithms for acute pulmonary embolism (APE) are based on spiral CT angiography (CTA), D-dimer estimation and evaluation of clinical probability of the (APE) according Wells.

Spiral CTA performed with multidetector-row system can visualise not only segmental pulmonary arteries but to some extent also subsegmental pulmonary arteries. Spiral CTA can give also information on pulmonary pathology (e.g. pneumothorax, pneumonia, tumors and others). Several studies exist which demonstrate that the 3-months incidence of thromboembolic recurrent events in patients with a negative spiral CTA (multidetector-row system) who were not treated with anticoagulation therapy is very low and is not greater than that after classical pulmonary angiography. Spiral CTA performed with a single-detector-row system has a lower sensitivity and these patients should be also investigated by lung scan, and by Doppler ultrasound of the venous system.

Sensitivity of the CTA may be increased by CT venography performed during the same investigation, which enables the visualization of the venous system of lower extremities, pelvic veins and vena cava caudalis.

New diagnostic algorithms do not include echocardiography. This method has however a great importance in the differential diagnosis (exclusion of aortic dissection, pericardial exudate, complications of acute myocardial infarction, valvular diseases and others). Echocardiography can also demonstrate right ventricular dysfunction, whose presence increases the mortality risk of normotensive patients with APE. The paper includes also 2 diagnostic algorithms, one for acute massive hemodynamically unstable APE, the second one for the hemodynamically stable APE.

Key words: pulmonary embolism, spiral CTA, D-dimer-echocardiography-clinical probability.

Interv Akut Kardiolog 2007; 6 (Suppl. B): B6–B10

Diagnostika akutní plicní embolie je obtížná. V mezinárodním registru PIOPED⁽¹⁾ byla jen u jedné třetiny ze 755 nemocných podstupujících plicní angiografii pro podezření na plicní embolii tato diagnóza skutečně potvrzena. Důležité je především na možnost plicní embolie myslet. Přítomnost rizikových faktorů nás má přivést k podezření na možnost plicní embolie. British Thoracic Society guidelines z roku 2003⁽²⁾ rozděluje klinické rizikové faktory do dvou skupin, s větším rizikem (relativní riziko zvýšené 5–20x) a s menším rizikem (relativní riziko zvýšené 2–4x) (tabulka 1).

Podle klinického obrazu rozeznáváme několik typů akutní plicní embolie:

1. akutní masivní plicní embolii (hemodynamicky nestabilní),

2. akutní submasivní plicní embolii (hemodynamicky stabilní, ale s přítomností dysfunkce pravé komory na echokardiografii a pozitivními biomarkery (troponiny, natriuretické peptidy)
3. submasivní plicní embolii bez známek dysfunkce pravé komory
4. akutní malou plicní embolii
5. subakutní masivní plicní embolii (v týdnech narůstající námažové dušnosti)⁽³⁾.

Nejčastějším anamnestickým symptomem je náhle vzniklá nebo náhle zhoršená klidová dušnost (u 85–90 %), bolesti na hrudi mající charakter buď pleurální nebo připomínající koronární bolest (u cca 50 %), synkopy (u masivní plicní

embolie)⁽³⁾. Hemoptýza se vyskytuje jen zhruba u 15 % nemocných (většinou majících plicní infarkt)⁽³⁾.

Akutní masivní plicní embolie se může projevit náhlou smrtí (asi u 10 % masivních PE), kardiogenním šokem nebo známkami akutního selhání pravé srdeční komory (dilatace PK, tachykardie, cval, zvýšený žilní tlak, tachypnoe) nebo synkopou či hypotenzí. U 13 % pacientů dochází k srdeční zástavě nebo ke kardiogennímu šoku, 9 % pacientů vykazuje hypotenzi bez známek šoku, 31 % pacientů je hemodynamicky stabilních, ale s přítomností dysfunkce pravé komory (PK) při echokardiografickém vyšetření a 47 % pacientů je hemodynamicky stabilních bez dysfunkce PK na echokardiografii.

Nové algoritmy diagnostiky vykazují snahu o zjednodušení diagnostiky. Opírají se o:

1. stanovení klinické pravděpodobnosti
2. stanovení D-dimerů
3. echokardiografii
4. spirální CT angiografii.

Klinická pravděpodobnost

Tabulka 2 ukazuje zjednodušený model klinické pravděpodobnosti plicní embolie podle Wellse a spol. 2001⁽⁴⁾.

Součet 4 nebo méně bodů značí nepravděpodobnou diagnózu, součet více jak 4 bodů značí pravděpodobnou diagnózu⁽⁴⁾. Později stejný predikční model hodnotí Wells a spol.⁽⁵⁾ takto: méně než 2 body, nízká pravděpodobnost, 2,0–6,0 bodů střední pravděpodobnost, více jak 6 bodů vysoká pravděpodobnost.

D-dimery

D-dimery jsou konečným výsledkem působení plaskánu na fibrin. Vykazují vysokou negativní predikční hodnotu a nízkou pozitivní predikční hodnotu. Jsou totiž zvýšeny i u zánětu, nekrózy, nádorových onemocnění, infekce, ve starším věku. Hlavní význam má jejich stanovení u ambulantních nemocných. Testy Liatest nebo Vidas DD vykazují 100 % negativní predikční hodnotu. Klasická ELISA vykazuje 98 % predikční hodnotu, Simplired pak 96 % negativní predikční hodnotu. U nás mnohdy prováděné latexové testy mají jen 85%–89 % senzitivitu, jinými slovy propouštějí při negativním výsledku 11 % až 15 % pacientů s žilní tromboembolií. Tyto testy jsou podle guidelines Evropské kardiologické společnosti nevhodné⁽⁶⁾. U pacientů s vysokou klinickou pravděpodobností žilní tromboembolie nemá smysl stanovení D-dimerů provádět.

Biomarkery akutní plicní embolie

Současné stanovení troponinů T a I a/nebo natriuretických peptidů dovoluje zpřesnit prognózu normotenzních pacientů s dysfunkcí pravé komory. Normotenzní pacienti při přijetí s troponinem T $\geq 0,07 \mu\text{g/l}$ a NT-pro BNP $\geq 600 \text{ ng/l}$ vykazují vysoké riziko mortality akutní plicní embolie⁽⁷⁾.

Echokardiografie

Echokardiografie představuje důležitou metodu v diagnostice masivní hemodynamicky nestabilní akutní plicní embolie. Echokardiografie je cenná v odlišení jiných příčin hemodynamické nestability, dušnosti, bolestí na hrudi nebo zvýšení hodnot biomarkerů. Snadno rozpozná systolickou dysfunkci levé komory srdeční při ICHS nebo dilatační kardiomyopatii, myokarditidě či chlopenní vadě, která způsobí dušnost a plicní hypertenzi. Dále odliší například perikardiální tamponádu nebo aortální direkci jako příčinu arteriální hypotenze. Proto by echokardiografie měla být k dispozici v každé nemocnici 7 dní v týdnu 24 hodin. Transtorakální echokardiografie umožňuje zjistit známky dysfunkce pravé komory, mezi něž patří dilatace pravé komory – poměr enddiastolického rozměru PK a LK $> 0,5$ a enddiastolický rozměr pravé komory $> 30 \text{ mmHg}$. Mezi známky dys-

Tabulka 1. Klinické rizikové faktory akutní plicní embolie

větší rizikové faktory – riziko zvýšeno 5–20x	menší rizikové faktory – riziko zvýšeno 2–4x
větší břišní operace	kardiovaskulární: vrozené srdeční vady, srdeční selhání, hypertenze, přístup do centrální žíly
ortopedické operace dolních končetin	estrogeny: orální antikoncepce (zejména 3. generace obsahující nové typy progestogenu) hormonální substituční léčba
traumata dolních končetin a páneve	skrytá malignita
maligní nádory (pánevní, břišní nebo metastatické)	obezita
porodnictví: gravidita v pozdějším věku (vyšší výskyt při mnoha porodech, císařském řezu, preeklampsii)	neurologické příčiny poruchy hybnosti
předchozí prokázaná žilní tromboembolie	trombotické a myeloproliferativní onemocnění
varikózní žíly	nefrotický syndrom
	zánětlivé střevní onemocnění

Tabulka 2. Zjednodušený model klinické pravděpodobnosti plicní embolie⁽⁴⁾

známky	body
klinické známky hluboké žilní trombózy (minimálně otok d. k. a bolestivost hlubokých žil při palpaci)	3,0
tachykardie $> 100/\text{min}$.	1,5
imobilizace (> 3 dny s výjimkou chůze do koupelny) nebo operace v posledních 4 týdnech	1,5
předchozí objektivně diagnostikovaná plicní embolie nebo hluboké žilní trombóza	1,5
hemoptýza	1,0
maligní onemocnění (léčené v posledních 6 měsících nebo paliativní léčba)	1,0
plicní embolie pravděpodobná nebo pravděpodobnější nežli jiné diagnózy (na bázi anamnézy, fyzikálního vyšetření, rtg hrudníku, EKG a krevních testů)	3,0

Tabulka 3. Odhad tlaku v pravé síni je možný z šířky dolní duté žíly (DDŽ) a změny šířky DDŽ v závislosti na hlubokém dýchání

odhad tlaku v pravé síni	šířka dolní DDŽ	změna šířky DDŽ v inspiriu
0–5 mmHg	1,5 cm	úplný kolaps DDŽ
5–10 mmHg	1,5–2,49 cm	snížení šířky DDŽ o více než 50 % v inspiriu
10–15 mmHg	2,5 cm	snížení šířky DDŽ o méně než 50 % v inspiriu
15–20 mmHg	$> 2,5 \text{ cm}$	snížení šířky DDŽ o méně než 50 % v inspiriu

funkce pravé komory patří také synergie stahů volné stěny pravé komory, někdy hypokineze až akineze volné stěny pravé komory. Podle mezinárodního registru akutní plicní embolie ICOPER, zahrnujícího 2 110 pacientů⁽⁸⁾, je přítomnost dysfunkce pravé komory provázena relativním rizikem pro úmrtí 2,2, mortalita činí 20 %.

Echokardiografie umožňuje též zjištění systolického tlaku v plicnici z vrcholové rychlosti trikuspidálního regurgitačního jetu a z posouzení změn dolní duté žíly při dýchání. Systolický tlak v plicnici = GT max + PPS. GT max je maximální gradient mezi pravou komorou a pravou síní. Odhad tlaku v pravé síni je možný z šířky dolní duté žíly a změny šířky dolní duté žíly v závislosti na hlubokém dýchání (tabulka 3).

U nemocných s plicní embolií přijatých na jednotku intenzivní péče jsou echokardiografické známky plicní hypertenze přítomny až v 84 %^(9, 10). Současné

nález známek plicní hypertenze (maximální rychlost trikuspidálního regurgitačního toku $> 2,5$ m/s) a dilatace PK (poměr velikosti pravé a levé komory $> 0,5$) má v diagnostice akutní plicní embolie senzitivitu až 93 %, specifitu 81 % a negativní prediktivní hodnotu 94 %⁽⁹⁾.

Transezofageální echokardiografie

Někdy lze plicní embolii zobrazit při transezofageálním (TEE) vyšetření. Vždy jde o centrální formy plicní embolie, lokalizované ve kmeni plicnice a/nebo v její pravé větvi. Senzitivita TEE je v diagnostice plicní embolie až 80 %⁽¹¹⁾, specifita se blíží 100 %. Transezofageální ultrazvukové vyšetření je cenné zejména u nemocných v kritickém stavu v rámci diferenciální diagnostiky.

Zobrazovací metody

V diagnostice akutní plicní embolie hrají zásadní roli zobrazovací metody.

Patří mezi ně:

1. spirální CT angiografie,
2. ventilačně-perfuzní scan, eventuálně perfuzní scan hodnocený spolu s rtg snímkem hrudníku,
3. klasická plicní angiografie získaná srdeční katetrizací,
4. digitální subtrakční angiografie.

Magnetická rezonance se dosud nalézá ve výzkumném stadiu.

Plicní scintigrafie

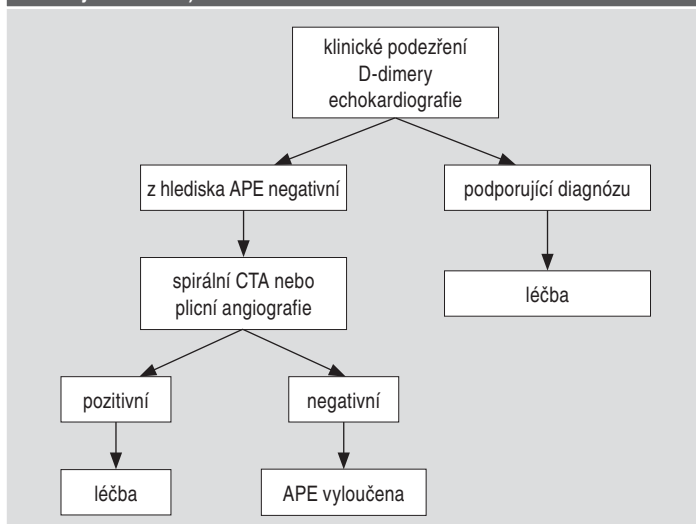
Poměrně dlouhou dobu zaujímal ventilačně-perfuzní scan (eventuálně u nás spíše prováděný perfuzní scan s RTG hrudníku) dominující roli. Negativní plicní ventilačně-perfuzní scan ve 4–6 projekcích provedený tentýž den po vzniku příznaků má vysokou negativní prediktivní hodnotu, prakticky vylučuje plicní embolii a dovoluje nepoužívat antikoagulační léčbu. Pozitivní predikční hodnota perfuzního scanu v kombinaci s RTG hrudníku se neliší významně od perfuzně-ventilačního scanu⁽¹⁾. Nález ukazující vysokou pravděpodobnost má vysokou prediktivní hodnotu jen u nemocných s vysokou klinickou pravděpodobností plicní embolie.

Plicní scintigrafie má však řadu nevýhod. Až 70 % ventilačně-perfuzních scanů není diagnostických a vyžaduje další testy k průkazu nebo vyloučení akutní plicní embolie. Časté jsou nálezy intermediární. Nejčastější je nález negativní nebo nález vykazující vysokou pravděpodobnost akutní plicní embolie, tj. přítomnost jednoho nebo více segmentálních defektů majících klínovitý tvar bez ohledu na to, zda odpovídají či nikoliv současné plicní patologii. Ve studii PLOPED 1990⁽¹²⁾ jen 14 % pacientů mělo normální ventilačně-perfuzní scan a 13 % pacientů mělo scan vykazující vysokou pravděpodobnost diagnózy akutní plicní embolie. 73 % pacientů však vykazovalo ve studii PLOPED intermediární nebo nízkou pravděpodobnost diagnózy⁽¹⁰⁾. Navíc existuje velká variabilita mezi jednotlivými hodnotiteli scanů a činí až 25 % pro výsledky scanů ukazujících nízkou nebo intermediární pravděpodobnost plicní embolie. Další nevýhodou plicní scintigrafie je skutečnost, že s výjimkou několika pracovišť není metoda k dispozici 24 hodin denně, 7 dní v týdnu. Používá se tak častěji k dodatečnému potvrzení diagnózy, což nepředstavuje optimální přístup. Zobrazovací metoda by měla být ideálně použita do jedné hodiny u akutní masivní plicní embolie a do 24 hodin u akutní plicní embolie, která není masivní.

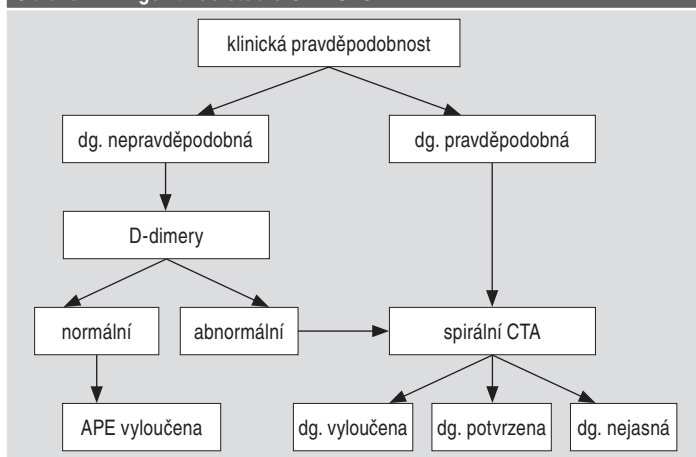
Plicní scintigrafie ale zůstane indikována v některých specifických situacích:

- a) u pacientů s renální insuficiencí (glomerulární filtrace < 30 ml/min.),
- b) u pacientů alergicky reagujících na kontrastní látku,

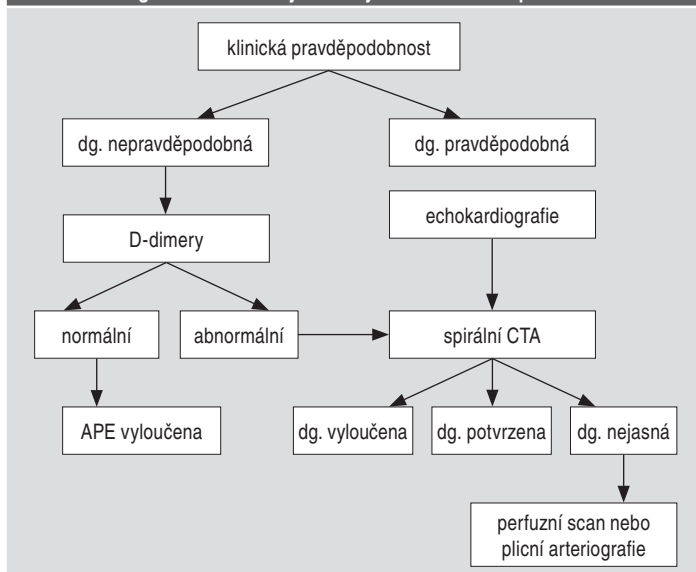
Obrázek 1. Algoritmus diagnostiky akutní masivní plicní embolie (hemodynamicky nestabilní)⁽³⁾



Obrázek 2. Algoritmus studie CHRISTOPHER⁽²²⁾



Obrázek 3. Algoritmus hemodynamicky stabilní akutní plicní embolie



- c) u pacientů s negativním nálezem na spirální CT angiografii, u nichž existuje se jeví plicní embolie z klinického hlediska jako vysoce pravděpodobná,
- d) v nemocnicích, které mají jen CT přístroje první generace,
- e) u pacientů, u nichž nebyly získány kvalitní CT snímky,
- f) v situacích, kdy spirální CT není dostupné.

Spirální CT angiografie

Spirální CT angiografie se stala v posledních letech hlavní zobrazovací metodou akutní plicní embolie. Umožňuje přímé zobrazení plicního cévního řečiště v mnohem kratší době než při klasickém CT⁽¹³⁾. Scanování se provádí v kaudokraniálním směru a dech se zadržuje na 15–20 sekund. Stejně jako při plicní angiografii je nutné použít kontrastní látku. Používá se 100–120 ml neoionické kontrastní látky (jodová koncentrace 300–350 mg na ml)⁽¹³⁾. Technickým vrcholem současnosti jsou multidetektorové spirální CT přístroje, které snímají najednou více vrstev (až 64)⁽¹³⁾. Umožňují také jen krátké zadržení dechu na dobu kratší než 10 vteřin u 16detektorových přístrojů^(13, 14). Již ale 4detektorové přístroje umožňují stejnou diagnostickou přesnost jako klasická plicní angiografie⁽¹⁴⁾. Jejich hlavní výhodou však je možnost zobrazení i subsegmentálních plicních arterií⁽¹⁴⁾. Metodika spirální CT angiografie je podrobněji uvedena na jiném místě⁽¹³⁾. Negativní predikční hodnota normálního nálezu na CTPA dosahuje 98 %, a je tak shodná s výsledky klasické plicní angiografie⁽¹⁴⁾.

Spirální CT venografie umožňuje také při jednom vyšetření zobrazit dolní dutou žílu, pánevní žíly a žíly dolních končetin. Umožní též získat další diagnostické informace o patologii plic, a tak umožní zobrazit pneumonii, pleurální výpotek, maligní plicní onemocnění a další chorobné plicní a pleurální stavy.

Spirální CT první generace má určitou nevýhodu nedostatečného zobrazení segmentálních a hlavně subsegmentálních plicních tepen. Multicentrická studie Van Strijena a spol.⁽¹⁵⁾ ukázala, že senzitivita jednodetektorového spirálního CT činí jen 69 % a specifita 84 %. Tito autoři proto nedoporučují vyloučení žilní tromboembolie pouze jednodetektorovou spirální CT angiografií.

Meta-analýza studií používajících CT plicní angiografii (CTPA) v diagnostice plicní embolie ukázala, že riziko následné žilní tromboembolie po negativním výsledku CT plicní angiografie činilo během 3 měsíců jen 1,4 % (95 % CI 1,1–1,8 %) a 3měsíční výskyt fatální plicní embolie činil 0,51 % (CI 0,33–0,76 %)⁽¹⁶⁾. Celkem se meta-analýza opírala o rozbor 23 studií zahrnujících 4 657 pacientů s negativním výsledkem CTPA, kteří poté nebyli léčeni antikoagulační léčbou. Tato meta-analýza měla však nedostatek v tom, že pouze v jedné z těchto studií byla CTPA vylučovací metodou. Nicméně výsledky uvedené meta-analýzy (navíc zatížené chybou různé úrovně technologie v posledních 25 letech) jsou obdobné výsledkům po negativní klasické plicní angiografii.

Další meta-analýza vyšetření CTPA zahrnuje 15 studií s 3 500 pacienty vyšetřených v období od října 1994 do dubna 2002, u nichž bylo k vyloučení diagnózy plicní embolie použito CTPA⁽¹⁷⁾. Přestože se jednalo o studie používající převážně jednovrstvou CT, činila negativní prediktivní hodnota 99,1 %⁽¹⁷⁾, což bylo dobře porovnatelné s dříve uveřejněnými daty negativní prediktivní hodnoty plicní angiografie 98,4 %⁽¹⁸⁾ a 100 %⁽¹⁹⁾ a bylo lepší než negativně prediktivní hodnoty u ventilačně-perfuzní scintigrafie s negativním nebo málo pravděpodobným výsledkem (rozmezí 75,9–88 %)^(12, 20).

Van Beek a spol. 2001⁽²¹⁾ provedli rozbor všech prospektivních studií včetně studie PIOPED, ve kterých nebyli pacienti léčeni antikoagulační léčbou po negativním výsledku klasické plicní angiografie. Výskyt žilních tromboembolií během 3 měsíců činil 1,7 % (CI 1,7–2,7 %) a 0,3 % (CI 0,02–0,70 %) pro fatální plicní embolii.

Rozvoj multidetektorového spirálního CT hrudníku znamená velký pokrok v diagnostice akutní plicní embolie. CTPA provedená multidetektorovým přístrojem umožňuje zobrazit i subsegmentální plicní tepny. Výskyt hluboké žilní trombózy u pacientů s negativním nálezem na multidetektorové spirální CT angiografii je velice nízký – podle Perriera a spol. 2005⁽²²⁾ činí pouze 0,9 %. Tříměsíční riziko vzniku žilních tromboembolií u pacientů, u nichž byla plicní embolie vyloučena multidetektorovým CTPA je nízké – 1,5 % (95 % CI 0,9 % až 2,7 %). Podle Perriera a spol. 2005⁽²²⁾ stanovení D-dimerů ELISA metodou a multidetektorová CTPA vylučují plicní embolii s velkou pravděpodobností a nevyžadují provedení duplexní

Tabulka 4. Výskyt příhod žilní tromboembolie během 3 měsíců ve studii CHRISTOPHER (14) (n = 3138)

	N	všechny PE	fatální PE
APE nepravděpodobná + negativní D dimery	1 028	0,5 %	0
APE vyloučena CTA	1 436	1,3 %	0,5 %
CT normální	764	1,2 %	0,4 %
CT jiná diagnóza	672	1,3 %	0,6 %
APE diagnostikovaná CTA	674	3,0 %	1,6 %

sonografie žil dolních končetin. Pokud není k dispozici multidetektorové CTPA a v nemocnici je jen nejstarší generace přístrojů, pak je vhodné v diagnostickém postupu ponechat plicní perfuzní scintigrafii duplexní sonografií⁽²²⁾.

V roce 2006 byla uveřejněna velká prospektivní multicentrická holandská studie CHRISTOPHER⁽²³⁾, která použila spirální CT angiografii jako hlavní diagnostickou metodu. Jedná se o největší prospektivní multicentrickou studii, do níž byli zařazeni všichni pacienti s podezřením na akutní plicní embolii. Většina přístrojů ve studii byla multidetektorových.

Studie CHRISTOPHER⁽²³⁾ použila ve svém diagnostickém algoritmu stanovení klinické pravděpodobnosti akutní plicní embolie podle Wellsova skóre (uvedeno výše), D-dimery a CTPA. Interpretace součtu bodů Wellsova skóre byla jednodušší: méně než 4 body diagnóza nepravděpodobná, více jak 4 body diagnóza pravděpodobná. Pokud se jevila podle Wellsova skóre diagnóza nepravděpodobná, byly stanoveny D-dimery, a pokud i ty byly negativní, byla plicní embolie vyloučena. U všech ostatních pacientů bylo provedeno CTPA. Z 2 206 pacientů, účastníků studie, klinická nepravděpodobnost a negativní D-dimery vyloučily 1 057 nemocných a 1 028 z nich nebylo léčeno antikoagulační léčbou. Během následujících 3 měsíců se vyskytla nefatální plicní embolie u 0,5 % z nich⁽²³⁾. Spirální CT angiografie pak vyloučila plicní embolii u 1 505 pacientů, z nichž 1 436 nebylo léčeno antikoagulační léčbou⁽²³⁾. Tříměsíční výskyt žilní tromboembolie činil 1,3 % a plicní embolie byla možnou příčinou úmrtí u 0,5 % (tabulka 4)⁽²³⁾.

Výsledky studie CHRISTOPHER jsou v soulase s výsledky klasické plicní angiografie provedené katetrizačně, jak bylo již uvedeno v citované práci van Beeka a spol. 2001⁽²¹⁾.

Diagnostika akutní plicní embolie, která není masivní, se tak zjednodušuje. V algoritmu se vyskytuje jen propočet klinické pravděpodobnosti, stanovení D-dimerů jen u nemocných s nízkou klinickou pravděpodobností plicní embolie a multidetektorové CTPA. Pokud je k dispozici jen jednodetektorové spirální CT, měly by být součástí algoritmu také plicní perfuzní scan a vyšetření duplexního sonografie žil dolních končetin. Na počátku 2004 bylo v České republice 125 spirálních CT přístrojů, z čehož asi jedna třetina byla multidetektorových⁽¹⁷⁾.

Nedávno byly uveřejněny výsledky studie PIOPED II⁽²⁴⁾. Autoři této multicentrické americké studie, která používala 4-, 8- nebo 16detektorové spirální CT přístroje, zjistili zlepšení senzitivity CTA z 83 % na 90 % současným provedením zobrazení žil dolních končetin a pánve (CTV). Nicméně se tím zvyšuje poněkud radiační zátěž a tato kombinace CTA a CTV byla v edičním článku kriticky hodnocena⁽²⁵⁾. Protože nelze vyloučit malou možnost falešně negativního nálezu CTA, doporučují někteří autoři provádět u pacientů s vysokou klinickou pravděpodobností plicní embolie, u nichž dává CTA i CTV negativní nález, další vyšetření a to ventilačně-perfuzní scan nebo plicní arteriografie⁽²⁴⁾.

Závěrem uvádíme návrh 2 algoritmů. První pro akutní masivní plicní embolii hemodynamicky nestabilní. Tento algoritmus se opírá o klinickou pravděpodobnost a echokardiografické vyšetření. Pokud to není k dispozici nebo je technické málo přesvědčivé nebo z hlediska plicní embolie negativní, je nutné provést spirální CT.

Druhý algoritmus je algoritmem použitým ve studii CHRISTOPHER. Třetí algoritmus představuje naši modifikaci tohoto algoritmu, který také zahrnuje echokardiografii a měl by platit pro pacienty hemodynamicky stabilní.

Lze bezpečně nezahajovat antikoagulační léčbu (nebo ji přerušit) u nemocných vykazujících klinickou nepravděpodobnost akutní plicní embolie v kombinaci s negativními D-dimery, což však platí jen pro metody s 99–100% senzitivitou (např. VIDAS D-dimer assay, Biomerieux, Marcy, L'Etoile, Francie nebo Tinaquant assay, Roche Diagnostics, Mannheim, Německo).

Závěry

Diagnostika akutní plicní embolie se opírá o posouzení klinické pravděpodobnosti, D-dimery, echokardiografii a spirální CT angiografii a plicní perfuzní scintigrafii. Stanovení D-dimerů má význam jen u nemocných s nízkou klinickou pravděpodobností. Lze bezpečně nezahajovat antikoagulační léčbu (nebo ji přerušit) u nemocných vykazujících nízkou klinickou pravděpodobnost akutní

plícní embolie v kombinaci s negativními D-dimery, což však platí jen pro metody vykazující 99–100% senzitivitu. Plicní perfuzní scan a duplexní sonografie je nutné používat v nemocnicích se spirálním CT 1. generace, nikoliv u multidetektorových přístrojů. Součástí vyšetření by měla být echokardiografie a u normotenzních pacientů také stanovení funkce pravé komory echokardiografií a stanovení troponinů. Nález dysfunkce pravé komory spolu se zvýšenými troponiny označuje více rizikovou skupinu normotenzních nemocných.

U pacientů s akutní masivní plicní embolií může pozitivní echokardiografický nález rozhodnout o zahájení léčby. V případě negativního nebo nejasného echokardiografického nálezu je třeba provést spirální CT angiografii.

U nemocných, kde nález na CTA je nejasný a také u nemocných s vysokou klinickou pravděpodobností plicní embolie a negativním CTA nálezem, je vhodné použít ventilačně-perfuzní scan nebo provést plicní arteriografie. Výhodná se také jeví kombinace CTA a CTV, protože zvyšuje senzitivitu vyšetření.

Literatura

1. PISA-PED Investigators. Invasive and noninvasive diagnosis of pulmonary embolism. *Chest* 1995; 107: 33S–38S.
2. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003; 58: 470–483.
3. Widimský J, Malý J a kolektiv. Akutní plicní embolie a žilní trombóza. 2. rozšířené a přepracované vydání. Praha: Triton 2005: 381 s.
4. Wells PS, Anderson DR, Rodger M et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients' probability of pulmonary embolism: increasing the model's utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemostat* 2000; 83: 416–420.
5. Wells PS, Anderson DR, Rodger M et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting in the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med* 2001; 135: 98–107.
6. Torbicki A, van Beek E J R, Charbonnier B et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301–1336.
7. Widimský J. Stratifikace rizika akutní plicní embolie. *Cor Vasa* 2004; 46: 379–383.
8. Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. for ICOPER. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386–1389.
9. Nazeyrollas P, Metz D. Diagnostic accuracy of echocardiography-Doppler in acute pulmonary embolism. *Int J Cardiol* 1995; 47: 273–280.
10. Nazeyrollas P, Metz D. Use of transthoracic doppler echocardiography combined with clinical and electrocardiographic data to predict acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 1996; 17: 779–786.
11. Pruszyk P, Torbicki A, Ryszard P et al. Noninvasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism. Transesophageal echocardiography vs. Spiral CT. *Chest* 1997; 112: 722–728.
12. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). 1990; 263: 2753–2759
13. Eliáš P. Úloha výpočetní tomografie v diagnostice plicní embolie. Widimský J, Malý J, a kolektiv. Akutní plicní embolie a žilní trombóza. 2. rozšířené a přepracované vydání. Praha: Triton 2005: s. 111–126.
14. Schoepf UJ, Goldhaber SZ, Costello P. Spiral computed tomography for acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004; 109: 2160–2167.
15. Van Strijen MJL, De Monye W, Kieft GJ et al. Accuracy of single-detector spiral CT in the diagnosis of pulmonary embolism: a prospective multicenter cohort study of consecutive patients with abnormal perfusion scintigraphy. *J Tromb Haemost* 2005; 3: 17–25.
16. Moores LK, Jackson WL Jr, Shorr AF, Jackson JL. Meta-analysis: outcomes in patients with suspected pulmonary embolism managed with computed tomographic pulmonary angiography. *Ann Intern Med* 2004; 141: 866–874.
17. Quiroz B, Kucher N, Zou KH, et al. Clinical validity of a negative computed tomography scan in patients with suspected pulmonary embolism. A systematic review. *JAMA* 2005; 293: 2012–2017.
18. van Beek EJ, Reekers JA, Batchelor DA et al. Feasibility, safety and clinical utility of angiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Radiol* 1996; 6: 415–419.
19. Henry JW, Relyea B, Stein PD. Continuing risk of thromboemboli among patients with normal pulmonary angiograms. *Chest* 1995; 107: 1375–1378.
20. Blachere H, Latrane V, Montaudon M, et al. Pulmonary embolism revealed on helical CT angiography: comparison with ventilation-perfusion radionuclide lung scanning. *Am J Roentgenol* 2000; 174: 1041–1047.
21. van Beek EJ, Brouwerst EM, Song B, et al. Clinical validity of a normal pulmonary angiogram in patients with suspected pulmonary embolism: a critical review. *Clin Radiol* 2001; 56: 838–942.
22. Perrier A, Roy P-M, Sanchez O, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005; 352: 1760–1768.
23. Writing Group for the CHRISTOPHER Study Investigators. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006; 295: 172–180.
24. Stein PD, Goodman LR, Gottschalk A, et al, for the PIOPED II Investigators. Multi-detector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006; 354: 2317–2327.
25. Perrier A, Bounameaux H. Accuracy or outcome in suspected pulmonary embolism. Editorial. *N Engl J Med* 2006; 354: 2383–2385.

TROMBOFILNÍ STAVY – LABORATORNÍ A KLINICKÁ DIAGNOSTIKA

Jaroslav Malý¹, Petr Dulíček¹, Martin Blažek¹, Radovan Malý², Miroslav Pecka¹, Michal Šimkovič¹

¹II. interní klinika LF a FN Hradec Králové

²I. interní klinika LF a FN Hradec Králové

Trombofilní stavy jsou vrozené nebo získané poruchy spojené se zvýšeným rizikem trombózy. Nejvýznamnější klinickou manifestací trombofilie je žilní tromboembolická nemoc (VTE). Až 50 % nemocných, kteří mají neprovokovanou žilní trombózu může, mít trombofilii. K vrozeným poruchám patří deficit antitrombinu, proteinu C a proteinu S, Leidenská mutace genu V. faktoru a mutace genu protrombinu 20210A. Také získaná APC rezistence, hyperhomocysteinémie, syndrom lepivých destiček a zvýšená hladina faktorů VIII, IX a XI je spojena s vyšším rizikem VTE. K získaným dispozicím ke vzniku žilních tromboembolizmů patří také vyšší věk, těhotenství a šestinedělí, hormonální terapie, trauma, imobilizace, velké chirurgické a ortopedické operace, jaterní onemocnění, hormonální léčba, nespecifické střevní záněty, myeloproliferace, či paroxysmální noční hemoglobinurii. Trombofilie je podle definice Pracovní skupiny pro hemostázu a trombózu Britské společnosti pro hematologii stav, kdy rovnováha hemostatických mechanismů je díky vrozeným či získaným faktorům vychýlena směrem k trombóze a jedinci mají sklon k tromboembolické nemoci. V souhrnu jsou uvedeny postupy nutné k laboratorní diagnostice trombofilních stavů a nejčastější příklady trombofilních stavů.

Klíčová slova: trombofilní stavy, tromboembolická nemoc.

THROMBOPHILIC CONDITIONS – LABORATORY AND CLINICAL DIAGNOSTICS

Thrombophilic conditions are congenital or acquired hemostatic disorders pathophysiologically or statistically associated with higher risk of thrombosis. Their most important clinical manifestation is venous thromboembolism. In more than 50 % of persons with non-induced thrombosis, some of the known thrombophilias can be found.

In patients with idiopathic thrombosis is the risk of recurrence 7–10 % a year even at the absence of known thrombophilias. Inherited abnormalities include deficiencies of antithrombin, protein C, and protein S, factor V Leiden mutation, and the prothrombin G20210A mutation. Acquired APC resistance, hyperhomocysteinemia, sticky platelet syndrome and elevated levels of factors VIII, IX and XI also have been associated with an increased risk of VTE. Acquired thrombophilic disorders are represented by antiphospholipid syndrome and cancer. The association between thrombophilia and the risk of recurrent VTE is weaker than the association between thrombophilia and the risk of the first manifestation of VTE. Clinical risk factors for VTE are: surgery, trauma (major or lower extremity), immobility, paresis, malignancy, cancer therapy (hormonal, chemotherapy, or radiotherapy), previous venous thromboembolism, increasing age, pregnancy and postpartum period, estrogen therapies, selective estrogen receptor modulators, acute medical illness, heart or respiratory failure, inflammatory bowel disease, nephrotic syndrome, myeloproliferative disorder, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and obesity. Risk factors have cumulative effects.

Key words: thrombophilia, venous thromboembolism.

Interv Akut Kardiolog 2007; 6 (Suppl. B): B11–B16

Úvod

Trombofilie je podle definice Pracovní skupiny pro hemostázu a trombózu Britské společnosti pro hematologii stav, kdy rovnováha hemostatických mechanismů je díky vrozeným či získaným faktorům vychýlena směrem k trombóze a jedinci mají sklon k tromboembolické nemoci. Výskyt vrozené trombofilie je cca 40/100 000 nemocných, tj. asi 5x vyšší než u hemofilie⁽¹⁾.

Klinická kritéria trombofilie:

- žilní trombózy před 45. rokem věku (včetně trombóz u novorozence)
- opakované žilní trombózy
- tepenné trombózy před 35. rokem věku bez zn. přítomnosti arteriální choroby
- jasná rodinná anamnéza tromboembolizmu
- nezvyklá lokalizace trombóz (např. trombóza v. portae, dolní duté žíly, mesenterické a slezinové žíly)
- opakované předčasně ukončená gravidita
- opakované povrchové flebitidy (více než 10 příhod)⁽²⁾.

Trombofilní stavy můžeme dělit na vrozené, získané a smíšené (tabulky 1, 2, 3).

K získaným dispozicím ke vzniku žilních tromboembolizmů patří také vyšší věk, těhotenství a šestinedělí, hormonální terapie, trauma, imobilizace, velké chirurgické a ortopedické operace, jaterní onemocnění a diseminovaná intravaskulární koagulace.

Třetí skupinu trombofilních stavů možno označit jako neurčené/smíšené. Prevalenci vrozených rizikových faktorů v populaci, u nemocných trombofilii a s anamnézou žilní tromboembolie a relativní riziko žilní tromboembolie ukazuje tabulka 4.

Tabulka 1. Přehled vrozených trombofilii

Deficience inhibitorů	Mutace F. V → (APCR)	Ostatní
antitrombin	F. V Leiden	mutace protrombinu 20210A
protein C	F. V Cambridge	dysfibrinogenémie
protein S		sticky platelet syndrom
		srpkovitá anémie

prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

II. interní klinika LF a FN Hradec Králové

e-mail: maly@fnhk.cz

V laboratorní diagnostice trombofilních stavů se používá celá řada testů hematologických i biochemických. Testy můžeme dělit na screeningové (např. aktivovaný parciální tromboplastinový test – aPTT, tromboplastinový test, protein C global – ProC Global) a speciální, které se v obecné rovině zaměřují na určení funkční aktivity (fotometrické a koagulační metody, LIA), hladiny antigenu nebo protilátek (EIA-ELISA, EID). Vždy přesné, i když ne vždy dostupné a dražší, jsou genetická vyšetření (PCR). Z biochemických testů se jedná o standardní stanovení jaterních testů, bílkovinného metabolismu, a určení hladiny homocysteinu v plasmě (chromatograficky nebo imunochemicky). Indikace k laboratorní diagnostice trombofilie by měla být vždy uvážlivá, za úzké spolupráce s klinickým pracovištěm a za předpokladu příslušného personálního a laboratorního vybavení a znalostí interakcí laboratorních testů. Vyšetřujeme zejména nemocné se splněnými klinickými kritérii trombofilie (žilní trombózy před 45. rokem věku, opakované žilní trombózy, tepenné trombózy před 35. rokem věku, jasná rodinná anamnéza tromboembolizmu, nezvyklá lokalizace trombóz, opakovaně předčasně ukončená gravidita, opakované povrchové flebitidy), příbuzné pacientů s vrozeným trombofilním stavem a dále

Tabulka 2. Přehled získaných trombofilii

antifosfolipidový syndrom	sekundární trombocytóza
maligní nádory	autoimunní choroby (SLE, Bechcetův syndrom)
myeloproliferativní onemocnění polycytemia vera esenciální trombocytémie primární myelofibróza v proliferaci fázi	paroxysmální noční hemoglobinurie
obezita	nefrotický syndrom

Tabulka 3. Přehled trombofilii smíšené etiologie

mírná hyperhomocysteinémie	zvýšení F. IX
získaná APC rezistence	hyperfibrinogenémie, dysfibrinogenémie, hypofibrinogenémie
zvýšení F. VIII familiární, asociovaný s krevní skupinou jinou, než 0, protein akutní fáze	abnormality tkáňového aktivátoru plazminogenu (tPA), inhibitoru aktivátoru plazminogenu 1 (PAI-1), plasminogenu
deficit heparinového kofaktoru II	nedostatek faktoru XII

Tabulka 4. Prevalence vrozených rizikových faktorů v populaci, u nemocných trombofilii a s anamnézou žilní tromboembolie a relativní riziko žilní tromboembolie

	běžná populace	první epizoda žilní tromboembolie	nemocní s trombofilii	relativní riziko žilní tromboembolie
Antitrombin	0,18	1,1	4	5
Protein C	0,2	3,2	8	6
Protein S	1,3	3,1	13	2,4
Mutace F V Leiden	6	21	52	6,6
Mutace F II G/A	2,3	6,2	18	2,8

Tabulka 5. Odběrové možnosti při diagnostice trombofilních stavů při léčbě a bez léčby antikoagulancii

Diagnostika	APC	PC	PS	AT	ACLA	LA	Homo	Genetika
Akutní fáze.	N ↓	N ↓	N ↓	A ↓	Ize	N	Ize	Ize
Heparin	Ize-R	Ize do 1 U/ml	Ize do 1 U/ml	Ize ↓	Ize	nelze ↑	Ize	Ize
Warfarin	Ize-R	nelze ↓	nelze ↓	Ize ↑	Ize	nelze ↑	Ize	Ize
Bez antikoagulační léčby	Ize	Ize	Ize	Ize	Ize	Ize	Ize	Ize

APC = rezistence na aktivovaný protein C, PC = protein C, PS = protein S, AT = antitrombin, ACLA = antikardiolipinové protilátky, LA = lupus antikoagulans, Homo = homocystein, genetika = molekulárně biologické vyšetření

nemocné k určení strategie léčby (včetně sekundární a primární prevence). Predisponující faktory plicní embolie jsou zároveň predisponujícími faktory žilní trombózy. Přítomnost predispozičních faktorů žilní trombózy a plicní embolie ukazuje na možnost akutní plicní embolie.

Vyšetření nemocného s trombofilním stavem⁽³⁾

Pro vyšetřování nemocných s trombofilii je výhodné připravit vyšetřovací program, při kterém je nutno si položit tyto otázky:

- zda byla splněná klinická kritéria trombofilie
- zda byli vyšetřeni příbuzní pacientů s vrozeným trombofilním stavem
- zda bylo vyšetření správně načasováno, vzhledem například k probíhající antikoagulační léčbě
- zda jsme zvažili interakce a limitace laboratorních vyšetření
- zda jsme se správně rozhodli pro strategii léčby (sekundární x primární prevence)
- zda máme pro takovou práci personální a materiálové vybavení a jak jsme navázání na akreditovaná pracoviště,
- zda je odpovídající úzká spolupráce laboratorní a klinické části.

Při posuzování trombofilního stavu je nutné zachovávat následující postup: řádné vyšetření anamnézy s důrazem na

- podrobnou rodinnou i osobní anamnézu žilní či arteriální trombózy
- mechanismus vzniku trombózy se zaměřením na možné vyvolávající činitele (imobilizace, operace), vždy zvažovat možnou malignitu
- přidružená onemocnění (jaterní onemocnění, malnutrice, nefrotický syndrom, systémová onemocnění pojiva, malignita vč. hematologických)
- gynekologickou anamnézu (opakované spontánní přerušování těhotenství, průběh těhotenství, hormonální terapie)
- lékovou anamnézu (antikoncepce, hormonálně substituční terapie, kortikoidy, antidepresiva, popř. délka současné či předchozí antikoagulační terapie a její indikace)
- sociální a pracovní anamnézu (limitace v zaměstnání – např. kontaktní zaměstnání a sporty)
- kouření, abúzus alkoholu, alergie, odhad compliance.

Při fyzikálním a pomocném vyšetření je nutné se zaměřit na:

- standardní fyzikální vyšetření se zaměřením na zevní uzlinový syndrom, obvody dolních končetin, vyšetření per rektum, gynekologické vyšetření
- u nemocných se známky plicní embolizace (EKG, krevní plyny, klinika) se provádí perfuzní plicní scan (lépe ventilačně-perfuzní), popř. spirální CT, výjimečně plicní angiografie, dále echokardiografie, popř. i pravostranná srdeční katetrizace
- i u mladých osob je nutné provést základní onkoscreening (ultrasonografie břicha, rtg srdce a plic, stolice na okultní krvácení), při suspekci na malignitu je třeba dále doplnit zobrazovacími technikami (endoskopie, CT, MR), mamografie, transrektální sonografie prostaty, u susp. hematologických malignit provést sternální punkci, trepanobiopsii.

Kdy a jak provést laboratorní vyšetření?

1. Při čerstvém zjištění akutního venózního tromboembolizmu se má laboratorní vyšetření provést ihned, při přijetí, před zahájením terapie antikoagulancii. Vyšetření vyžaduje tyto kroky:

I. krok:

- krevní obraz + diferenciální rozpočet, sedimentace erytrocytů, moč chemicky + sediment, základní biochemické vyšetření včetně jaterních testů (ALT, AST, ALP, GMT), celkové bílkoviny, albuminu
- INR resp. tromboplastinový test, aktivovaný parciální tromboplastinový test (aPTT), trombinový čas, aktivovaný parciální tromboplastinový test citlivý na lupus antikoagulans (aPTT-LA), test s jedem Russelovy zmijs (RVVT) (je-li suspekce na antifosfolipidový syndrom a je-li to z provozních důvodů možné, tak provést těchto 5 vyšetření jako „test na lupus antikoagulans“), jinak postačí základní koagulace (INR, aPTT)⁽⁴⁾.
- Protein C Global
- Antitrombin (AT)
- Dále zamrazit 1 zkumavku na APC resistenci, Protein C (PC) a Protein S (PS) – Pozor laboratorní vyšetření na koagulační faktory, inhibitory hemostázy je nutné provést před podáním Warfarinu či jiných dikumarinů.

II. krok:

- Konzultace se specializovaným centrem pro trombózu a hemostázu, popř. předat nemocného této specializované péči
- Genetické vyšetření PCR na přítomnost mutace pro FV Leiden (zvláště při pozitivní záchytu Proteinu C Global), mutace protrombinu 20210
- Dle potřeby dodělat předem zamraženou APC resistenci, PC a PS
- Vyšetření antikardiolipinových protilátek vázaných na beta-2-glykoproteinul ICL – možno vyšetřit při podezření na antifosfolipidový syndrom (APS) již v prvním kroku
- Fibrinogen (hlavně u arteriální trombózy)
- Homocystein na lačno, po methionovém zátěžovém testu
- Koncentraci faktoru VIII, event. faktoru IX

III. krok:

- Vyšetření fibrinolýzy – opět hlavně u arteriální trombózy (globální fibrinolytická kapacita – GFC, PAI-1, plasminogen, tPA)
- heparinový kofaktor II, faktor XII (při extrémně prodlouženém aPTT), faktor XI

2. Při léčbě nefrakcionovaným heparinem (UFH nebo frakcionovaným heparinem (LMWH)

Od 2. dne (či později) se provádí pouze kontrola antikoagulační terapie – aPTT, antiXa, event. heparinémie a antitrombin.

3. Dispenzarizace v poradně u nemocných na Warfarinu

Nemocní užívající Warfarin mají mít kontroly INR.

Při podávání Warfarinu je možné současně vyšetřit homocystein, antikardiolipinové protilátky (ACLA), protilátky proti beta-2-mikroglobulinu I, protrombinovou mutaci (f II 20210 (DNA), možno dovyšetřit faktor V Leiden. Rozhodnutí o délce antikoagulační terapie je na základě počtu a tíže rizikových faktorů, závisí na spontánní či rizikové situaci, spolu s výsledky vyšetření na trombofilní stavy. Při pozitivitě genetických nálezů je vhodné vyšetření rodiny.

4. Při ukončení antikoagulační léčby

Je možno vyšetřit aPTT LA, RVVT, event. jakýkoliv jiný marker (protein C a protein S), a vyšetření proteinu C a S antigenně.

Při převedení na nízkomolekulární hepariny je vyšetřovací postup stejný. Všichni nemocní s pozitivním laboratorním nálezem by měli projít centrem pro trombózu a hemostázu.

Odběrové možnosti při diagnostice trombofilních stavů při léčbě a bez léčby antikoagulancii ukazuje tabulka 5.

Při hodnocení laboratorních testů může docházet k obtížným interpretacím. Například stanovení protein C může být funkční nebo koagulační:

- chromogenním substrátem
- antigenně – ELISA.

Funkční stanovení může být ovlivněno v akutní fázi probíhajícími trombotickým procesem a dochází ke snížení výsledku proteinu C. Totéž bývá u diseminované intravaskulární koagulace, po rozsáhlé operaci, při hodnotě faktoru VIII nad 200 %. Ke zvýšení proteinu C dochází při přítomnosti LA. Při mutaci faktoru V Leiden může být rovněž snížení PC a konečně při použití chromogenního substrátu k diagnostice PC může uniknout porucha II. typu deficitu PC. Porucha II. typu deficitu PC může uniknout i při antigenním stanovení.

Optimální postup při zjišťování deficitu PC je jak funkční, tak antigenní stanovení. Pro správnou interpretaci deficitu PC je navíc nutné znát jaterní funkce.

Totéž platí pro stanovení PS. Protein S navíc klesá v graviditě a při užívání estrogenů.

Vyšetření rizikových faktorů provádíme u nemocných s podezřením na trombofilní stav.

Jak vyšetření provést? (co vyšetřit?)⁽⁴⁾

Zásady správného odběru krve pro hemokoagulační vyšetření:

- příprava pacienta – pacient musí být na lačno nebo po lehké snídani bez tuků
- na žádance by měl být uveden čas odběru, komplikace při odběru (např. odběr z kanyly) a léčba (hlavně antikoagulační – heparin, Warfarin...)
- odběr musí být co nejšetrnější (omezení uvolnění aktivačních látek), pokud možno bez zatažení paže
- do umělohmotných nebo silikonovaných skleněných zkumavek (výjimka jsou některé globální testy)
- první 2 ml krve není vhodné použít pro koagulační vyšetření (vyloučení interference uvolněného tkáňového faktoru)
- pro většinu vyšetření se odebírá nesrážlivá krev – odběr krve do 0,129 M citrátu sodného v poměru 1 díl citrátu na 9 dílů krve
- po odběru je nutné okamžitě šetrně promíchat krev ve zkumavce s citrátem a je třeba zajistit co nejrychlejší transport vzorku do laboratoře (u většiny testů je nutné zpracování vzorku do 2 hodin, jinak je výsledek nehodnotitelný)

Tromboplastinový test (protrombinový čas dle Quicka) (PT)

Základní koagulační screeningový test, který monitoruje zevní koagulační cestu a používá se ke stanovení vrozených či získaných deficitů (faktory II, V, VII, X) a také k monitoraci terapie kumariny (Warfarin).

Limitace a interakce: PT není ovlivněn heparinem UFH do 1 IU/ml a LMWH do 1 anti-Xa IU/ml.

Aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT)

Základní koagulační screeningový test, který monitoruje vnitřní koagulační cestu (faktory XII, XI, IX, VIII, při současném prodloužení PT rovněž prekalkrein a vysokomolekulární kininogen, X, V, II, fibrinogen) a používá se ke stanovení vrozených a získaných defektů těchto faktorů a k monitoraci terapie heparinem.

Limitace a interakce: důraz na správný odběr a zpracování vzorku (odběr do umělohmotných a silikonovaných skleněných zkumavek, centrifugace do 1 hodiny po odběru).

Fibrinogen (Fbg)

Pro stanovení hladiny Fbg existuje řada metodik. Nejčastěji se používá metoda 1. koagulační dle Clausse nebo jeho modifikace (metoda „polymerizačních časů“)

Limitace a interakce: při trombolytické terapii musí být vzorek odebrán do antikoagulační směsi s plasminovým inhibitorem jako např. aprotin ve výsledné koncentraci 0,2 TIU (trypsin inhibitor unit) na ml krve.

Další stanovení: 2. tzv. „odvozený“ fibrinogen – pomocí optických koagulačních automatů, 3. fotometrické, 4. imunologické stanovení antigenu (EID), 5. metoda kinetické turbidimetrie využívající hadí jed Batroxobin, 6. chemické, 7. tepelná denaturace, 8. genetické vyšetření – není rutinně dostupné, dokumentováno přes 15 mutací genů fbg alfa, beta a gamma (dysfibrinogenémie).

Trombinový čas (TT)

Test zachycující štěpení fibrinogenu trombinem. Používá hlavně se ke stanovení abnormalit fibrinogenu (kvalitativní-dysfibrinogenémie, kvantitativní-vrozené či získané hypofibrinogenémie).

Limitace a interakce: nelze použít při terapii heparinem.

Reptilázový test (ReT)

Reptiláza – jed hada Bothrops atrox, který na rozdíl od trombinu není ovlivněn působením heparinu. Klinický význam jako u trombinového času.

Molekulárně biologické metody v koagulaci hledají genomovou mutaci, která je příčinou koagulační poruchy. Existuje řada technik, ale většina je založena na polymerázové řetězové reakce (PCR), kde základním materiálem je dvoušroubovicová DNA. Pro přímý průkaz mutace jako je např. mutace faktoru V Leden a mutace protrombinu 20210 se používají dvě metody:

- a) RFLP – (restriction fragment of length polymorphism – polymorfismus délky restričních fragmentů), kde se využívá štěpení enzymem v místě mutace za použití enzymu restriční endonukleázy
- b) ASA – alelově specifická PCR pro amplifikaci jednotlivých alel

Limitace a interakce: krev pro izolaci DNA nesmí být odebírána do zkumavky s heparinem.

Krev se odebírá do zkumavky s E₃ EDTA (jako na krevní obraz)⁽⁴⁾.

Výskyt, klinické projevy a laboratorní diagnostika některých trombofilních stavů

Deficit antitrombinu (AT)

- a) Vrozený deficit, který se vyskytuje v rodinách a projevuje se výskytem trombózy u dětí a u mladých osob. Dědičnost je autozomálně dominantní. Četnost deficitu antitrombinu bývá 1 na 5000. Poprvé byl popsán v roce 1964 Egebergem⁽⁵⁾ jako autozomálně dominantní onemocnění, přičemž homozygotní forma je neslučitelná se životem.

Existují 2 typy vrozené poruchy AT:

- Typ I – kvantitativní
- Typ II – kvalitativní (reactive a binding site).

U zdravé populace je prevalence deficitu AT 0,2–0,5%, u nemocných s tromboembolickou nemocí je okolo 1%, ale představuje vysoké relativní riziko trombózy (až 4x větší než FV Leiden). U trombofilních pacientů je prevalence 3–5% a zvyšuje riziko žilního tromboembolismu 5x. U vrozeného nedostatku AT má přes 70% nositelů defektu první projevy trombózy do 30 let, vzácné projevy do 10 let věku nositele.

- b) Získané nedostatky AT se vyskytují:

- při snížené syntéze AT (jaterní onemocnění, cytostatika),
- při medikamentózní terapii (heparin),
- při zvýšených ztrátách AT sekrecí (nefrotický syndrom),

- při zvýšené konzumaci (diseminované intravaskulární koagulace, rozsáhlé operace, šokové stavy, těhotenství, kontraceptiva).

Diagnostika

- a) koagulační a fotometrická metoda (fyziologické hodnoty 80–120 %, resp. 0,10–0,25 g/l plazmy)
- b) průkaz antigenu (ELISA, EID).

Antitrombin (AT) – kvantitativní stanovení: Ke stanovení vrozeného či získaného deficitu AT existuje více metod. Nejčastěji se používá

- fotometrická metoda (použití chromogenního substrátu)

Limitace a interakce: důraz na správnou teplotu zpracování, ikterická plasma (bilirubin > 400 umol/l) vyžaduje speciální zpracování

- LIA test – stanovení pomocí mikrolatexových částic značených specifickou protilátkou

Limitace a interakce LIA testu: zkalená a chylózní plazma.

Další stanovení je pomocí

- koagulační metody – po přidání fibrinogenu se sleduje jeho přeměna na fibrin a nepřímá úměra fibrinu k trombinu a přímá k AT ve vzorku, 4) stanovení antigenu metodou EID či ELISA.

Deficit proteinu C a S

Bývá provázen výskytem trombózy u dětí a mladých osob. Jedná se o autozomálně dominantní dědičnost. Četnost deficitu proteinu C se pohybuje kolem 1 na 10000. Deficit PC byl popsán v roce 1981 Griffinem⁽⁶⁾ jako autozomálně dominantní choroba. Existují desítky mutací genů u obou deficitů. Prevalence u zdravých osob je u PC 2%, u PS 3–7%. Deficit zvyšuje relativní riziko žilní trombózy u PC asi 6x, u PS 2,4x. U trombofilii se deficit proteinů C a S vyskytují u 3–8% osob s žilními tromboembolizmy (u PS mírně více). Deficit proteinu S byl prokázán v roce 1984 u rodin s vyšším výskytem žilních tromboembolizmů.

Laboratorní vyšetření proteinu C

- a) Koagulační metoda

Kvantitativní stanovení funkční aktivity proteinu C založené na sledování prodlužování aPTT způsobené inaktivací faktoru VIIIa aktivovaným PC.

Limitace a interakce: hladiny heparinu do 1 IU/ml neovlivňují výsledky, velmi vysoká hladina faktoru VIII (nad 250%) může vést k podhodnocení hladiny PC. Lupus antikoagulans a/nebo jiné antifosfolipidové protilátky neovlivňují stanovení PC.

- b) Fotometrická metoda

Kvantitativní stanovení funkční aktivity PC založené na bázi chromogenní metody, kde se sleduje schopnost PC štěpit specifický chromogenní substrát. Limitace a interakce: hladina heparinu do 1 IU/ml neovlivňuje výsledky, u některých pacientů užívajících perorální antikoagulační terapii jsou testem stanoveny PIVKA-protein C bílkoviny (PIVKA-proteiny tvořené v nepřítomnosti K vitamínu).

- c) Protein C global

Jednoduchý koagulační screeningový test na hodnocení antikoagulační kapacity v systému proteinu C lidské plasmy, který je založený na hadím jedem (protac) zprostředkované aktivaci endogenního proteinu C, kdy se sleduje prodloužení aPTT.

Senzitivita testu bez použití FV deficitní plasmy je pro FV Leiden (homo i heterozygotní formu) 100 %, 90 % pro deficit protein C a 89 % pro deficit proteinu S. Sensitivita při použití FV deficitní plasmy je FV Leiden 98 % a specifická 99 %.

Limitace a interakce: při léčbě kumariny jsou výsledky pod limitem. Při léčbě heparinem v dávce vyšší než 0,8 IU/ml. Při vysoké aktivitě FV a FVIII a rovněž při přítomnosti lupus antikoagulantů dochází k interakcím.

c) Stanovení antigenu

- Protein C – enzyme immunoassay – EIA

Test ke kvantifikaci PC v plasmě ELISA metodou, vhodné i při antikoagulační terapii kumariny.

Limitace a interakce: při extrémně vzácném výskytu králičích protilátek

- další stanovení antigenu: EID dle Laurella

d) Genetické vyšetření – určí přesnou mutaci jako příčinu kongenitálního deficitu, vyšetření není rutinně dostupné, existuje více než 160 mutací. Vyšetření proteinu S (PS) bývá komplikováno vazbou PS na C4bBP. Rozlišujeme stanovení celkového a volného PS v plasmě.

- Koagulační metoda

Kvantitativní stanovení funkční aktivity PS založené na sledování stupně prodloužení koagulačního času (např. PT) v důsledku inhibice faktoru Va systémem PC-PS.

Limitace a interakce: hladiny heparinu do 2 IU/ml neovlivňují výsledky, stejně jako hladina faktoru VIII nad 250%. Lupus antikoagulant a/nebo jiné antifosfolipidové protilátky pokud jsou přítomné v testované plasmě mohou interferovat.

- Stanovení antigenu

Protein S – celkový – enzyme immunoassay – EIA

Test ke kvantifikaci celkového PS v plasmě ELISA metodou, vhodné i při antikoagulační terapii kumariny.

Limitace a interakce: při extrémně vzácném výskytu myších protilátek (anti mouse antibodies)

- Protein S – volný – enzyme immunoassay – EIA

Test ke kvantifikaci volného PS v plasmě ELISA metodou, vhodné i při antikoagulační terapii kumariny.

Limitace a interakce: při extrémně vzácném výskytu myších protilátek

- Další stanovení antigenu je pomocí LIA testu pomocí mikrolatexových částic značených specifickou protilátkou (viz. LIA AT), nebo
- Elektroimunodifuze (EID) dle Laurella.
- Genetické vyšetření – určí přesnou mutaci jako příčinu kongenitálního deficitu, vyšetření není rutinně dostupné, existuje více než 70 mutací

APC rezistence – rezistence na aktivovaný protein C (mutace faktoru V-Leiden)

Vrozená forma byla popsána v roce 1993 Dahlbäckem⁽⁷⁾ jako nedostatečná, nebo žádná odpověď na aktivovaný protein C. U 90–95 % APC-R jde o jednobodovou mutaci genu pro koagulační faktor V a vyskytuje se ve dvou variantách: Leidenská mutace a Cambridge mutace. Rezistence FV Leiden vůči APC je způsobena bodovou mutací genu pro faktor V (lokalizovaný na 1. chromozomu), kdy dochází k záměně guaninu za adenin v nukleotidové poloze 1391. Tato záměna nukleotidů má za následek substituci argininu (Arg; R) glutaminem (Gln; Q) v kodonu 506 řetězce faktoru V, v jednom z rozhodujících míst jeho štěpení APC. Mutovaný faktor V (FV Leiden FV R506Q) je rezistentní vůči štěpení aktivovaným PC. Inaktivace FV Leiden probíhá desetkrát pomaleji než normálního faktoru Va. K trombóze přispívá i to, že FV Leiden není způsobilý, na rozdíl od fyziologického FV, podílet se s PS na inaktivaci dalšího faktoru – aktivovaného FVIIIa. FV Leiden je zodpovědný za 90–95 % případů APC-R.

Leidenská mutace (Faktor V Leiden (Arg506Glu)) je dominantně dědičná mutace, která je stará asi 20–30 tis. roků. Nevyskytuje se u africké a populace, u amerických Indiánů a u původních obyvatel Austrálie a Oceánie. V Evropě má prevalenci u běžné populace 3–7 %, 20–25 % u TEN a okolo 50 % u pacientů s trombózami. FV Leiden zvyšuje riziko trombózy u heterozygotů asi 7x, u homozygotů 80x, u žen užívajících hormonální antikoncepci až 35x. U osob s heterozygotní formou dochází k trombózám často jen tehdy, když se k tomuto defektu přidruží i další rizika. Těmi jsou například pooperační stavy s imobilizací, léčba estrogenu, těhotenství, obezita, aj. Pokud se mutace FV Leiden prokáže u osob starších 70 let, které předtím neměly žilní trombózu, relativní riziko jejího výskytu je u nich z této příčiny již zanedbatelné (relativní riziko 0,8), i když jak známo riziko žilního tromboembolismu narůstá s věkem. Faktor V Cambridge (Arg306Thr) je rovněž jednobodová mutace s menší predikční cenou.

Diagnostika

Rezistence na aktivovaný protein C (APC-R)

Koagulační test ke stanovení rezistence na aktivovaný protein C v plasmě vhodný i při antikoagulační terapii heparinem či kumariny.

Limitace a interakce: nízké hladiny faktoru V (pod 50 %) mohou vést k falešně negativním výsledkům (koagulační čas ≥ 120 s), ačkoli zjištěné pozitivní výsledky (koagulační čas < 120 s) při průkazu faktoru V pod 50 % jsou validní. Vyšetření koagulační je třeba často doplnit o vyšetření na přítomnost Leidenské mutace faktoru V molekulárně genetickým vyšetřením (PCR):

- Funkční test (koagulační princip): fyziologické hodnoty: APC-R $> 2,3$ ($< 2,0$ suspektní pro FV Leiden).

U nemocných s APC rezistencí je výhodné stanovit vyšetření na FV deficitní plasmě.

Získaná forma APC-R se může vyskytovat:

v těhotenství, při užívání orálních kontraceptiv, při vysoké hladině faktoru VIII (> 200 %), při nízké hladině proteinu S (< 20 %), v přítomnosti lupus antikoagulantů, při antikoagulační léčbě a při dalších dosud neznámých příčinách.

Mutace protrombinu 20210

Byla prokázána v roce 1996 Poortem⁽⁸⁾ jako jednobodová mutace (záměna G za A v pozici 20210 protrombinového genu). Porucha má prevalenci v normální populaci asi 2,3 %, u mladých osob kolem 7 % a u osob s pozitivní rodinnou anamnézou žilních tromboembolizmů až v 18 % případů. Mutace protrombinu zvyšuje riziko žilní trombózy 2,8x. Heterozygotní nositelé této mutace mají cca 3násobně větší riziko trombózy než jedinci bez mutace⁽⁹⁾. Zvýšený výskyt mutace protrombinu G20210A je popisován také u idiopatických trombóz porty a cerebrovaskulárních mozkových příhod. Bývá spojována s vyšší hladinou protrombinu (faktor II) na více než 1,15 UI/ml a často se vyskytuje s Leidenskou mutací faktoru V a deficitem proteinu S.

Diagnostika

- metoda PCR

Deficit heparin kofaktoru II – je velmi vzácný. Heparinový kofaktor II (HC II) je vedle antitrombinu dalším na hepariny závislým inhibitorem trombinu. Je to glykoprotein o molekulové hmotnosti cca 66 kDa. Vrozený nedostatek HC II byl poprvé popsán v roce 1985. Zdá se, že jeho dědičnost je autozomálně dominantní. Získaný nedostatek HC II byl pozorován u osob s chorobami jater a při systémové aktivaci koagulace (DIC), kdy je spotřebováván. Snížení hladin HC II byly nalezeny u pacientů se srpkovitou anémií, při HIV infekci⁽⁹⁾. Vrozený nedostatek HC II byl nalezen ve stejné četnosti jak mezi asymptomatickými jedinci, tak u nemocných s trombotickými komplikacemi. Defekt HC II byl diagnostikován u cca 1 % pacientů s trombózou. Pravděpodobně samotný deficit není závažným rizikovým faktorem TEN, ale může k jejímu vzniku přispívat.

Porucha fibrinolýzy

Je charakterizována zvýšenými hodnotami inhibitoru plazminogenového aktivátoru (PAI-1), snížením plazminogenu a vyššími hladinami tkáňového aktivátoru plazminogenu (tPA). Při snížení fibrinolytických vlastností krve je možné prokázat snížení fibrinolytické kapacity po žilní okluzi nebo desmopresinem (DDAVP). U žilní i arteriální trombózy je prevalence 5–10 %. Deficit plazminogenu (plg) (< 80 %) bývá u nemocných s TEN v prevalenci 2,7 %. Nemocní s poruchami fibrinolýzy mají častější arteriální postižení. Vysoký tPA zvyšuje riziko vzniku srdečního infarktu 3x a jde o prediktivní faktor koronární příhody u chronické stabilní anginy pectoris.

Diagnostika:

Plazminogen (plg)

- Test ke kvantitativní determinaci funkční aktivity plazminogenu fotometrickou metodou pomocí chromogenních substrátů.
- Stanovení antigenu EID metodou
Tkáňový aktivátor plazminogenu (tPA)
- Enzymová imunoanalýza ELISA metodou. Test ke kvantitativnímu stanovení tPA pomocí myších monoklonálních protilátek
Limitace a interakce: při extrémně vzácném výskytu myších protilátek
- Další stanovení fotometrickou metodou na bázi chromogenního substrátu
Inhibitor plazmatického aktivátoru (PAI-1)
- Kvantitativní determinace PAI fotometrickou metodou (chromogenní substrát), kdy se sleduje snižování generace plazminu na plazminogen při tvorbě komplexů PAI s urokinázou
Limitace a interakce: vzorky krve obsahující anti-fibrinolytické látky (aprotinin...), test je necitlivý při hladině heparinu nad 1 IU/ml, přítomnost PAI-2 v plazmě těhotných žen může vést k přeceňování hladin PAI-1.

- Stanovení antigenu
Kvantitativní enzymová imunoanalýza ELISA metodou, využívající myší monoklonální protilátky (anti-PAI antibody)
Limitace a interakce: při extrémně vzácném výskytu myších protilátek.

Syndrom lepidých destiček

Syndrom lepidých destiček (Sticky platelet syndrome – SPS) je autozomálně dominantní onemocnění destiček charakterizované arteriálními a žilními tromboembolickými příhodami. SPS se vyznačuje hyperagregabilitou destiček v plazmě bohaté na destičky za přítomnosti adenosin difosfátu (ADP) a adrenalinu (typ I), samotného adrenalinu (typ II) nebo samotného ADP (typ III).

Klinicky se SPS projevuje u pacientů s nestabilní anginou pectoris, akutním infarktem myokardu, transientními ischemickými atakami, iktem, trombózou sítnice, trombózou periferních artérií a žilním tromboembolizmem. SPS se preferenčně

vyskytuje u pacientů se nevysvětlitelnými trombózami zejména v arteriálním řečišti, které bývají v souvislosti s emočním stresem. Léčebně jsou podávány malé dávky kyseliny acetylosalicylové (80–100 mg), které normalizují hyperagregaci a upravují klinické symptomy^(10, 11, 12). Diagnostika SPS je prováděna za podobných kontrolovaných podmínek, jak byla popsána Mammenem a spolupracovníky v roce 1988⁽¹⁰⁾. Provádí se agregace destiček pomocí 3 rozdílných nízkých koncentrací ADP a adrenalinu. Měření se provádí analyzátozem agregace destiček, který je založen na turbidimetrickém principu. Diagnózu SPS splňují nemocní s žilní a/nebo arteriální trombózou, kteří prokazují hyperagregaci nejméně ve dvou koncentracích jednoho reagenta, nebo alespoň v jedné koncentraci obou reagentů.

Antifosfolipidový syndrom (APS)

Antifosfolipidový syndrom (APS) je charakterizován přítomností venózních, arteriálních i mikrocirkulačních trombóz, rekurentních předčasně ukončených těhotenství a trombocytopenie v přítomnosti antifosfolipidových protilátek (APA)⁽¹³⁾. Může být onemocněním vznikajícím bez jiné zjištěné příčiny, pak jde o tzv. primární antifosfolipidový syndrom (PAPS), řazený mezi choroby autoimunitní^(14, 15).

Antifosfolipidové protilátky jsou velmi nehomogenní skupinou protilátek, které různě významně a různým způsobem zasahují do procesu krevního srážení a výsledkem působení zpravidla bývá trombofilie. Trombóza, ať už makrotrombóza nebo mikrotrombotizace, je pak zodpovědná na převážnou většinu klinických projevů APS⁽¹⁶⁾.

Z klinického pohledu a vzhledem k potřebám diagnostiky je třeba rozlišovat:

- antikardiolipinové protilátky (ACLA)
Jsou prokazovány v séru ELISA metodou, použitý antigen je kardioprotein. Rozlišujeme je dále na ACLA typ A, které zasahují do fosfolipid-dependentních koagulačních testů a ACLA typ B – fosfolipid, které dependentní koagulační testy neovlivňují
- protilátky typu lupus antikoagulans (LA)
Jsou prokazovány na základě své schopnosti prodlužovat fosfolipid-dependentní koagulační testy. Rozlišujeme je dále na antibeta₂glykoprotein I protilátky a vlastní LA protilátky (jako cílový antigen v převaze rozeznávají protrombin)⁽¹⁷⁾. ACLA se vyskytují mnohem častěji než LA a to

Indikace k vyšetření antifosfolipidových protilátek

- trombotická příhoda u nemocného pod 45 let s negativní rodinnou anamnézou
- opakované trombotické komplikace (zvláště při negativní rodinné anamnéze)
- opakované samovolně předčasně ukončená gravidita⁽¹⁸⁾
- trombotická příhoda provázená jiným symptomem antifosfolipidového syndromu.

Práce vznikla v rámci řešení výzkumného záměru MZO 00179906

Literatura

- Huisman M, Rosendaal F. Thrombophilia. Current Opinion in Hematol 1999; 5: 291–297.
- Widimský J, Malý J et al. Akutní plicní embolie a žilní trombóza. Triton 2005.
- Malý R, Pecka M, Vodičková L, Dulíček P, Pešavová L. Možnosti laboratorní diagnostiky trombofilních stavů. In: Pecka M, Malý J. Laboratorní hematologie. HK CREDIT, Hradec Králové 2000.
- Pecka M, Malý J. Laboratorní hematologie. HK CREDIT, Hradec Králové 2000.
- Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. Thromb Diathesis Haemorrhagica 1965; 13: 516–530.
- Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS et al. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. J Clin Invest 1981; 68: 1370–1373.
- Dahlbeck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterised by poor anticoagulation response to activated protein C. Proc Natl Acad Sci 1993; 90: 1004–1008.
- Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. Blood 1996; 88: 3698–3703.
- Hudeček J, Ivanková J, Dobrotová M a spol. Analýza fenotypu resistance na aktivovaný protein C. Vnitřní Lék 1999; 45: 723–728.

- Mammen EF, Barnhart MI, Selik NR et al. „Sticky Platelet Syndrome”: a congenital platelet abnormality predisposing to thrombosis. Folia Haematol 1988; 115: 361–365.
- Mammen EF. Sticky platelet syndrome. Semin Thromb Hemost 1999; 25: 361–345.
- Bick RL. Sticky platelet syndrome: A common cause of unexplained arterial and venous thrombosis. Clin Appl Thromb Hemost 1998; 4: 77–81.
- Alacón-Segovia D, Cabral AR. The concept and classification of antiphospholipid/cofactor syndromes. Lupus 1996; 5: 364–367.
- Asherson RA, Piette JC. The catastrophic antiphospholipid syndrome 1996: acute multi-organ failure associated with antiphospholipid antibodies: a review of 31 patients. Lupus 1996; 5: 414–417.
- Bick RL. The Antiphospholipid Thrombosis Syndromes: A Common Multidisciplinary Medical Problem. Clin Appl Thrombosis/Hemostasis 1997; 3: 270–283.
- Ballard HS, Nyamuswa G. Life-Threatening Haemorrhage in a Patient with Rheumatoid Arthritis and a Lupus Anticoagulant Coexisting with Acquired Autoantibodies Against Factor VIII. Br J Haematol 1993; 131: 515–517.
- Penka M, Bulíková A, Matýšková M, Zavřelová J. Hematologie I. Praha: Grada Publishing, 2003.
- Branch DW, Silver RM. Criteria for antiphospholipid syndrome: early pregnancy loss, fetal loss, or recurrent pregnancy loss? Lupus 1996; 5: 409–413.

VÝZNAM ECHOKARDIOGRAFIE V DIAGNOSTICE PLICNÍ EMBOLIE

Tomáš Brychta, Jan Maňoušek, Martin Tesák, Tomáš Zatočil, Jiří Schildberger

Interní kardiologická klinika FN Brno

Akutní plicní embolie má velmi závažnou prognózu, pokud není zavčas diagnostikovaná a adekvátně léčena. Vedoucím příznakem je dušnost, diferenciální diagnostika dušnosti je zásadní pro stanovení správné diagnózy. Základní vyšetřovací metoda pro rychlou diagnostiku plicní embolie je transtorakální echokardiografie. Ta je schopna rychle a bezpečně diferenciální diagnostiku dušnosti provést a odlišit dušnost u akutní plicní embolie, chronického cor pulmonale, akutního koronárního syndromu, kardiomyopatií – dilatální, hypertrofické a restriktivní, dále u srdeční tamponády. Pokud echokardiografie nedá jednoznačný výsledek, jsou indikovány nadstavbová vyšetření, především CT angiografie eventuálně klasická angiografie plicnice.

Klíčová slova: akutní plicní embolie, diferenciální diagnostika dušnosti, echokardiografie.

SIGNIFICANCY OF ECHOCARDIOGRAPHY IN DIGNOGNOSTICS OF ACUTE PULMONARY EMBOLISM

Acute pulmonary embolism has a very serious prognosis if not immediately diagnosed and properly treated. Differential diagnostics of dyspnoea syndrom is vital to set correct diagnosis as dyspnoea is the major symptom. The basic examination method to recognize pulmonary embolism is transthoracic echocardiography (TTE). TTE is able to determinate save and quickly the origin of dyspnoea syndrom, whether acute pulmonary embolism, chronic cor pulmonale, acute coronary syndrom, cardiomyopathy (dilated, hypertrophic, restrictive) or cardiac tamponade. If TTE does not provide explicit result then CT angiography or classic pulmonary angiography are indicated.

Key words: acute pulmonary embolism, differential diagnostics of dyspnoea syndrom, echocardiography.

Interv Akut Kardiol 2007; 6 (Suppl. B): B17–B19

Akutní plicní embolie je velmi závažné onemocnění, které má neléčené velmi vážnou prognózu, proto je včasná diagnostika zásadní pro přežití pacienta.

Nejčastějšími symptomy u plicní embolie jsou dušnost, hypotenze, tachykardie, tachypnoe a hypoxemie. Diferenciální diagnostika dušnosti je klíčová pro časné postavení správné diagnózy s následným zahájením odpovídající léčby. Především je nutné rozlišit dušnost kardiální a nekardiální, jak je uvedeno v následujícím schématu:

Kardiální:

- ICHS se srdečním selháním při systolické a diastolické dysfunkci
- akutní a chronické cor pulmonale
- významný perikardiální výpotek
- kardiomyopatie
- srdeční vady (získané, vrozené)

Nekardiální:

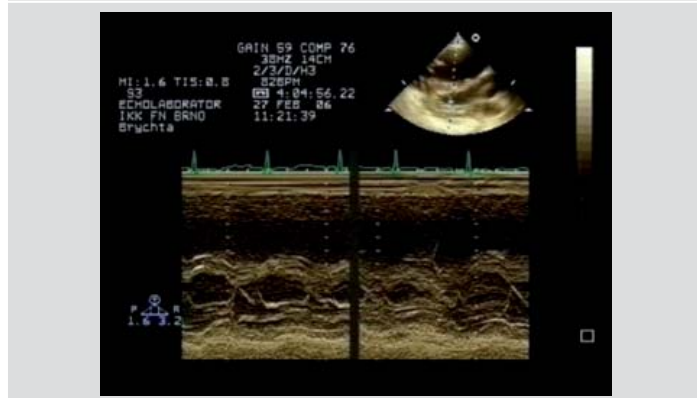
- plicní
- metabolické stavy, anemie, systémové choroby
- ostatní (únnavový syndrom, psychogenní dušnost).

Při podezření na akutní plicní embolii se opíráme o anamnestická data pacienta a klinický nález, který nám slouží k určení vyšetřovacího algoritmu. Mezi základní vyšetřovací metody dnes kromě klinického vyšetření, základního hematologického a biochemického vyšetření a EKG považujeme i echokardiografické vyšetření, které by mělo být trvale dostupné na každé jednotce intenzivní péče či koronární jednotce.

Echokardiografický obraz akutní plicní embolie je typický. Skládá se z dilatace pravé komory (obrázek 1) a kmene plicnice, kde výjimečně může být patrný trombus (obrázek 2), nové nebo významnější trikuspidální regurgitace s gradientem nad 30 mmHg (obrázek 3), hypokineze volné stěny pravé komory a typického tvaru levé komory. Ta vykazuje plochý, často až paradoxní pohyb septa, a při parasternální projekci v krátké ose „triangulaci“ (obrázek 4).

V diferenciální diagnóze echokardiograficky se obraz akutní plicní embolie nejvíce podobá chronickému cor pulmonale. U chronického cor pulmonale je navíc patrná i dilatace pravé síně (obrázek 5), která u akutní plicní embolie dilatovaná nebývá. Dalším znakem chronického cor pulmonale je hypertrofie volné stěny pravé komory, dilatace trikuspidálního anulu a významná trikuspidální regurgitace s dobře hodnotitelným gradientem (obrázek 6).

Obrázek 1. Parasternální projekce dlouhá osa 2D + M-mode, akutní plicní embolie s dilatací PK, útlakem LK a hypokinezou volné stěny PK



MUDr. Tomáš Brychta

Interní kardiologická klinika, JIP, Jihlavská 20, 625 00 Brno

email: tbrychta@fnbrno.cz

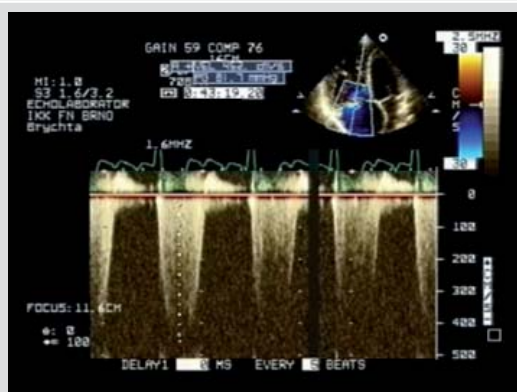
Obrázek 2. Parasternální projekce krátká osa na kmen plicnice u pacienta s akutní plicní embolií, patrná dilatace kmene plicnice s trombem v bifurkaci velikosti 10x32mm



Obrázek 4. Parasternální projekce krátká osa u pacienta s akutní plicní embolií s dilatací PK a plochým postavením mezikomorového septa



Obrázek 6. Apikální projekce u pacienta s chronickým cor pulmonale s doplerovskými významným gradientem PK/PS nad 80 mmHg a objemovým přetížením PS patrným z vyklenutí mezisíňového septa do LS

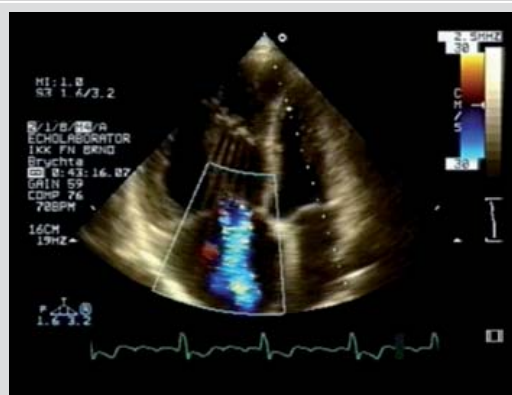


Echokardiografie nám umožní bezprostředně odlišit diagnózy s podobnými symptomy jako akutní plicní embolie. Jedná se především o akutní koronární syndrom, kde dušnost je dána akutním levostranným srdečním selháním při nové asynergii levé komory provázené snížením srdečního výdeje a kongescí v plicním oběhu. Další diagnózou, která může imitovat akutní plicní embolii je srdeční tamponáda (obrázek 7). Echokardiografie nám umožní nejen tento závažný stav diagnostikovat, ale najít i optimální přístup pro punkci. Dušnost se prezentují i další kardiologické diagnózy – kardiomyopatie. Zatímco dilatační a hypertrofická kardiomyopatie mají typický echokardiografický nálezní (obrázky 8, 9), problém může činit restriktivní kardiomyopatie. Ta je charakterizována těmito znaky – ztlustěním stěn, dlouho zachovalou systolickou funkcí levé komory, časnou diastolickou dysfunkcí,

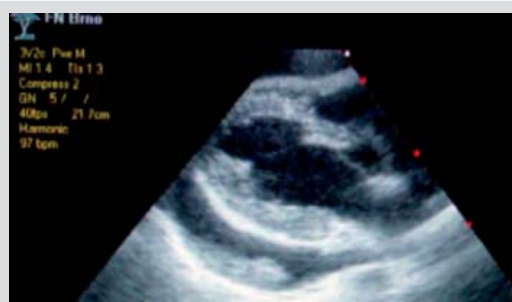
Obrázek 3. Apikální projekce u pacienta s akutní plicní embolií s dilatací PK a trikuspidální regurgitací s gradientem PK/PS 49 mmHg



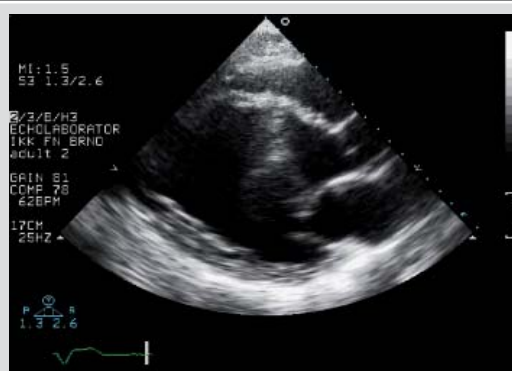
Obrázek 5. Apikální projekce u pacienta s chronickým cor pulmonale s hypertrofií PK, dilatací PS a masivní trikuspidální regurgitací



Obrázek 7. Parasternální projekce dlouhá osa pacient se srdeční tamponádou s patrnou separací perikardu a kolapsem PK

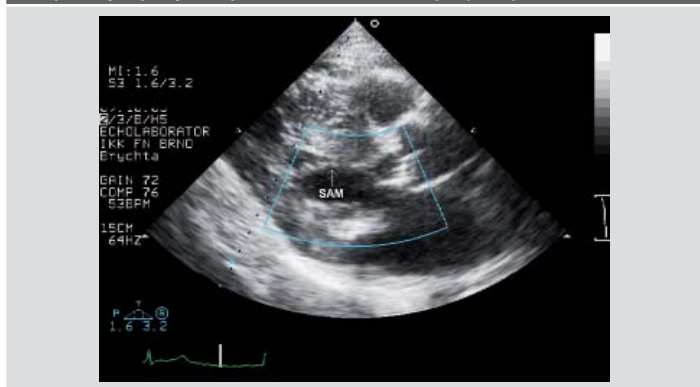


Obrázek 8. Parasternální projekce dlouhá osa pacient s dilatační kardiomyopatií s kulovitě remodelovanou a významně dilatovanou LK



významnými regurgitacemi na mitrální a trikuspidální chlopni a tedy i obrazem plicní hypertenze, dilatací síní a nevýznamným perikardiálním výpotkem (obrázek 10).

Obrázek 9. Parasternální projekce dlouhá osa pacient s hypertrofickou kardiomyopatií s obstrukcí s významnou hypertrofií mezikomorového septa a dopředným pohybem předního mitrálního cípu (SAM)



Pro uvedená fakta je tak echokardiografie v dnešní době základní vyšetřovací metodou nejen pro diagnostiku masivní a submasivní plicní embolie, ale i pro ověření efektu léčby. Při kvalitě dnešních přístrojů je její výtěžnost velmi vysoká a náklady minimální. Přesto má i tato metoda své limity a pokud nám nedá jednoznačnou odpověď pro potvrzení nebo vyloučení diagnózy, musíme urychleně přistoupit k nadstavbovým vyšetřovacím metodám, jímž v dnešní době dominuje CT angiografie plicnice a jejích větví.

Závěrem bychom chtěli zdůraznit, že na diagnózu akutní plicní embolie je nutno především myslet a tuto diagnózu vyšetřovacím algoritmem dle doporučení ČKS buď

Obrázek 10. Apikální projekce u pacienta s pokročilou retriktivní kardiomyopatií u hypereozinofilního syndromu s dilatací obou síní a významnou trikuspidální regurgitací, plochým pohybem septa drobným lemem výpotku v perikardu



potvrdit či vyloučit. Cílem je co možná nejrychlejší zahájení adekvátní léčby, která je pro záchranu života pacienta a minimalizaci pozdních následků rozhodující.

Literatura

1. Braunwald E. Heart Disease. 7th edition. Philadelphia, PA: Elsevier Sanders, 2005.
2. Peacock AJ, Rubin LJ. Pulmonary Circulation. Arnold 2004.
3. Ševčík P, Černý V, Vítovec J et al. Intenzivní medicína. Praha: Galén, 2000.
4. Widimský J, Malý J. Akutní plicní embolie a žilní trombóza. Praha: Triton, 2005.
5. Widimský J, Malý J. Doporučení diagnostiky a léčby plicní embolie. Cor Vasa 2001; 43: K158–K184.

VÝZNAM SPIRÁLNÍHO CT V DIAGNOSTICE PLICNÍ EMBOLIE

Petr Krupa, Věra Postránecká

Klinika zobrazovacích metod, Fakultní nemocnice u svaté Anny, Brno

Plicní embolie patří k relativně častým a rutinně řešeným diagnostikách v akutní medicíně a tedy i na radiologii. Nástupem MDCT do rutinní praxe se ukazuje výrazná priorita této metody jak v senzitivitě, tak i ve specifitě a možnosti jsou umocněny 3D zpracováním a aplikací softwarů CAD.

Klíčová slova: plicní embolie, multidetektorová výpočetní tomografie, CT angiografie.

SPIRAL CT AND ITS ROLE IN DIAGNOSTICS OF PULMONARY EMBOLISM

Pulmonary embolism belongs to common pathological states in emergency medicine. Diagnostic procedures to confirm it or rule it out are performed routinely by imaging departments. Introduction of multidetector CT machines into everyday practice has proved the advantages of this modality regarding pulmonary embolism, supreme results speaking of sensitivity and specificity can be further enhanced by postprocessing in 3D and application of computer-aided diagnosis (CAD) software.

Key words: pulmonary embolism, multidetector computed tomography, CT angiography.

Interv Akut Kardiolog 2007; 6 (Suppl. B): B20–B23

Úvod

Plicní embolie (ucpání plicnice anebo jejích větví krevní sraženinou) patří k relativně častým a rutinně řešeným diagnostikách v akutní medicíně a tedy i na radiologii, které přicházejí z interních, chirurgických i urgentních oddělení a samozřejmě i z „terénu“. Významným způsobem ovlivňuje stav pacienta a často jej dokonce ohrožuje na životě. Včasná, rychlá a přesná diagnostika umožňuje promptní léčbu a záchranu nemocného.

Historie zobrazení

Prostý snímek hrudníku

Po dlouhou dobu prostý sumační snímek hrudníku představoval jedinou, rychlou, avšak dosti nespolehlivou zobrazovací metodu plicní embolie. Opíral se především o sekundární známky a identifikace absence některých částí cév-

ního řečiště plicnice byla obtížná. Signifikančními známkami byla absence cévní kresby na snímku uzavřené oblasti, zesílení pleury, pleurální adheze a výpotek. U rozvinuté plicní embolie kmenové (masivní) nebo segmentární bylo pozitivní hodnocení prostého snímku plic častější, horší situace byla u plicní embolie subsegmentární a periferní (obrázky 1 a 2).

Obrázek 2. Prostý snímek plic ukazuje masivní plicní embolii vpravo a periferní vlevo



Obrázek 3. DSA uzavřené části pravé plicnice a výpadek vaskularizace vpravo



Obrázek 1. Prostý snímek plic ukazuje masivní plicní embolii vpravo, která se projevuje výpadkem cévní plicní kresby, výpotkem a zesílením pleury interlobia

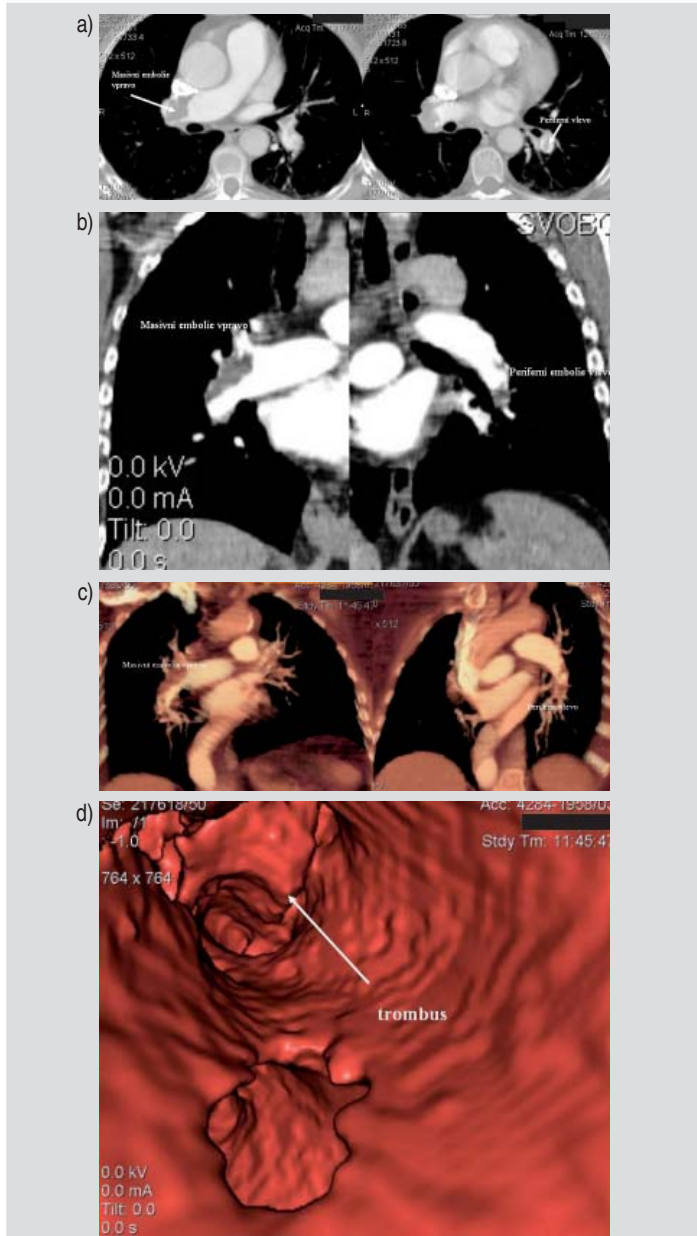


doc. MUDr. Petr Krupa, CSc.

Klinika zobrazovacích metod, FN u svaté Anny, Pekařská 53, 656 91 Brno

email: pkrupa@med.muni.cz

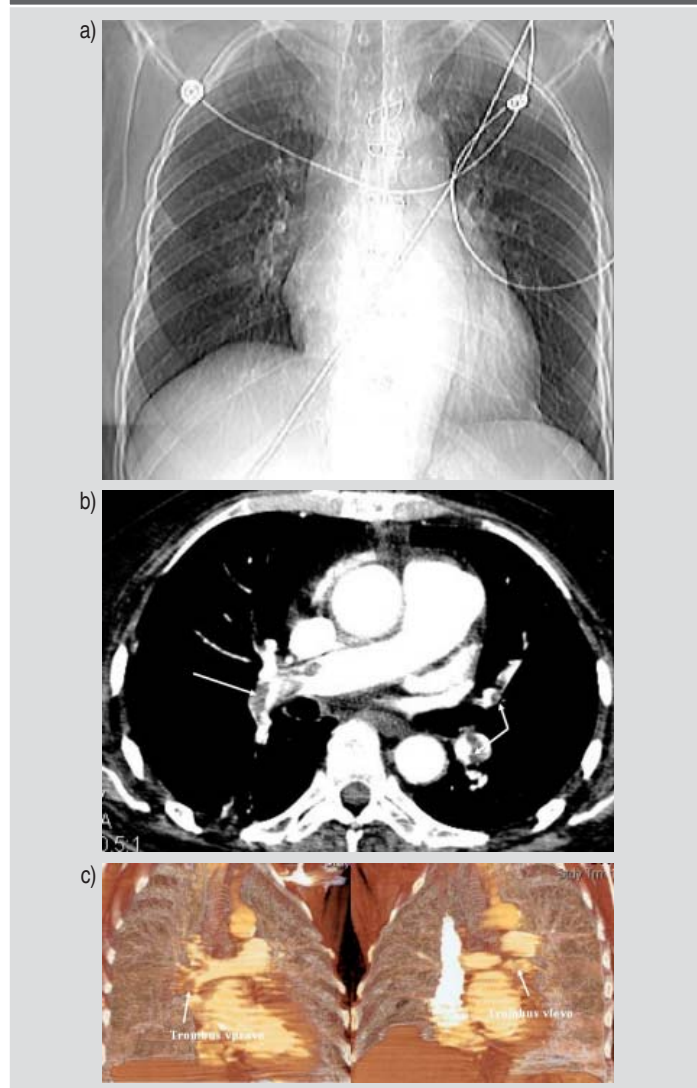
Obrázek 4. a) Vyšetření MDCT AG u stejného pacienta jako na obrázku 3 potvrzuje embolus v části pravé plicnice, odhaluje ovšem ještě subsegmentární embolus vlevo – řez axiální. b) Vyšetření MDCT AG u stejného pacienta jako na obrázku 3 potvrzuje embolus v části pravé plicnice, odhaluje ovšem ještě subsegmentární embolus vlevo – MPR 2D rekonstrukce. c) Vyšetření MDCT AG u stejného pacienta jako na obrázku 3 potvrzuje embolus v části pravé plicnice, odhaluje ovšem ještě subsegmentární embolus vlevo – MDCT AG VRT 3D rekonstrukce. d) Vyšetření MDCT AG u stejného pacienta jako na obrázku 3 potvrzuje embolus v části pravé plicnice, odhaluje ovšem ještě subsegmentární embolus vlevo – MDCT AG – pohled na trombus z pseudoendoskopické 3D rekonstrukce uvnitř cévy



Angiografie a digitální subtrakční angiografie (dsa)

Po zavedení angiografie Seldingerovou metodou do rutinní i urgentní praxe se tato technika stala dominantní pro odhalení plicní embolie. Bylo možné již konkrétně ukázat embolem uzavřenou cévu, v tomto případě části pravé plicnice i kontury tohoto embolu s výpadkem vaskularizace vpravo, jak ukazuje obrázek 3. Jak ovšem předvádí obrázek 4, nemusí angiografie ukázat všechno. Obrázek 4, u stejného pacienta pořízený MDCT, potvrzuje embolus v pravé plicnici, odhaluje ovšem ještě subsegmentární embolus vlevo i s pseudoendoskopickým pohledem na tento trombus z počítačové 3D rekonstrukce. Navíc se jedná o metodu invazivní, pro pacienta ve špatném stavu nepřijemnou až nesnesitelnou a zdlouhavou.

Obrázek 5. a) Plicní embolie oboustranně – prostý snímek plic je negativní. b) Plicní embolie oboustranně – MDCTAG axiální řezy. c) Plicní embolie oboustranně – MDCTAG – VRT rekonstrukci

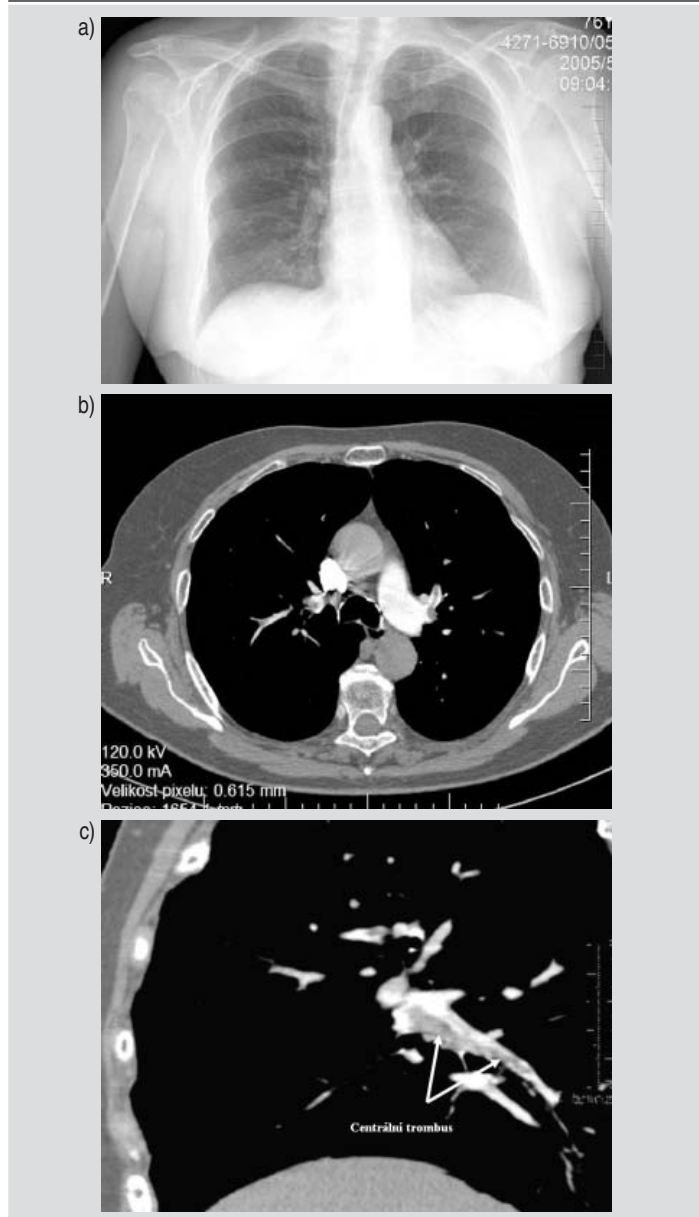


Současnost

CT a CT – ANGIOGRAFIE, multidetektorové CT (MDCT)

Teprve moderní rentgenová technologie, která se v poslední krátké době v doméně výpočetní tomografie vyvinula natolik, že se dnes nenabízí jiné CT přístroje než spirální a to s více řadami detektorů, ovlivnila také komplexní diagnostiku plicní embolie zobrazením. Od šestnácti řadové modifikace a výše (32, 40, 64 a 128 řad detektorů) zvládají vyšetřování srdce a koronárních tepen, kdy rychlost vyšetření a prostorové rozlišení obrazu vzrůstá s počtem řad detektorů. Spirální CT vybavené několika řadami detektorů – 2, 4, 8, 16, 32, 64 – (MDCT) představují jednoznačně výrazně pokrokovou tendenci ve vývoji konstrukce nových CT přístrojů. Jejich přínos spočívá především v rychlosti snímání zvolené tkáně (fast CT scanning techniques) při zachování možnosti vysokého prostorového rozlišení nejen v axiálních řezech, ale ve všech třech dimenzích (izotropické skenování – voxel má tvar krychle). Multidetektorová výpočetní tomografie (MDCT) svým principem výrazně zkracuje čas akvizice. Tento fakt otevírá velké možnosti v CT zobrazení poměrně malého okamžiku přítomnosti kontrastní látky v některých strukturách v lidském těle. Použití multidetektorového CT se výkonnost CT skenování výrazně zlepšila (až 25x s 16řadovou spirálou oproti jednoduché spirále) a v rutinně umožnilo zkrátit čas skenování a prodloužit délku vyšetřovaného skenovaného úseku při použití tenkých řezů, které jsou následně podkladem pro kvalitní 2D a 3D rekonstrukci.

Obrázek 6. a) Periferní plicní embolie oboustranně – prostý snímek plic je negativní. b) Periferní plicní embolie oboustranně – MDCT AG axiální řezy v okénku na rozlišení kontrastu v cévě. c) Periferní plicní embolie oboustranně – MDCT AG MPR 2D rekonstrukce ukazuje i periferní centrálně v cévě umístěný trombus vlevo



ce prakticky izotropické, které zásadním způsobem přispívají k pravdivému zobrazení reality a tedy k diagnóze.

Diagnostika plicní embolie spadá do problematiky CT angiografie a není tudíž na rychlosti přístroje tak závislá jako CT vyšetřování srdce. Proto tento typ zobrazení zvládají již spirály dvojnásobné, pohodlné zobrazení získáme od spirál čtyřnásobných a více. Vyšetření se provádí v zásadě v hlubokém nádechu a pro vyloučení přenesených pohybových artefaktů u nových vícenásobných spirál v synchronizaci se srdeční činností (cardiac gating). Význam této synchronizace spočívá především v eliminaci artefaktů způsobených přenesenými pohyby tlukoucího srdce a může způsobit pochybnosti u segmentárních a subsegmentárních trombů. Tato synchronizace tedy u víceřadových přístrojů usnadňuje nebo přímo umožňuje diagnostiku subsegmentárních embolií větví plicnice.

V podstatě jde o to zachytit první průchod kontrastní látkou v plicnici a jejích větvích po aplikaci bolu kontrastní látky koncentrace 370–400 mgJ/ml aplikované do kubitální žíly v množství 80–100 ml rychlostí 3–4 ml/s se zpožděním

snímkování za dobu zjištěnou při testovací aplikaci 20 ml kontrastní látky. Tento test je proveden před vyšetřením, kdy na řezech přes plicnici realizujeme obrazy v průběhu času a zjistíme maximální množství k.l. ve sledované cévě v pro daného pacienta individuálním časovém odstupu.

Technika vyšetření u čtyřnásobné spirály

Test bolus

FOV 350, počet řezů 25, tloušťka 10 mm, čas rotace 0,75 s, čas cyklu 2 s, 120 kV 75 mAs. Kontrastní látka aplikovaná injektorem – 370–400 mgJ/ml v množství 20 ml, rychlostí 3–4 ml/s.

Vlastní vyšetření

FOV 400, délka individuální, počet řezů individuální, tloušťka 4 × 1,3 mm, překrytí 0,6 mm, čas rotace 0,75 s, čas vyšetření 15–20 s, stoupání šroubovice 1,75 mm, rozlišení standardní, 120 kV 150 mAs, v hlubokém nádechu, směr skenování kraniokaudální. Kontrastní látka – injektor – 300–400 mgJ/ml – množství 100 ml, rychlost 3–4 ml/s, zpoždění podle test bolu.

Technika vyšetření u šedesátičtyřnásobné spirály:

Tloušťka 64 × 0,6 mm, čas rotace 0,33 s, 120 kV, 200 mAs, pitch 0,3, EKG synchronizace, v hlubokém nádechu, bez beta-blokátorů, směr skenování kraniokaudální, aplikace kontrastní látky prakticky stejný nebo rychlejší. Pro vyšetření pulmonálních cév však můžeme použít protokol se snížení hodnot kV (low dose CT angiography 80 kVp – CTDI_{vol} < 2,5 mGy), a tím přispějeme k dosažení jak snížení dávky, tak i ke zlepšení kontrastu perfundovaných cévních struktur vzhledem k embolům. Výsledkem je zisk poměru signál/šum v obraze a zlepšení pravděpodobnosti správné diagnostiky.

Test bolus

Kontrastní látka aplikovaná injektorem – 370–400 mgJ/ml v množství 20 ml, rychlostí 3–4 ml/s.

Vlastní vyšetření

Kontrastní látka – injektor – 300–400 mgJ/ml – množství 100 ml, rychlost 3–4 ml/s, zpoždění podle test bolu⁽¹⁾.

Z hodnocených 133 pacientů při průměrném srdečním tepu 73 a délce akvizice dat 18 sekund byla kvalita obrazů hodnocena jako dobrá nebo vynikající u 123 tedy 92 % pacientů (převzato RSNA 2005).

Vlastní patologie plicní embolie – známky

Akutní plicní embolie – v CT obraze ji reprezentují obturace a defekty v kontrastní náplni plicnice a jejích větvích a mozaikovitá struktura plicního parenchymu způsobená nepravidelnou distribucí krve v orgánu díky nepravidelné perfuzi.

Chronická plicní embolie – reprezentují ji asymetrické adherující defekty v náplni plicnice, po rekanalizaci vazivové můstky, kalcifikace a infarkty a jizvy v parenchymu.

Všechny tyto fenomény je možné odhalit v CT obraze a v obraze CT angiografie. CT vyšetření zobrazí navíc jednoduše výpotek v dutině pleurální a další patologické změny, které plicní embolií doprovází.

Sledovali jsme soubor 71 pacientů – 42 žen (průměrný věk 71,7 let) a 29 mužů (průměrný věk 62,6 let) odeslaných na CT pracoviště s předpokládanou diagnózou embolie plicnice. Negativních nálezů bylo 27 (13 mužů, 14 žen), pozitivních 44 (15 mužů, 29 žen) – 62 %.

Masivní oboustranná byla nalezena u 15 pacientů (10 mužů, 5 žen) 21,15 %, masivní unilaterální u 11 pacientů (4 muži, 7 žen) 15,5 %, masivní unilaterální + segmentární nebo subsegmentární u 15 pacientů (5 mužů, 10 žen) 21,15 % a subsegmentární + periferní u 3 pacientů (2 muži, 6 žen) 4,2 % z celkového počtu vyšetřovaných.

Postprocesní zpracování CT obrazů

Postprocesní zpracování nejlépe izotopických sekvencí v multiplanárních rekonstrukcích 2D (MPR), 3D rekonstrukcí ve volume rendering technique (VRT) předvedením různé denzity obrazu umožňuje cíleně zobrazit celý cévní strom plicnice, embolus v plicnici, jejich větvi až do subsegmentární úrovně, stejně jako výpadek vaskularizace v parenchymu a systém dýchacích cest. Pseudoendoskopickou rekonstrukcí je možné nahlédnout až na kontury embolu. Nově se rozvíjející technika CAD (Computer Aided Detection) dokáže automaticky vyhledat a detekovat izolované periferní emboly v řečišti plicnice a přispět tak ke zvýšení přesnosti diagnostiky a účinnosti čtení snímků⁽⁴⁾. Difuzní mnohočetnou embolizaci periferie bude moci odhalit perfuze plic ve 3D zobrazení. K urychlení celého hodnotícího procesu přispěje rovněž automatická 3D segmentace plic a denzitometrická extrakce dýchacích cest a cév jako automatizující softwaru připravující komplexně zobrazené plíce s jejich cévními strukturami k závěrečnému vyhodnocení lékařem. Součástí tohoto vyhodnocení bude rovněž automatické porovnání s původními CT obrazy pomocí fuze obrazů.

Další příklady ukazují embolii plicnice při negativním prostém snímku plic. Obrázek 5 a, b, c ukazuje pacientku (51 let) s oboustrannou embolií plicnice vpravo segmentární, vlevo subsegmentární při negativním prostém snímku plic. Obrázek 6 a, b, c představí periferní plicní embolii oboustranně s centrálně umístěným trombem v cévě vlevo u pacientky (76 let) při negativním prostém snímku plic.

Závěr

Článek se snaží přesvědčit čtenáře nejen o tom, že nejvhodnější současnou technikou pro diagnostiku a zobrazování embolie plicnice a jejich větví je spirální

CT nejlépe multidetektorové – MDCT, ale má v této problematice ještě významnou budoucnost především v postprocesním zpracování a jeho zautomatizování ve smyslu CAD technologií a vyhodnocení perfuze plic. Jak bylo předvedeno na příkladech, je MDCT se všemi svými možnostmi postprocesingového zpracování schopna detekovat defekty v náplni plicnice i při negativním prostém snímku lépe než DSA a to díky vysoké citlivosti a 3D zpracování. Senzitivita a specifita se na segmentární úrovni pohybuje těsně pod 100 %, senzitivita na subsegmentární úrovni kolem 60–70 %.

Podle Britské hrudní společnosti (British Thoracic Society), která vydala pravidla pro vyšetřování suspektní akutní plicní embolie „není pochyby, že CT angiografie plicnice by měla být považována za stěžejní zobrazovací vyšetření při podezření na akutní plicní embolii“ v časopise Thorax 2003, 58, 470–484⁽¹⁾. Frekvence diagnostiky izolované subsegmentární a periferní plicní embolie dosahuje podle nových prací 6,8 %^(2, 3).

Pro pacienta vyšetření MDCT představuje vyšetření neinvazivní a svým provedením i zpracováním velice rychlé. Při dokonale fungujícím systému přenosu obrazu v nemocnici (PACS) má odesílající lékař alfanumerické i obrazové výsledky často dříve než se vrátí pacient na oddělení.

Literatura

1. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. Thorax 2003; 58: 470–484.
2. Remy-Jardin et al. Frequency of isolated subsegmental PE, Eur radiol 2002; 12: 1971–1978.
3. Perner A et al. Subsegmental pulmonary emboli. N Engl J Med 2005; 352: 1760–1768.
4. Computer-aided detection of peripheral pulmonary emboli, Scientific Paper B-492, ECR 2004.

SROVNÁNÍ MOŽNOSTÍ DIAGNOSTIKY PLICNÍ EMBOLIE V KLINICKÉ PRAXI

Roman Štípal¹, David Šipula¹, Sylva Skotnicová², Otakar Kraft², David Břečka¹, Petr Matoška¹, Tomáš Minařík¹, Leoš Pleva¹, Jaroslav Šipula¹, Jana Flégrová¹, Jana Netopilíková¹

¹Interní klinika FNsP, Ostrava

²Radiodiagnostický ústav FNsP, Ostrava

³Klinika nukleární medicíny FNsP, Ostrava

Účel studie: Zhodnotit současné možnosti diagnostiky plicní embolie (PE) v klinické praxi.

Použité metody: Bylo vyšetřeno 117 nemocných (61 mužů a 56 žen) přijatých pro suspektní plicní embolii. Důvodem přijetí byla dušnost (n=61), bolest na hrudi (n=5), kolaps (n=13), kombinace těchto příznaků (n=24), případně jiné příčiny (n=14). Byla hodnocena spolehlivost EKG, rtg plic, echokardiografie (ECHO), trombembolické nemoci v anamnéze (TEN) a hladiny D-dimerů. V souboru byli 53 nemocní se středně nebo vysoce pravděpodobnou PE dle perfuzní scintigrafie plic (scinti plic). Referenční metodou byla spirální CT angiografie (CTA).

Výsledky: U 46 nemocných byla PE prokázána (PE+), u zbylých 71 nemocných PE prokázána nebyla (PE-). Skupina PE+ ve srovnání s PE- měla častější pozitivní nález rtg plic (17 % vs. 4 %, p=0,017), ECHO (71 % vs. 33 %, p=0,001), TEN v anamnéze (41 % vs. 17 %, p=0,004) a vyšší hodnotu D-dimerů (2,16 vs. 1,02 µg/ml, p=0,003), EKG nález se nelišil (15 % vs. 7 %, p=0,155). Senzitivita, specifita, pozitivní a negativní předpovědní hodnota D-dimerů byla 98 %, 9 %, 42 % a 86 %. PE byla potvrzena u 22 z 53 tj. u 42 % nemocných s pozitivní scinti plic.

Závěr: V diagnostice PE je přínosná echokardiografie, rtg plic, anamnéza TEN a hladina D-dimerů. CTA doporučujeme u všech nemocných se suspektní PE, scinti plic je metoda druhé volby.

Klíčová slova: plicní embolie, perfuzní scintigrafie plic, spirální CT angiografie.

THE COMPARISON OF POSSIBILITIES OF PULMONARY EMBOLISM DIAGNOSTICS IN CLINICAL PRACTICE

Aim of the study: To evaluate contemporary possibilities of pulmonary embolism (PE) diagnostics in clinical practice.

Methods: 117 patients (61 men and 56 women) were examined for suspected PE. Reason for admission were dyspnea (n=61), chest pain (n=5), collapse (n=13), combination of this signs (n=24) or for other reason (n=14). It was evaluated reliability of ECG, chest X-ray, echocardiography (ECHO), thrombembolism in history (TE) and D-dimer levels. 53 patients had intermediate or high probability of PE by perfusion lung scan (lung scan). As a gold standard has been evaluated spiral CT angiography (CTA).

Results: PE was confirmed with 46 patients (PE+) and excluded 71 patients (PE-). Patients in PE+ group had in comparison with group PE- more often positive ECHO (71 % vs 33 %, p=0,001), chest X-ray (17 % vs 4 %, p=0,017), TE in history (41 % vs 17 %, p=0,004) and higher D-dimer levels (2,16 vs 1,02 µg/ml, p=0,003), while ECG findings were the same (15 % vs 7 %, p=0,155). Sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of D-dimer were 98 %, 9 %, 42 % a 86 %. The diagnosis of PE was confirmed by 22 from 53 i.e. by 42 % patients with positive lung scan.

Conclusion: ECHO, chest X-ray, TE in history and D-dimer levels contributes for PE diagnostic. We recommend CTA examination by all patients with suspected PE, lung scan is method of second choice.

Key words: pulmonary embolism, perfusion lung scan, spiral CT angiography.

Interv Akut Kardiolog 2007; 6 (Suppl. B): B24–B26

Úvod

Plicní embolie (PE) a hluboká žilní trombóza dolních končetin (HŽT) jsou častá onemocnění s mortalitou u neselektovaných pacientů kolem 15 %⁽¹⁾. Ačkoliv testování D-dimerů a spirální CT angiografie (CTA) znamenají revoluční přístup, PE a HŽT je stále obtížné diagnostikovat. V naší práci jsme srovnávali možnosti diagnostiky PE v současné klinické praxi, jako referenční metodu jsme určili CTA.

Soubor nemocných

Pomocí CTA bylo vyšetřeno 117 nemocných (61 mužů a 56 žen) srovnatelného věku přijatých pro suspektní PE. Nemocní s průkazem PE byli označeni PE+, s negativním nálezem PE- (tabulka 1). Důvodem přijetí byla nejčastěji dušnost,

případně v kombinaci s kolapsem nebo bolestí na hrudi, dále bolest na hrudi, kolaps nebo jiná příčina (tabulka 2).

Všichni nemocní měli provedeno EKG, rtg plic a zjištěno četnost trombembolické nemoci (TEN) v anamnéze. U 109 nemocných byla vyšetřena hladina D-dimerů, u 82 nemocných byla provedena echokardiografie (ECHO). U 53 nemocných byla před CTA provedena perfuzní scintigrafie plic (scinti plic) s nálezem středně nebo vysoce pravděpodobné PE.

Použité metody

Na základě standardního 12tisvodového EKG bylo stanoveno podezření na PE při známkách přetížení pravého srdce. Při hodnocení rtg plic v jedné nebo

MUDr. Roman Štípal, CSc.

Interní klinika FNsP, 17. listopadu 1790, 70852 Ostrava Poruba
mail: roman.stipal@fnspo.cz

více rovinách bylo stanoveno podezření na PE při nález fluidotoraxu, zvýrazněného truncus pulmonalis nebo vymizení plicní kresby. Hladina D-dimerů byla určena imunoturbidimetrickou metodou s normou do 0,2 µg/ml.

Transtorakální echokardiografie byla prováděna ve standardních rovinách včetně dopplerovského a barevného zobrazení. Jako pozitivní nález byla hodnocena přítomnost embolů v pravostranných oddílech, známky plicní hypertenze, dilatace a dysfunkce pravostranných oddílů s trikuspidální regurgitací.

Scinti plic byla prováděna aplikací 100–150 mBq ^{99m}Tc-MAA i. v. pomalu vleže se snímáním v šesti projekcích vleže a vsedě. CTA byla prováděna po aplikaci 100 ml kontrastní látky přetlakovým injektorem. V diagnostice PE bylo preferováno zobrazení v transverzální rovině v apnoe do 30 sekund. Byla hodnocena sada axiálních obrazů s MIP rekonstrukcí v sagitálních a koronárních rovinách a VRT zobrazení s natočením úhlu pohledu s určením PE+ nebo PE-.

Výsledky byly statisticky srovnávány oboustranným Fischerovým faktoriálním testem a testem chí-kvadrátu nezávislosti.

Výsledky

EKG nález se ve skupině PE+ a PE- nelišil ($p=0,155$). Ve skupině PE+ byly častější pozitivní rtg plic ($p=0,017$), ECHO ($p=0,001$) a TEN v anamnéze ($p=0,004$) (tabulka 3). Hodnota D-dimerů byla signifikantně vyšší ve skupině PE+ ($p=0,003$) s vysokou senzitivitou a negativní předpovědní hodnotou (98 % a 86 %) (tabulka 4). PE+ byla detekována u 22 z 53 nemocných tj. u 42 % nemocných se středně nebo vysoce pravděpodobnou PE dle scinti plic.

Diskuze

Diagnostika PE je přes pokrok ve vyšetřovacích metodách stále obtížná. Většina nemocných (stejně jako v našem souboru) přichází pro dušnost. Vzhledem k polymorbiditě nemocných je PE pouze jedna z příčin dušnosti, kterou je nutno v diferenciální diagnostice vyloučit nebo potvrdit.

Z pomocných vyšetření jsme v práci hodnotili význam EKG a rtg plic. Obě metody nejsou specifické pro PE a jejich význam je omezený⁽¹⁾. V EKG nálezech jsme nenašli rozdíl mezi skupinou PE+ a PE-, rtg nález byl častěji pozitivní ve skupině s prokázanou PE.

TEN v anamnéze byla v našem souboru samozřejmě častější u nemocných s prokázanou PE. Sonografie dolních končetin a stanovení D-dimerů by v nejasných případech mělo předcházet dalším vyšetřením. Sonografie ale neznázorní trombózu ilických žil, rovněž při kompletní embolizaci může být nález v normě⁽¹⁾.

Stanovení hladiny D-dimerů hraje významnou roli při vyloučení PE. Jedná se o vyšetření nespecifické, kdy vyšší D-dimery nacházíme např. u pneumonie, sepse, rakoviny, po operaci, v těhotenství apod.⁽¹⁾. Naopak senzitivita a negativní předpovědní hodnota této metody se pohybují nad 90 %⁽²⁾. Negativní hodnota D-dimerů v kombinaci s klinicky nízkou pravděpodobností PE nebo nediagnostickým scanem diagnózu PE vylučuje^(3, 4). V našem souboru jsme prokázali vysokou senzitivitu D-dimerů 98 % s nízkou specifičností a pozitivní předpovědní hodnotou (9 % a 42 %). Negativní předpovědní hodnotu 86 % považujeme za uspokojivou, zaznamenali jsme pouze jeden případ normální hodnoty D-dimerů u prokázané PE. Zdůrazňujeme nutnost vyšetření nemocných s podezřením na PE co nejdříve a to včetně odebrání krve ke stanovení hladiny D-dimerů. Při pozdějším vyšetření nemusí být již PE embolie prokazatelná⁽⁵⁾. V našem souboru došlo během několika dnů od vzniku prokázané PE u 3 nemocných k normalizaci D-dimerů. Pokud bychom kalkulovali s těmito falešně negativními údaji, snížila by se negativní předpovědní hodnota na 60 %.

ECHO patří k základním pomocným metodám v diagnostice PE. Dilatace pravé komory s trikuspidální regurgitací má senzitivitu 50 % a specifičnost 90 % u nemocných s podezřením na PE. Nepřímé známky svědčící pro PE se vykytují

Tabulka 1. Soubor nemocných (n=117)

	PE + (n=46)	PE – (n=71)	P
pohlaví	25 M 21 Ž	36 M 35 Ž	NS
věk	65,5±15,5 (22–89) let	67,7±14,8 (21–90) let	NS

Tabulka 2. Klinické příznaky při přijetí (n=117)

	PE + (n=46)	PE – (n=71)
Dušnost	28x	33x
+ kolaps	5x	1x
+ bolest na hrudi	4x	14x
Bolest na hrudi	2x	3x
Kolaps	5x	8x
Jiné	2x	12x

Tabulka 3. Anamnéza a pomocná vyšetření

	PE +	PE –	p
rtg plic	8/46 (17%)	3/71 (4%)	0,017
ECHO	24/34 (71%)	16/48 (33%)	0,001
EKG	7/46 (15%)	5/71 (7%)	0,155
TEN anamn.	19/46 (41%)	12/71 (17%)	0,004

Tabulka 4. Hodnoty D-dimerů (n=109)

	PE + (n=44)	PE – (n=65)	
D-dimery	2,16±2,0768 (0,06–12,6) µg/ml	1,02±0,98 (0–3,65) µg/ml	p = 0,003
pozitivní	n=43	senzitivita	98 %
negativní	n=6	specifičnost	9 %
fal. pozitivní	n=59	PPH	42 %
fal. negativní	n=1	NPH	86 %

PPH- pozitivní předpovědní hodnota, NPH – negativní předpovědní hodnota

u 80 % nemocných s masivní PE^(6, 7, 8, 9). Kromě výjimečných případů průkazu embolů v pravostranných srdečních oddílech vyšetření ovšem není spolehlivé, protože neodliší příčinu dilatace pravostranných oddílů a u mnoha nemocných s PE může být normální⁽¹⁾. ECHO tedy až na výjimečné případy PE nediagnostikuje, má však nezastupitelné místo v určení dalšího postupu při potvrzení nebo vyloučení PE.

Z metod, které jsou považovány více nebo méně za referenční, na našem pracovišti používáme plicní angiografii, ventilačně perfuzní scintigrafie (V-P scan) a CTA.

Plicní angiografie, mnoho let považovaná za zlatý standard, je nyní prováděna jen zřídka. Používá se výjimečně ke stanovení definitivní diagnózy nebo při plánované intervenci např. sukční embolektomií, mechanickém rozrušení trombu nebo při katetrové trombolýze⁽¹⁾.

V-P scan má u nemocných s vysokou pravděpodobností PE podobnou výtežnost jako CTA U nemocných s málo pravděpodobnou PE měla CTA větší vylučovací hodnotu než V-P scan⁽¹⁰⁾. Studie PIOPED nalezla častý nesouhlas mezi klinickým rizikem PE a nálezem na V-P scanu. Část nemocných s málo pravděpodobným V-P scanem, ale klinicky vysokou pravděpodobností PE, měla PE prokázanou při plicní angiografii. Autoři uzavírají, že pro potvrzení nebo vyloučení diagnózy PE je nutný jasný souhlas klinických nálezů s výsledkem V-P scanu⁽¹¹⁾.

V-P scan u nemocných s akutní PE je poněkud komplikovaný, navíc toto vyšetření není dostupné 24 hodin denně. Proto rutinně používáme jednodušší variantu tj. perfuzní scinti plic. Scinti plic má význam především ve vyloučení diagnózy. Normální scinti plic vylučuje PE, nicméně se vyskytuje jen u malé části nemocných^(12, 13). Scinti plic může být preferenčně použita u nemocných s renální

insuficencií, alergií na kontrastní látky nebo v těhotenství. V našem souboru jsme našli mnoho falešně pozitivních nálezů u středně nebo vysoce pravděpodobné PE, diagnózu jsme potvrdili pouze u 42 %. Tento nález lze částečně vysvětlit polymorbiditou, kdy fyziologický plicní nález má jen malá část nemocných a scinti plic je abnormální i bez přítomnosti PE.

CTA výrazně zlepšující diagnostiku PE a je v současné praxi některými autory považována za referenční metodu^(1, 14). Vyšetření má senzitivitu nad 90 %, spolehlivě detekuje především centrální PE⁽¹⁵⁾. U centrální PE je pozitivní předpovědní hodnota 100 %, periferní PE je diagnostikována o něco méně spolehlivěji⁽¹⁶⁾. Při vylučování PE jsou výsledky CTA podobné jako výsledky běžné plicní angiografie⁽¹⁷⁾. Při kombinaci negativní CTA a negativního vyšetření trom-

bózy žil dolních končetin byla falešně negativní předpovědní hodnota PE pouze 1,5 %⁽¹⁸⁾.

CTA považujeme v běžné klinické praxi za metodu volby, která je dostupná 24 hodin denně, je minimálně invazivní a bezpečná. Vyloučení PE vede k omezení zbytečných hospitalizací s následnou antikoagulační terapií. Tento postup je finančně výhodný a zvyšuje bezpečnost pro nemocného. Jako metodu druhé volby doporučujeme scintigrafii plic, dle možnosti v kombinaci perfuzní s ventilační.

Poděkování: autoři děkují RNDr. Vladimíru Koskovi za zpracování statistických dat.

Literatura

1. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism, in Braunwald's heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. 7-th edition, Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2005;1789–1806.
2. Dunn KL, Wolf JP, Dorfman DM, Fitzpatrick P, Baker JL, Goldhaber SZ. Normal D-dimer levels in emergency department patients suspected of acute pulmonary embolism. J Am Coll Cardiol 2002;40:1475–478.
3. Ginsberg JS, Wells PS, Kearon C et al. Sensitivity and specificity of a rapid whole-blood assay for D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. Ann Int Med 1998;129:1006–1011.
4. Wells PS, Anderson DR, Rodger M et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department using a simple clinical model and D-dimer. Ann Intern Med 2001;135:98–107.
5. Oral I, Tesař J, Náplava R, Mistrík J. Falešně negativní spirální CT-angiografie plicnice u rozsáhlé plicní embolizace. Cor Vasa 2006;48(6):247–250.
6. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P et al. Utility of an integrated clinical, echocardiographic and venous ultrasonographic approach for triage of patients with suspected pulmonary embolism. Am J Cardiol 1998;82:1230–1235.
7. Leibowitz D. Role of echocardiography in the diagnosis and treatment of acute pulmonary thromboembolism. J Am Soc Echocardiogr 2001;14:921–926.
8. Steiner P, Lund GK, Debatin JF. Acute pulmonary embolism: value of transthoracic and transesophageal echocardiography in comparison with helical CT. Am J Roentgenol 1996;167:931–936.

9. McConnel MV, Solomon SD, Rayan ME, Come PC, Goldhaber SY, Lee RT. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. Am J Cardiol 1996;78:469–473.
10. Hayashino Y, Goto M, Noguchi Y, Fukui T. Ventilation-perfusion scanning and helical CT in suspected pulmonary embolism: Meta-analysis of diagnostic performance. Radiology 2005;234:740–748.
11. The PIOPED investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: Results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). JAMA 1990;263:2753–2759.
12. van Beek E Jr, Kuyper PMM, Schenk BE, Brandjes DPM, ten Cate JW, Büller HR. A normal perfusion lung scan in patients with clinically suspected pulmonary embolism: frequency and clinical validity. Chest 1995;108:170–173.
13. Hull RD, Rasko GE, Coates G, Panju AA. Clinical validity of a normal perfusion lung scan in patients with suspected pulmonary embolism. Chest 1990;97:23–26.
14. Kearon C. Diagnosis of pulmonary embolism. CMAJ 2003;168(2):183–194.
15. Remy-Jardin M, Remy J, Deschildre F et al. Diagnosis of pulmonary embolism with spiral CT: comparison with pulmonary angiography and scintigraphy. Radiology 1996;200:699–706.
16. Perrier A, Howarth N, Didier D et al. Performance of helical computed tomography in unselected outpatients with suspected pulmonary embolism. Ann Intern Med 2001;135:88–97.
17. Quiroz R, Kucher N, Zou KH et al. Clinical validity of a negative computed tomography scan in patients with suspected pulmonary embolism. JAMA 2005;293:2012–2017.
18. Hogg K, Brown G, Dubbing J et al. Diagnosis of pulmonary embolism with CT pulmonary angiography: a systematic review. Emerg Med J 2006;23:172–178.

FARMAKOTERAPIE AKUTNÍ PLICNÍ EMBOLIE

Karel Dvořák

Kardiologická a interní ordinace Ostrava

Léčebným cílem u PE je stabilizace cirkulace, zmenšení nebo rozpuštění embolu a zabránění rekurence PE. U masivní PE s oběhovou nestabilitou je indikováno systémové podání trombololytika. U submasivní PE s dysfunkcí pravé komory je při indikaci systémové trombolýzy nutné posoudit více faktorů. Rozhodnutí přinese posouzení klinického stavu, stupeň závažnosti echokardiografického nálezu (těžká dysfunkce PK, tromby v pravém srdci), pozitivita biomarkerů (troponin, BNP), EKG nález (čerstvá blokáda PRT, elevace STT úseku z pravého prekordia), CT obraz velkého nebo sedlovitého embolu, šokový index větší 1, těžká hypoxemie, vysoké skóre prognostického indexu a nepříznivý klinický průběh. V současné době je možno podat alteplasu nebo streptokinasu zásadně jen v krátkém 1–2 hod. trvajícím režimu bez heparinu. V případech, kdy není podána trombolýza, je prvním krokem léčby PE podání heparinu. Heparin se aplikuje jako bolus v dávce 80/kg i. v., a pak v kontinuální infuzi 18 j/kg/hod. a cíl je aPPT 60–80 s. Je nepřipustné zahajovat léčbu pouze warfarinem. Ukázalo se, že u nemasivní plicní embolie je nízkomolekulární heparin nejméně stejně účinný jako nefrakcionovaný heparin. Antikoagulační léčba warfarinem by měla trvat nejméně 6 měsíců a v případech idiopatické PE, rekurentní PE a známé trombofilie by mělo v léčbě pokračováno nejméně 12 měsíců eventuálně i celoživotně. Zkoušeny jsou nové antikoagulační prostředky. K širšímu klinickému použití je vhodný pentasacharid fondaxiparinus, který v dávce 7,5 mg s. c. je nejméně stejně účinný jako nefrakcionovaný heparin a v prevenci u velkých ortopedických operací v dávce 2,5 mg předčí používaný nízkomolekulární heparin. Perorální ximegalatran nevyžaduje laboratorní kontrolu antikoagulace, ale uvedení do praxe zatím brání hepatotoxicita se zvýšením jaterních testů v ojedinělých případech.

Klíčová slova: plicní embolie, trombolytická léčba, nefrakcionovaný heparin a nízkomolekulární heparin, trvání antikoagulace, fondaxiparinus.

PHARMACOTHERAPY OF ACUTE PULMONARY EMBOLISM

Circulatory stabilisation, embolus mass reduction or resolution and PE recurrence prevention are main goals in therapy for pulmonary embolism (PE). In case of massive PE thrombolysis is indicated. For decision whether to use thrombolytic therapy in submassive PE it is necessary to account a number of conditions: clinical status, echocardiography findings (serious right ventricle dysfunction, thrombus in right heart chambers), biomarkers elevation (troponin, BNP), ECG changes (new RBBB, ST elevation and or T wave inversion in leads V1-4), CT findings (of saddle or large proximal embolus), severe hypoxaemia, high prognostic index or unfavorable clinical course.

Alteplase (100 mg) or streptokinase (1.5 mil U without concomitant heparin) are the only thrombolytics, that can be administered as a continuous infusion in PE.

In nonmassive PE heparin is the first step therapy, it should be administered as 80 U/kg i. v. bolus followed by 80 U/kg per hour infusion. LMWH as initial treatment in nonmassive PE appears to be as effective and safe as dose adjusted unfractionated heparin. Warfarin is not recommended as the first step therapy. For patient with nonidiopathic PE six month duration of oral anticoagulation therapy is recommended. In idiopathic cases, recurrent PE or thrombophilic states one year or longer anticoagulation therapy should be maintained.

Further (new) anticoagulants was proved as effective. Synthetic pentasaccharide, anti Xa agent fondaparinux was accepted for broad clinical use.

Fondaparinux 7.5 mg s. c. per day for venous thromboembolism proved to be as safe and effective therapy as UFH. For thromboembolism prevention in major orthopedic surgery fondaparinux at a daily dose of 2.5 mg is even better than LMWH.

Ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor, administered in a fixed dose, does not require laboratory control of anticoagulant effect. Because of potential hepatotoxicity with sporadic hepatic enzymes elevation it is not used in common clinical praxis.

Key words: pulmonary embolism, thrombolytic therapy, unfractionated and LMWH, fondaparinux.

Interv Akut Kardiolog 2007; 6 (Suppl. B): B27–B31

Úvod

Léčebným cílem u plicní embolie (dále PE) je stabilizace oběhových parametrů, omezení rozsahu obstrukce plicního řečiště, a tím snížení cévní plicní resistance, zamezení aposice embolu a zabránění rekurenci PE. Léčebné postupy u plicní embolie zvláště v její akutní fázi nejsou podloženy velkými multicentrickými studiemi, jak je tomu v případě srdečního infarktu, hypertenze nebo srdečního selhání. Je to proto, že zvláště masivní, ale také i submasivní PE představuje vždy závažný stav a randomizace takových nemocných může znamenat vážné ohrožení těch, kteří nejsou zahrnuti do skupiny s obvyklým

léčebným postupem. Snad proto existuje u masivní PE pouze jediná randomizovaná a předčasně ukončená studie, kdy 4 nemocní léčení streptokinázou přežili a 4 léčení pouze heparinem zemřeli⁽¹⁾. Léčebné postupy u masivní a submasivní PE se opírají o empirii, retrospektivní registry (ICOPER, MAPPET), hemodynamické studie a v literatuře se může setkat s rozdílnými často protichůdnými názory^(2,3,4). V následujícím přehledném článku jsou probrány některé současné pohledy na farmakoterapii PE se zaměřením na problematiku hemodynamické a respirační podpory, trombolytickou léčbu, antikoagulační léčbu heparinem, perorální antikoagulační léčbu warfarinem a na některá nová

MUDr. Karel Dvořák, CSc.

Kardiologická a interní ordinace, Červeného kříže 4, 702 00 Moravská Ostrava

e-mail: dr.dvorak@quick.cz

antikoagulancia. Cílem je upozornit na některé nové a diskutované aspekty farmakoterapie PE.

Hemodynamická a respirační podpora

(u nemocných v kritickém stavu)^(5, 6)

1. Rychlé podání tekutin a eventuálně dextranu nepřináší jednoznačný efekt. Může být u hypotenzí nemocných příčinou zhoršení pravostranné srdeční nedostatečnosti. Provedené experimentální a klinické studie zaznamenaly však možné zvýšení srdečního indexu. Obecně se připouští podání menšího množství tekutin (do 500 ml).
2. Dobutamin a dopamin je indikován v případech sníženého srdečního výdeje, pokud není přítomna významná hypotenze.
3. U šokových nemocných je indikován noradrenalin.
4. Vasodilatační látky, které se používaly v léčbě PE v šedesátých letech minulého století s cílem snížit plicní resistence, nejsou indikovány, neboť mohou akcentovat současnou hypotenzi.
5. U převážné části nemocných s PE je přítomna hypoxemie a hypokapnie. Je indikováno podání kyslíku nasální sondou. Mechanickou ventilaci je třeba pečlivě vážit. Pozitivní intratracheální tlak může dále zhoršit návrat krve k pravému srdci, a tím zvýraznit pravostranné srdeční selhání.
6. Kardiopulmonální resuscitace u PE nemusí být vždy neúspěšná.

Trombolytická terapie

Indikace

Žilní trombus embolizující do plicnice může mít různé stáří, velikost, obsah fibrinu a destiček. Liší se tak od tepenného trombu obturujícího koronární tepnu, který je převážně složen z krevních destiček, je křehký a většinou čerstvě vzniklý. Naším cílem při časově omezeném podání trombololytika není tak, jak je tomu u srdečního infarktu, okamžitá a úplná resoluce trombu, ale hemodynamická stabilizace, kdy i nevelké zmenšení rozsahu trombu bývá provázeno významným hemodynamickým efektem se snížením plicní resistence a zvýšením srdečního výdeje^(7, 8).

Naopak reokluze po přerušení trombolytické terapie poměrně častá u koronárních příhod není významným problémem^(4, 7).

Je zatím všeobecný konsenzus, že trombolytická terapie je indikována v případě^(5, 6, 9):

1. masivní PE provázené kardiogenním šokem nebo projevy akutního pravostranného srdečního selhání event. synkopou.
2. větší PE u nemocných se sníženou kardiopulmonální rezervou
3. PE neustupující při léčbě heparinem
4. recidivující a narůstající PE
5. u nemocných s těžší hypoxemií při inhalaci kyslíku.

Podání trombololytika u hemodynamicky stabilních nemocných

Stále diskutovaná je otázka, zda trombolytická terapie je indikována u nemocných s dysfunkcí PK hemodynamicky stabilních (jsou však zatíženi dvojnásobnou mortalitou proti nemocným bez dysfunkce)^(7, 9, 10).

V r. 2002 publikoval Konstantines se spolupracovníky randomizovanou studii srovnávající alteplasu a heparin proti heparinu u 256 hemodynamicky stabilních nemocných s PE a dysfunkcí PK. Nebyl statisticky významný rozdíl v mortalitě, ale jen v kombinovaném endpointu – úmrtí + nutnost eskalace terapie (trombolýza, embolectomie, katecholaminová podpora) ve prospěch trombolyzovaných⁽¹¹⁾.

V r. 2004 Suzan Wan se spolupracovníky uveřejnila metaanalýzu srovnávající systémovou trombolýzu a heparin v léčbě PE⁽¹²⁾. Analyzovala 34 randomizovaných studií, z nichž bylo k hodnocení vybráno 11 studií (ostatní vyřaze-

Tabulka 1. Trombolytická terapie – metaanalýza randomizovaných studií⁽¹²⁾

700 citací – 34 randomizovaných studií – hodnoceno 11 studií (ostatní vyřazeny, nehumánní studie, nedostatky v randomizaci atd.)			
Opakovaná plicní embolie a úmrtí metaanalýza 11 studií			
	trombolýza	heparin	OR (95 % CI)
rec.embolie a úmrtí	25/374 (6,7 %)	36/374 (9,6 %)	0,67 (0,40–1,12)
úmrtí	16/374 (4,3 %)	22/374 (5,9 %)	0,70 (0,37–1,30)

Tabulka 2. Trombolytická terapie – metaanalýza randomizovaných studií⁽¹²⁾

Subanalýza 5 studií, kde byly zařazovány i nemocní s větší embolií, ale hemodynamicky stabilní.			
	trombolýza	heparin	OR (95 % CI)
rec. embolie a úmrtí	12/128 (9,4 %)	24/126 (19,0 %)	0,45 (0,22–0,92)
úmrtí	8/128 (6,2 %)	16/126 (12,7 %)	0,47 (0,20–1,10)

ny – nedostatky v randomizaci, nehumánní studie atd.). Žádná z těchto studií nezahrnovala nemocné s hemodynamickou instabilitou. Výsledky jsou uvedeny na tabulce 1. Nedošlo k signifikantnímu snížení kombinovaného endpointu (úmrtí a recidiva PE) nebo úmrtí mezi skupinou trombolyzovanou a léčenou heparinem. Při analýze 5 studií, kde byly zařazovány i nemocní s větší PE, ale hemodynamicky stabilní, bylo nalezeno snížení kombinovaného endpointu (úmrtí a recidiva PE) v trombolyzované skupině. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 2.

Jaké tedy doporučení pro nemocné s dysfunkcí a hemodynamicky stabilní?

Zatím nemáme jednotlivý průkazný marker, který by jednoznačně indikoval trombolytickou terapii s dysfunkcí pravé komory u hemodynamicky stabilních nemocných s PE. Ve shodě s doporučením Kuchera a Goldhabera je nutno strati-
fikovat riziko každého pacienta^(4, 10).

- klinický stav pacienta – přítomnost a stupeň pravostranného srdečního selhání, (distanze krčních žil, přítomnost pravostranného cvalového rytmu, trikuspidální regurgitační šelest)
- zvýšení biomarkerů (troponin a BNP ev proBNP) – významný prognostický ukazatel
- šokový index větší než 1 (tepová frekvence: systolickým tlakem) – je spojen s nepříznivým průběhem
- echokardiografický nález – důležitý pro posouzení stupně dysfunkce PK (zvláště významná je hypokineza pravé komory, plicní hypertenze a nález trombů v pravých srdečních oddílech a ev otevřené foramen ovale)
- EKG změny (významné EKG změny – elevace STT event. inverze T-vln ve V1–4 a čerstvě vzniklá blokáda PRT)
- CT vyšetření – zvýšené riziko je v případech, pokud je větší pravá komora než levá, nález sedlovité nebo velké centrální PE.
- výrazná hypoxemie – ukazuje na hemodynamickou a klinickou závažnost.
- stanovení Ženevského prognostického indexu (8 bodový systém, 2 body – nádorové onemocnění nebo hypotenze, 1 bod – srdeční selhání, 1 bod – žilní trombóza v anamnéze, 1 bod – arteriální hypoxemie, 1 bod – ultrazvukem prokázána žilní trombóza, 6 bodů – nepříznivá prognóza)⁽¹³⁾
- někdy až klinický průběh přinese rozhodnutí, zda podat trombolýzu.

Trombolytická terapie u masivní PE – studie ICOPER

V r. 2006 Kucher se spolupracovníky publikovali další analýzu vycházející z registru ICOPER, ve které hodnotili význam trombolytické terapie u nemocných s masivní plicní embolií (příjmový systolický tlak pod 90 mmHg)⁽¹⁴⁾.

Z 2454 nemocných zařazených v registru se masivní PE vyskytla u 104 nemocných, z nichž 73 nemocných (68 %) nemělo trombolýzu nebo jinou reperfu-
zní léčbu. Zajímavostí bylo, že jen u 62 % nemocných s masivní PE byla přítomna echokardiograficky průkazná hypokineza pravé komory.

Devadesátidenní úmrtnost u trombolyzovaných byla 46,3 % a u netrombolyzovaných 55,1 % (nesignifikantní rozdíl) a to ve skupině netrombolyzovaných bylo zahrnuto i 16 nemocných, u nichž byla diagnóza PE až pitevní nálezem.

Mezi závěry z této analýzy autoři uvádějí:

- registr neumožňoval posoudit, proč 2/3 nemocných s masivní PE nedostalo reperfuční terapii
- srovnání nemá průkaznost, protože jde o nerandomizovanou studii s poměrně malým počtem nemocných
- trombolýza asi nezachrání nemocné v pokročilém šoku, podobně jak selhala u infarktu myokardu provázeného kardiogenním šokem (často již multiorgánové poškození)
- nemocní s masivní PE by měli být transportováni do speciálního centra s možností chirurgické event. katérové embolektomie
- vynikající jsou výsledky chirurgické embolektomie (74–86 % přežívajících u masivní PE) a jsou i nová zařízení pro katérovou embolektomii s dobrými výsledky (Aspirex PE – schválený FDA).

Tyto závěry ukazují na možné další směřování vývoje léčby PE, ale zatím nezpochybnují indikaci trombolytické terapie u masivní plicní embolie.

Trombolytická terapie – schémata podání a výběr trombolytika

V posledních letech se zcela upustilo od dlouhodobého programu podání trombolytika (12–24 hod). Výsledky nebyly lepší a zvyšovala se neúměrně pravděpodobnost krvácivých komplikací. Navíc skutečnost, že vysoké procento zemřelých umírá v prvních hodinách po vzniku příhody, zdůrazňuje požadavek na vysoce efektivní a rychlý léčebný postup^(9, 15).

V úvahu přicházejí 4 trombolytika, u nichž jsou v léčbě PE klinické zkušenosti:

Alteplasa (rt-Pa) – jediné schválené trombolitikum FDA pro léčbu plicní embolie v USA

Dávkování: 100 mg rt-Pa ve dvouhodinové infuzi bez současného podání heparinu (4).

Cena: 47 143 Kč

Streptokináza

Dávkování: 1,5 mil. j. v 1 až 2 hod. trvající infuzi (v emergentní situaci možno podat 1,5 mil. j. během 20 minut).

Cena: 3 314 Kč

Tenectepláza

Dávkování: 0,5 mg/kg hmotnosti (1 000 m. j.) jako bolus i. v.

Cena: 10 000 j 57 453 Kč

Urokináza

3 mil. j. v dvouhodinové infuzi, při čemž 1 mil. jako bolus v průběhu prvních 10 minut.

Není u nás k dispozici.

Bylo provedeno několik menších studií srovnávajících jednotlivá trombolytika u PE:

UPET 1974 streptokináza – urokináza⁽¹⁶⁾

Goldhaber 1988 rt-Pa – urokináza⁽¹⁷⁾

Mayer 1992 rt-Pa – urokináza⁽¹⁸⁾

Goldhaber 1992 rt-Pa – urokináza⁽¹⁹⁾

Meneveau 1997 streptokináza – rt-Pa⁽²⁰⁾

Meneveau 1998 streptokináza – rt-Pa⁽²¹⁾

U žádné z těchto studií nebyl mezi jednotlivými trombolytiky zjištěn statisticky významný rozdíl v mortalitě, pouze Meneveau hemodynamicky koncipované studii našel rychlejší pokles plicní resistance v 1 hodině po podání alteplázy než po streptokináze. Tento rozdíl se již ve druhé hodině plně vyrovnal⁽²¹⁾.

Tabulka 3. Krvácení do mozku po systémové trombolýze

Srdeční infarkt – studie GISSI 2 ⁽²⁴⁾ , ISIS 3 ⁽²⁵⁾ a ASSENT 2 ⁽²⁶⁾			
	počet léčených	mozková krvácení	
streptokináza (GISSI 2, ISIS 3)	24 176	62	0,3 %
rt-PA (GISSI 2, ISIS 3)	24 118	133	0,6 %
tenectepláza (ASSENT 2)	8 461	80	0,94 %
plicní embolie registr ICOPER (2 454 pacientů) ⁽²⁾			
rt-PA	304	9	3,0 %

Tabulka 4. Nomogram podávání heparinu podle Raschke⁽²⁷⁾

Iniciální dávka	80 U/kg bolus, infuze 18 U/kg/h
aPTT méně 35 sec (méně 1,2 × norm.)	80 U/kg bolus, infuze zvýšení o 4 U/kg/h
aPTT 35–45 s (1,2 až 1,5 × norm.)	40 U/kg bolus, infuze zvýšení o 2 U/kg/h
aPTT 46–70 s (1,5 až 2,3 × norm.)	beze změn
aPTT 71–90 s (2,3 až 3,0 × norm.)	infuze snížení o 2 U/kg/h
aPTT více než 90 (3,0 × norm.)	stop infuze na 1 h, pak snížení o 3 U/kg/h
aPTT před zahájením, kontrola po 4–6 hodin, pak při změně po 6 hod., jinak co 12 hodin	

S podáním tenecteplasy u plicní embolie nebyla provedena dosud žádná studie a byla publikována jen kazuistická sdělení o podání u masivní PE⁽²²⁾.

Z uvedeného vyplývá, že v našich podmínkách je možno použít u plicní embolie jak streptokinázu, tak i alteplasu. U alteplasy můžeme očekávat rychlejší nástup účinku, avšak na druhé straně o něco vyšší výskyt nejzávažnější komplikace trombolytické terapie jako je mozkové krvácení.

Trombolytická terapie – riziko hemoragických komplikací

Po zavedení nových fibrin-specifických trombolytik, alteplasy, tenecteplasy, reteplasy, lanoteplasy i dalších do léčby srdečního infarktu a PE se očekávalo, že pokles hladiny fibrinogenu po podání trombolytika nebude tak významný, a tím se omezí vznik obávaných krvácivých komplikací zvláště mozkového krvácení. Opak byl však pravdou, počet mozkových krvácení mírně stoupl a mozkové krvácení představuje nadále závažný problém (tabulka 3).

Tento fenomén je vysvětlován tím, že fibrin-specifická trombolytika snázeji pronikají do trombu a mohou působit na hemostatické zátky (plug), které mohou být přítomny v důsledkem nevýznamného předchozího cévního poškození, a tak iniciovat krvácení⁽²³⁾.

Zvláště varovný byl výskyt mozkového krvácení ve studii ICOPER. Je možné, že se na vysokém výskytu podílí současně podávaný heparin a celkově těžší stav pacientů s PE než tomu bylo ve studiích s infarktem myokardu. Prof. Malý (Hradec Králové) naproti tomu nezaznamenal u 300 trombolýz pro PE žádné mozkové krvácení⁽⁹⁾.

Trombolytická terapie je zatím považována v případech masivní PE za život zachraňující léčebný postup. Je však doporučeno zcela striktně dodržovat absolutní kontraindikace, což je aktivní vnitřní krvácení nebo recentní spontánní mozkové krvácení⁽⁵⁾. Ostatní běžně uváděné kontraindikace jsou relativní a použití trombolytika v těchto případech závisí na pečlivém klinickém zhodnocení.

Je však možné, že s rozvojem chirurgické léčby budou i relativní kontraindikace více respektovány.

Antikoagulační léčba

Nefrakcionovaný heparin (UFH)

Podání heparinu je základem léčebného postupu u embolie ve všech případech, kdy není podána trombolytická terapie. Je nepřijatelné zahajovat léčbu PE pouze warfarinem.

Základem je intravenózní podání s úvodním bolusovým podáním 80j/kg s následnou infuzí 18j/kg/hod. Cílovou hodnotou je dosažení aPTT 60–80 s^(4, 9).

Nedoporučuje se dříve oblíbené bolusové intermitentní podávání, protože nezajišťuje dostatečnou úroveň antikoagulačního působení po celou dobu mezi úvodním a následujícím podáním.

Pokud není dosaženo žádoucí úrovně aPTT, doporučuje se postupovat podle nomogramu podávání heparinu podle Raschke⁽²⁷⁾ (tabulka 4).

Po proběhlé trombolýze je vhodné zahájit léčbu heparinem až aPTT poklesne pod 80 s⁽⁶⁾. Vyšetření aPTT je indikováno bezprostředně po ukončení trombolýzy a při vyšších hodnotách pak vždy po 4 hodinách.

Současně s podáním heparinu se zahajuje léčba warfarinem v úvodní dávce 5 mg denně při denních kontrolách Quickova testu^(4, 9). Heparin je možno přerušit za 5–7 dnů, pokud se hodnoty INR udržovaly ve dvou následujících dnech mezi 2,0–3,0.

Mezi nejzávažnější vedlejší účinky léčby heparinem lze počítat především krvácení, které se však vyskytuje v nižším procentu než po podání trombololytika.

Mezi závažné komplikace je považována heparinem indukovaná trombocytopenie⁽⁹⁾. Vyskytuje se ve dvou formách:

- HIT 1 ve 5–30 % případů 3. až 5. den. Nedochází k poklesu trombocytů pod 100 nebo méně než o 1/3 původní hodnoty. Jde o benigní komplikaci a obvykle k úpravě stačí přerušeni heparinové terapie.
 - HIT 2 v 0,4–2,0 % případů 5.–21. den. Počet trombocytů klesá pod 100 nebo o více než 50 % původní hodnoty. Jde o imunologicky indukovanou trombocytopenii a bývají časté arteriální a venosní trombózy, prognóza je závažná a další diagnostika a léčba vyžaduje spolupráci hematologa.
- Při dlouhodobém podávání heparinu se může vyskytnout osteoporóza.

Nízkomolekulární heparin

V r. 2004 byla provedená metaanalýza 12 randomizovaných prospektivních studií srovnávající nefrakcionovaný (dále UFH) a různé druhy nízkomolekulárního heparinu (dále LMWH) u nemasivní plicní embolie. Ve všech studiích šlo subkutánní podání LMWH ve srovnání s intravenózním podáním UFH⁽²⁸⁾. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 5.

Rozdíl mezi LMWH a UFH nebyl v žádném z uvedených ukazatelů statisticky významný. Byl zaznamenán pouze trend k nižší úmrtnosti po třech měsících u léčených LMWH a při analýzách se i kalkulovalo se i s možným protinádorovým působením LMWH, které však nebylo potvrzeno.

Závěry a možné výhody použití LMWH:

- u nemasivní embolie není rozdíl v efektivitě a mortalitě
- není rozdíl ve výskytu závažného krvácení
- aplikace je pohodlnější, není nutný vyškolený personál
- je méně alergických reakcí a nižší výskyt heparinem indukované trombocytopenie
- nejsou nutné laboratorní kontroly
- je zvažována možnost domácího léčení plicní embolie – nutno doložit dalšími studiemi
- je výhodný pro dlouhodobou antikoagulační terapii u nemocných s kontraindikací kumarinových preparátů.

Léčba warfarinem

Dávkování a kontrola léčby

Základní dávka warfarinu je 5 mg denně, u starších lidí je vhodné začít s dávkou nižší. Neprovádí se již saturace vyšší dávkou, jak bylo obvyklé v minulých letech.

Quickův test je potřeba kontrolovat denně až do dosažení hladin INR 2,0–3,0 dva po sobě následující dny. Pak postačí kontrola testu 2x týdně po dobu dvou

Tabulka 5. Výsledky metaanalýzy srovnávající LMWH a UFH⁽²⁸⁾

	LMWH	UFH
počet	1 023	928
VTE rekurentní 3 měs.	30 (3,0 %)	39 (4,4 %)
úmrtnost časná	14 (1,4 %)	11 (1,2 %)
úmrtnost 3 měs.	46 (4,7 %)	55 (6,1 %)
velká krvácení	14 (1,4 %)	21 (2,3 %)

Tabulka 6. MATISSE PE study⁽³³⁾

Zařazeno 2 213 nemocných s nemasivní PE – randomizovaná studie. Podáváno 7,5 mg fondaparinuxu nebo UNH v infuzi. Od 1. dne současně Warfarin.

	fondaparinux		UNH	
počet	1 103		1 110	
rekurentní PE	42	3,8 %	56	5,0 %
velké krvácení	14	1,3 %	12	1,1 %
úmrtnost (3 m.)	57	5,2 %	48	4,4 %

Tabulka 7. TRIVE III study⁽³⁶⁾

1 233 nemocných – po ukončení 6 měsíční podávání Warfarinu pro PE. Ximegalatran 24 mg 2x denně p. o. nebo placebo po dobu 18 měsíců – randomizovaná dvojité zaslepená studie.

	ximegalatran		placebo		
počet	612		611		
recid PE	17	2,8 %	71	12,6 %	p menší 0,001
úmrť	6	(PE 0)	7	(3x PE)	
krvácení	6	(úmrť 0)	5	(úmrť 0)	
jaterní enzymy (více než 3x norma)	37	6,0 %	6	1,0 %	p menší 0,001

týdnů, další měsíc kontrola 1x týdně a při dlouhodobé terapii obvykle stačí kontrolovat 1x měsíčně. Častější a monitorování hladin je indikováno, při změně adjuvantní terapie, antibiotické léčbě, nestandardní dietě s větším množstvím zeleniny, infekci a stresu. Racionální dosažená hladina má být 2,0–3,0 INR. Nebyl zjištěn již další profit s vyšších hladin, jen zvýšení výskytu krvácivých komplikací zvláště u starších lidí. V případě zvýšení hladiny na 3,0–5,0 INR se doporučuje vynechat 1 dávku nebo snížit udržovací dávku. Při hladinách 5,0–9,0 vynechat 1 až 2 dávky, upravit dávkování a zvážit event. aplikaci K vitamínu 1–2,5 mg, pokud je zvýšené riziko krvácení. Při elevaci INR nad 9,0 vynechat warfarin, podat K vitamín per os 3–5 mg a monitorovat INR. Pokud nedojde k úpravě hladin do 24 až 48 hodin, pak opakovat podání K vitamínu. V případě krvácení je indikováno vynechání warfarinu, K vitamín v pomalé infuzi v dávce 10 mg, podání čerstvé plasmu, protrombinového koncentrátu a krevní náhrady^(5, 29).

Trvání antikoagulační terapie warfarinem a kontrola léčby

Ukazuje se, že doba podávání antikoagulační terapie warfarinem by neměla být kratší než 6 měsíců, ať jde o případ se známým rizikovým faktorem (trauma, chirurgický zákrok) nebo idiopatickou tromboembolií. Při idiopatické trombóze a embolii, u recidivujících embolií, trombofilii by léčba měla být delší než rok event. i celoživotní^(4, 6, 9, 30).

I hladina INR mezi 1,5 a 2,0 INR snižuje incidenci recidivy trombembolie proti placebo u idiopatické PE po 6 měsících konvenční terapie warfarinem s tím, že nižší úroveň antikoagulace umožňuje méně časté kontroly. Zatím bude potřeba dalšího ověření, aby mohl být tento postup obecně doporučen^(31, 32).

Kontrola léčby warfarinem má nejstálější hladinu při provádění selfmonitoringu pacientem s frekvencí 1x týdně. Je patrně nejlepším způsobem jak

zajistit trvalou a optimální hladinu INR. Bohužel pro finanční náročnost není tento postup u nás rozšířen. Dobré výsledky jsou dosahovány, pokud je kontrola léčby prováděna v antikoagulačních centrech, kde spolupracuje lékař, farmakolog a sestra a je napojeno velké množství pacientů⁽⁴⁾. U nás je běžnou praxí, že antikoagulační léčbu vede ošetřující lékař. Obecně platí, že čím větší zkušenost, větší množství sledovaných pacientů, tím lepší jsou výsledky a méně závažných komplikací. Antikoagulační léčba warfarinem má dnes kromě PE i řadu dalších indikací u kardiologických a cévních onemocnění a pacientů přibývá. Léčba by měla být vedena v ambulancích, kde je soustředěno více warfarinizovaných nemocných, tedy spíše u kardiologů nebo internistů než u praktických lékařů.

Nová antikoagulancia

Pentasaccharides – selektivní inhibitory faktoru Xa – fondaparinux

Byla ukončeny dvě velké randomizované studie Matisse DVT u 2205 pacientů s hlubokou žilní trombózou, ve které byl srovnáván fondaparinux v dávce 7,5 mg s.c. s LMWH enoxaparinem a studie Matisse PE u 2213 nemocných s nemasivní PE, kde se srovnával účinek fondaparinuxu s UNF. V žádné ze

studií nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v rekurenci PE, tříměsíční mortalitě ani ve výskytu závažných krvácení^(33, 34). Výsledky studie Matisse PE jsou uvedeny v tabulce 6. Fondaparinux se ukázal dále vysoce účinný v prevenci tromboembolických příhod při velkých orthopedických operacích na DK, kdy byl v dávce 2,5 mg s.c. denně signifikantně účinnější než enoxaparin. Nevýhodou stejně jako u LMWH je nutnost injekčního podání⁽³⁵⁾. Preventivní podání u ortopedických operací bylo povoleno FDA.

Ximegalatran – orální přímý inhibitor trombinu

Výhodou ximegalatranu je perorální podání. Podává se v dávce 2×24 mg a za podstatnou je považována skutečnost, že antikoagulační účinnost je standardní a že není nutná laboratorní kontrola, jak je tomu warfarinu. V prevenci recidivy PE byla provedena studie TRIVE u 1233 nemocných⁽³⁶⁾. Byl podáván ximegalatran nebo placebo po dobu 18 měsíců po ukončení 6 měsíční warfarinizace u nemocných PE. U nemocných v placebové skupině byl signifikantně vyšší výskyt recidivující tromboembolie. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 7. Ve skupině léčených ximegalatranem by zaznamenan u části nemocných přechodný vzestup jaterních enzymů. To bude patrně jeden z důvodů, proč zatím nebylo povoleno klinické použití, přes všechny nadějné výsledky podání ximegalatranu i v jiných indikacích než tromboembolie.

Literatura

- Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, de Lourdes Garcia M, et al. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis* 1995; 2: 227–229.
- Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M, for ICOPER. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) *Lancet* 1999; 353: 1386–1389.
- Konstantinides S, Geubel A, Olschewski M, et al. Association between thrombolytic treatment and prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism. Results of a multicenter registry. *Circulation* 1997; 96: 882–886.
- Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute Pulmonary Embolism: Part II. Risk, Stratification, Treatment, and Prevention. *Circulation* 2003; 108: 2834.
- Torbicki A, van Beer EJR, Charbonnier B, et al. Task Force Report: Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301–1336.
- Riedel M. Plicní embolie. In: Aschermann M, Widimský P, Veselka J, Linhart A, Krupička J, Petrášek J. *Kardiologie*. Galen 2004: 947–1009.
- Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein LK, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993; 341: 507–511.
- Dalla-Volta S, Palla A, Santolucandro A et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italia multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 520–526.
- Malý J, Widimský J. Léčba plicní embolie. In: Widimský J, Malý J a kolektiv. *Akutní plicní embolie a žilní trombóza*. Patogeneze, diagnostika, léčba a prevence. 2. vydání. Triton 2005: 179–234.
- Kucher N, Uder CM, Dörnhöfer T, et al. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2003; 24: 366–376.
- Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002; 347: 1143–1150.
- Wan S, Quinlan DJ, Angeli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism. A meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation*. 2004; 110: 744–749.
- Wicki J, Perrier A, Perneger TV, et al. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost*. 2000; 84: 548–552.
- Kucher N, Rossi E, Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation*. 2006; 113: 577–582.
- Bassand H. Přednáška na IX. výročním kongresu České kardiologické společnosti. Brno 2001.
- Urokinase-streptokinase embolism trial. Phase 2 results. A cooperative study. *JAMA*. 1974; 229: 1606–1613.
- Goldhaber SZ, Kessler CM, Hitt JA, et al. Randomised controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of pulmonary embolism. *Lancet*. 1988; 2: 293–298.
- Mayer G, Sors H, Charbonnier B, et al. Effects of intravenous urokinase versus alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism: a European multicenter double-blind trial. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 20: 239–245.
- Goldhaber SZ, Kessler CM, Hitt JA, et al. Recombinant tissue plasminogen activator versus a novel dosing regimen of urokinase in acute pulmonary embolism: a randomized controlled multicenter trial. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 20: 24–30.

- Meneveau N, Schiele F, Vuilleminot A, et al. Streptokinase vs alteplase in massive pulmonary embolism. A randomized trial assessing right heart haemodynamics and pulmonary vascular obstruction. *Eur Heart J*. 1997; 18: 1141–1148.
- Meneveau N, Achille F, Metz D, et al. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute pulmonary embolism: Immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 31: 1057–1063.
- Mezer C, Richter C, Rogalla P, et al. Tenecteplase for the treatment of massive and submassive pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2004; 18: 47–50.
- Perler B. Thrombolytic therapies: The current state of affairs. *J Endovasc Ther*. 2005; 12: 224–232.
- The International Study Group. In-hospital mortality and clinical course of 20891 patients with suspected acute myocardial infarction randomized between alteplase and streptokinase with and without heparin. *Lancet*. 1990; 336: 71–76.
- The ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) collaborative group. ISIS-3: a randomized comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41 229 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet*. 1992; 339: 753–770.
- Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double blind randomized trial. *Lancet*. 1999; 354: 716–722.
- Raschke RA, Reilly BM, Guidry JM, et al. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a standard care nomogram a randomized trial. *Ann Intern Med*. 1993; 119: 874–879.
- Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-Molecular-Weight Heparin Compared with Intravenous Unfractionated Heparin for Treatment of Pulmonary Embolism. *Ann Intern Med* 2004; 140: 175–184.
- The use of oral anticoagulants (warfarin) in older people. American Geriatrics Society Guideline Abstracted from Chest. Guidelines abstracted by Jacobs LG. *Am J Geriatr Cardiol*. 2003; 12: 153–160.
- Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999; 340: 901–907.
- Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2003; 349: 631–639.
- Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1425–1434.
- The Matisse Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 1695–1702.
- Buller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004; 140: 967–973.
- Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs. enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a metaanalysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1833–1840.
- Schulman S, Wahlander K, Ljunstrom T, Clason SB, Eriksson H. Secondary prevention of venous thromboembolism with oral direct inhibitor ximegalatran. *N Engl J Med* 2003; 349: 55.

INTERVENČNÍ LÉČBA MASIVNÍ PLICNÍ EMBOLIE

Miloslav Roček

Základna radiodiagnostiky a intervenční radiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Účel studie: Seznámit se s novější možností léčby masivní plicní embolie (PE), kterou je endovaskulární mechanická trombektomie (EMT) sraženiny katétre s či bez následné trombolýzy.

Metodika: Mechanická fragmentace a rozptýlení sraženiny do periferního řečiště vede ke zvýšení krevního toku a zlepšení plicní hemodynamiky. Byla vyvinuta různorodá mechanická zařízení za účelem rozrušení, fragmentace a aspirace cévních sraženin. Hlavními indikacemi k EMT léčbě jsou: masivní PE při absolutní kontraindikaci systémové trombolýzy a neúspěšná systémová trombolytická léčba, kdy nedošlo ke zlepšení stavu pacienta.

Výsledky: Úspěšnost kombinace katérové fragmentace a trombolýzy je vysoká a pohybuje se mezi 80–90 %. Úspěšnost samotné EMT je nižší, počet komplikací je zde však nízký.

Závěr: Počty pacientů v jednotlivých souborech jsou relativně malé, přesto katérová léčba bez podání trombolýzy zaujímá již rutinní místo v léčbě masivní PE.

Klíčová slova: plicní embolie, mechanická fragmentace, trombektomie, trombolýza, rt-PA.

ENDOVASCULAR TREATMENT OF MASSIVE PULMONARY EMBOLISM

Purpose: To report a newer option for the treatment of massive pulmonary embolism

Method: Mechanical fragmentation and dispersion of the blood clot into the distal branches increases blood flow and allows hemodynamic normalization of the pulmonary circulation. Various mechanical thrombectomy devices were designed to clear the clot with use of mechanical dissolution, fragmentation, and aspiration. The main indications for EMT are massive pulmonary embolism in patients with contraindications to thrombolysis and patients with unsuccessful systemic thrombolysis without clinical improvement.

Results: Clinical success rate, especially when combined with thrombolysis ranges between 80–90 %. The success rate of EMT alone decreased, the number of complications appears to be quite low.

Conclusion: Despite relatively small groups of patients treated by EMT, this technique has a routine place in the treatment of massive pulmonary embolism.

Key words: pulmonary embolism, mechanical fragmentation, thrombectomy, thrombolysis, rt-PA.

Interv Akut Kardiolog 2007; 6 (Suppl. B): B32–B33

Úvod

Akutní masivní plicní embolie (PE) představuje závažné postižení vedoucí často k úmrtí, které v prvních hodinách po příhodě postihuje přibližně 11 % nemocných⁽¹⁾. Důležitou prevencí úmrtí je rychlé obnovení krevního toku v plicích⁽²⁾. Novější možností léčby masivní PE je endovaskulární mechanická trombektomie (EMT) sraženiny katétre s či bez následné trombolýzy.

Metodika

EMT může být zahájena okamžitě na základě potvrzení diagnózy při angiografii^(2,3). Představuje další možnost léčby pacientů s masivní PE, zvláště pak těch s kontraindikací trombolýzy⁽⁴⁾. Umožňuje rychlou rekanalizaci centrálního plicního řečiště, a tak může dojít ke klinickému zlepšení prakticky okamžitě po EMT⁽²⁾. Objem centrálně uloženého trombu je relativně velký v poměru k velikosti hlavních plicních tepen, ale malý k celkovému objemu menších větví. Mechanická fragmentace a rozptýlení sraženiny do periferního řečiště vede ke zvýšení krevního toku a zlepšení plicní hemodynamiky⁽⁵⁾ (obrázek 1). Byla vyvinuta různorodá mechanická zařízení za účelem rozrušení, fragmentace a aspirace cévních sraženin.

Rozrušení centrálního embolu s rychlou úpravou hemodynamiky může být dosaženo pouhým diagnostickým víceúčelovým či pigtail katétre⁽⁵⁾. Jestliže

neuspějeme, lze docílit mechanické fragmentace angioplastickým balónkovým katétre. Pojem transvenózní katérová plicní embolektomie byl poprvé použit Greenfieldem v roce 1969. Tato technika sací embolektomie byla dále modifikována použitím dlouhých koaxiálních katétrů 6 F a 14 F zaváděných skrz 16 F pouzdro. V současnosti používáme k aspiraci tenkostěnné katétrů (6 až 8 F). Aspirace v této formě je většinou doplňkem jiných EMT metod nebo je přímo součástí činnosti speciálních mechanických zařízení⁽⁶⁾. Tyto způsoby mechanické trombektomie nevyžadují větší výdaje za materiál a kladou na lékaře stejné nároky jako pravostranná katetrizace. Vyšší materiálové náklady a požadavky na erudovanost provádějícího lékaře vyžaduje použití speciálního rotačního pigtail katétru^(7,8).

Mechanická trombektomická zařízení můžeme rozdělit do dvou hlavních skupin (Sharafuddin 1997, Reekers 1998). První skupinu tvoří rotační zařízení, která macerují trombus pomocí vytvořeného hydrodynamického recirkulačního víru nebo vlastní fragmentací daným zařízením bez vzniku významného víru (např. Amplatzův trombektomický katétr, Bard; Arrow-Trerotolův perkutánní trombolytický košíček, Arrow). Druhou skupinu představují hydraulická recirkulační zařízení, která využívají Venturiho efektu (modifikované vodní pumpy). Vzniklé fragmenty sraženiny jsou pak pasivně odstraněny druhým lumen katétru (např. Hydrolyzer,

doc. MUDr. Miloslav Roček, CSc.

Základna radiodiagnostiky a intervenční radiologie, IKEM, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4
e-mail: rocek.m@seznam.cz

Obrázek 1. Schéma mechanické fragmentace uzávěru hlavní větve plicnice. Mechanická fragmentace a rozptýlení sraženiny do periferního řečiště vede ke zvýšení krevního toku a zlepšení plicní hemodynamiky. Ne všechny větve v periférii jsou po fragmentaci uzavřené



Cordis; Oasis, Boston Scientific). V případě, že trombolýza není absolutně kontraindikována, je možno spojit EMT s lokální aplikací trombololytika. Po zlepšení průtoku v plicích pomocí trombektomie následuje rychlejší lýza zbylých sraženin trombololytikem, která vede k rychlejší úpravě hemodynamiky. Pro kombinaci EMT s lokální trombolýzou jsou používána různá schémata. Při podání trombololytika po trombektomii lze užít dávkování rt-PA jako u lokální trombolýzy. Po bolusu 10 mg aplikovat 20 mg rt-PA za hodinu po dobu dvou hodin nebo podat následně 10 mg rt-PA za hodinu po dobu 4 hodin⁽⁹⁾. Někteří autoři podávají trombololytikum do sraženiny též před provedením EMT a to bolus 20 mg rt-PA a po EMT 80 mg po dobu 2 hodin⁽⁹⁾. Případně lze spojit EMT se systémovou trombolýzou, kdy po určené diagnózy masivní PE se podá 100 mg rt-PA intravenózně⁽¹⁰⁾.

Hlavními indikacemi k EMT léčbě jsou:

- masivní PE při absolutní kontraindikaci systémové trombolýzy
- neúspěšná systémová trombololytická léčba, kdy nedošlo ke zlepšení stavu pacienta
- hemodynamicky nestabilní pacient s podezřením na masivní PE (po potvrzení diagnózy následuje bezprostředně lokální terapie).

Výsledky

Úspěšnost kombinace katéetrové fragmentace a trombolýzy je vysoká a pohybuje se mezi 80–90 %. V jedné z posledních publikovaných prací s větším

počtem pacientů s masivní PE, všichni byli hemodynamicky nestabilní, byla technická úspěšnost 100 %. Klinická úspěšnost činila 94,9 %. Práce zahrnovala celkem 59 pacientů, tři pacienti zemřeli⁽¹⁰⁾. Úspěšnost samotné EMT je nižší⁽¹¹⁾.

Počet komplikací spojených s EMT je nízký a většinou souvisí s provedením následné trombolýzy (krvácení z místa vpichu). Použití speciálních mechanických zařízení může být spojeno s poškozením cévní stěny nebo její perforací, mikro- nebo makroembolizací, retrombózou, hemolýzou a krevní ztrátou. Hemolýza je spojena s činností mnoha mechanických zařízení^(4,13). Při EMT u pacientů může dojít k hemoptýze⁽⁴⁾, což je ale relativně běžný nález u pacientů s masivní PE. Příčinou intrabronchiálního krvácení může být reperfuze po trombektomii⁽¹⁴⁾.

Diskuze

Na spojení mechanické trombektomie s následnou trombolýzou však panuje nejednotný názor⁽⁴⁾. Jestliže je mechanická trombektomie spojena s následnou trombolýzou, může být celková dávka trombololytika nižší a tím je i kratší čas infuze⁽²⁾, tím se snižuje i možnost krvácivých komplikací. Oproti tomu jsou publikovány práce s lokální aplikací bolusové dávky trombololytika do místa uzávěru již před EMT a po následném provedení mechanické trombektomie se aplikuje zbytek běžné systémové dávky trombololytika též lokálně⁽¹⁰⁾. Jiní autoři podávají systémovou dávku trombololytika před provedením EMT intravenózně⁽¹²⁾. Důvodem je zkrácení doby mezi provedením diagnózy a EMT. U pacientů léčených s pravostranným srdečním selháním i malé hemodynamické zlepšení může být život zachraňující a prodlužuje nezbytně nutnou dobu pro další rekanalizaci pomocí trombolýzy. Zvětšení povrchu vzniklých fragmentů může vést k akceleraci účinnosti podaného trombololytika nebo spontánní lytické aktivity⁽¹⁵⁾. Někteří pacienti však zemřou navzdory úspěšné rekanalizaci. Významné místo zaujímá kombinace EMT a lokální trombolýzy při léčbě pacientů s již dříve diagnostikovanou plicní hypertenzí^(15,16,17). Při selhání všech uvedených postupů může být efektivním řešením u pacientů v kritickém stavu zavedení stentu.

Endovaskulární katéetrová léčba představuje značně různorodou skupinu technik a mechanických zařízení. Počty pacientů v jednotlivých souborech jsou relativně malé, přesto katéetrová léčba bez podání trombololytika zaujímá již rutinní místo v léčbě masivní PE. Nezbytně nutné jsou randomizované a srovnávací studie jednotlivých zařízení zahrnující větší počet pacientů.

Literatura

1. Malloy PC. Diagnosis and treatment of pulmonary embolism. In: Trerotola SO, Savader SJ, Durham JD, eds. *Venous Interventions*. Fairfax: SCVIR, 1995:252–275.
2. Fava M, Loyola S, Flores P, Huete I. Mechanical fragmentation and pharmacologic thrombolysis in massive pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol* 1997;8:261–266.
3. Fava M, Loyola S, Huete I. Massive pulmonary embolism: Treatment with the Hydrolyser thrombectomy catheter. *J Vasc Interv Radiol* 2000;11:1159–1164.
4. Uflacker R, Strange Ch, Vujic I. Massive pulmonary embolism: preliminary results of treatment with the Amplatz thrombectomy device. *J Vasc Interv Radiol* 1996;7:519–528.
5. Brady AJB, Crake T, Oakley CM. Percutaneous catheter fragmentation and distal dispersion of proximal pulmonary embolus. *Lancet* 1991;338:1186–1189.
6. Sharafuddin MJA, Hicks ME. Current status of percutaneous mechanical thrombectomy. Part II. Devices and mechanisms of action. *J Vasc Interv Radiol* 1998;9:15–31.
7. Schmitz-Rode T, Günther RW. New device for percutaneous fragmentation of pulmonary emboli. *Radiology* 1991;180:135–137.
8. Schmitz-Rode T, Janssens U, Schild HH, Basche S, Hanrath P, Günther RW. Fragmentation of massive pulmonary embolism using a pigtail rotation catheter. *Chest* 1998;114:1427–1436.
9. Fava M. Fulminant pulmonary embolism: percutaneous mechanical thrombectomy during cardiopulmonary resuscitation. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14 (Suppl):S115 (abstrakt).

10. De Gregorio MA, Gimeno MJ, Mainar A et al. Mechanical and enzymatic thrombolysis for massive pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13:163–169.
11. Uflacker R. Interventional therapy for pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:147–164.
12. Reekers JA, Baarslag HJ, Koolen MGJ, Delden OV, Beek EDR. Mechanical thrombectomy for early treatment of massive pulmonary embolism. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2003;26:246–250.
13. Sharafuddin MJA, Hicks ME. Current status of percutaneous mechanical thrombectomy. Part I. General principles. *J Vasc Interv Radiol* 1997;8:911–921.
14. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975;17:257–270.
15. Schmitz-Rode T, Janssens U, Duda SH, Eley CM, Günther RW. Massive pulmonary embolism: percutaneous emergency treatment by pigtail rotation catheter. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:375–380.
16. The urokinase pulmonary embolism trial: a national cooperative study. *Circulation* 1973;47(suppl):II1–II108.
17. Verstraete M, Miller GAH, Bounameaux H et al. Intravenous and intrapulmonary recombinant tissue-type plasminogen activator in the treatment of acute massive pulmonary embolism. *Circulation* 1988;77:353–360.

CHRONICKÁ TROMBOEMBOLICKÁ PLICNÍ HYPERTENZE

Pavel Jansa¹, Jaroslav Lindner², Eckhard Mayer³, Tomáš Paleček¹, Samuel Heller¹, Jiří Křivánek⁴, David Ambrož¹, Michael Aschermann¹, Jan Tošovský², Aleš Linhart¹

¹Centrum pro plicní hypertenzi, II. interní klinika kardiologie a angiologie VFN a 1. LF UK, Praha

²II. chirurgická klinika kardiovaskulární chirurgie VFN a 1. LF UK, Praha

³Klinik für Herz-, Torax- und Gefäßchirurgie, Johannes Gutenberg Universität Mainz, Německo

⁴Radiodiagnostická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH) je důsledkem postupné obstrukce plicních cév intraluminálně organizovanými tromby a remodelace plicních arterií v perfundovaných oblastech. Důsledkem je nárůst tlaků v plicnici, plicní cévní rezistence a pravostranné srdeční selhání. Dříve se odhadovalo, že k rozvoji CTEPH dojde asi u 0,1–0,5 % pacientů, kteří přežijí akutní plicní embolii. Některé práce však ukazují až na 10× častější výskyt. Cílem diagnostiky CTEPH je především vyloučit nebo potvrdit přítomnost plicní hypertenze jako příčinu obtíží nemocného, stanovit tíži plicní hypertenze a určit její etiologii. Pokud se jedná o CTEPH, je nezbytné určit rovněž lokalizaci postižení plicního cévního řečiště. Základní metodou v diagnostickém algoritmu představuje echokardiografie s dopplerovským vyšetřením, plicní scintigrafie a pravostranná srdeční katetrizace. K lokalizaci postižení jednotlivých větví plicnice slouží výpočetní tomografie a magnetická rezonance s podáním kontrastní látky a zejména plicní angiografie, která stále zůstává zlatým standardem. Léčbou volby u CTEPH je endarterektomie plicnice u pacientů s chirurgicky dosažitelnou trombotickou obstrukcí. V dobře indikovaných případech vede úspěšná operace až k normalizaci tlaků v plicnici. U pacientů, kteří nejsou kandidáty chirurgické léčby, může alternativu představovat farmakoterapie (prostacyklin, bosentan, sildenafil), balónková angioplastika nebo transplantace plic. Rozsáhlejší zkušenosti však scházejí. Program endarterektomie plicnice byl v České republice zaveden v roce 2004 v Kardiocentru Všeobecné fakultní nemocnice. Od září 2004 do září 2006 bylo provedeno 34 endarterektomií. Nezbytným předpokladem úspěchu je úzká multidisciplinární spolupráce a zkušenosti s komplexní diagnostikou a léčbou plicní hypertenze.

Klíčová slova: chronická tromboembolická plicní hypertenze, endarterektomie plicnice, farmakoterapie, balónková angioplastika, transplantace plic.

CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a result of progressive obstruction of pulmonary artery by intraluminal thrombi and vascular remodeling in the perfused regions. The consequence is pulmonary hypertension, increased pulmonary vascular resistance and right heart failure. Originally, it was estimated that 0,1–0,5% of patients who survive an episode of acute pulmonary hypertension develop CTEPH. Some authors show that CTEPH develops in up to 4% of survivors of acute pulmonary embolism. The goal of diagnostic examinations is to prove or exclude pulmonary hypertension, assessment its etiology and the level of severity. In patients with CTEPH the localization of the thrombotic obstruction of pulmonary artery branches is essential. The key diagnostic tool is doppler echocardiography, ventilation-perfusion scintigraphy and right heart catheterization. Computed tomography and contrast-enhanced MRI are useful for the localization of thromboembolic lesions, but pulmonary angiography continues to be the gold standard. Pulmonary endarterectomy (PEA) is treatment of choice in CTEPH patients with surgically accessible obstruction of the pulmonary artery. In carefully indicated patients PEA nearly normalizes haemodynamics. In patients with CTEPH who are not candidates for surgery, pharmacotherapy (prostacyclin, bosentan, sildenafil), percutaneous balloon atrial septostomy or lung transplantation may present alternative forms of treatment. More experience is needed, however. PEA programme was launched at the Cardiocentre of the General Teaching Hospital in Prague in 2004. Between September 2004 and September 2006, 34 patients with CTEPH were operated on. Multidisciplinary cooperation and experience in a complex diagnosis and treatment of pulmonary hypertension is necessary for success in this programme.

Key words: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, pulmonary endarterectomy, pharmacotherapy, balloon atrial septostomy, lung transplantation.

Interv Akut Kardiolog 2007; 6 (Suppl. B): B34–B38

MUDr. Pavel Jansa

Centrum pro plicní hypertenzi, II. interní klinika VFN a 1. LF UK, U nemocnice 2, 128 02 Praha 2
e-mail: jansapavel@yahoo.com

Úvod

Chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH) patří k nejčastějším příčinám těžké chronické prekapilární hypertenze (tabulka 1). Pro onemocnění je charakteristický nález intraluminálně organizovaných trombů, stenóz a uzávěrů jednotlivých větví plicnice. Důsledkem je nárůst tlaků v plicnici, plicní arteriální rezistence (PAR) a pravostranné srdeční selhání. V poslední době se ukazuje, že pouze mechanistické vysvětlení vzniku CTEPH jako následek oblitterace větví plicnice organizovanými tromby nepostačuje. Často totiž výše tlaku v plicnici neodpovídá rozsahu postižení zjišťovanému angiograficky. Proto také diagnostika a léčba CTEPH vyžaduje interdisciplinární přístup ve specializovaném centru, které disponuje nejen chirurgickou léčbou CTEPH, ale má rovněž zkušenosti s farmakoterapií chronické plicní hypertenze.

Epidemiologie

Incidence CTEPH není známa. Jednou z příčin je jistě vztah CTEPH k akutní plicní embolii, jejíž výskyt v populaci rovněž přesně neznáme. Proti tradovaným odhadům, že k rozvoji CTEPH dojde u 0,1–0,5 % nemocných, kteří přežijí epizodu akutní plicní embolie, se ukazuje, že výskyt CTEPH bude pravděpodobně vyšší⁽¹⁾.

V prospektivní studii zahrnující 223 pacientů s akutní plicní embolií byla kumulativní incidence CTEPH 3,1 % v prvním roce a 3,8 % v druhém roce po akutní plicní embolii⁽²⁾. V dalších letech se již nezvyšovala. S vyšším rizikem vzniku CTEPH se pojila opakovaná plicní embolie, větší rozsah poruchy pefuze plicních cév a mladší věk v době akutní plicní embolie. Vyšší výskyt CTEPH však může být zčásti způsoben již přítomnou CTEPH v okamžiku manifestace tzv. první epizody akutní plicní embolie. Jiná prospektivní studie s 259 nemocnými po akutní symptomatické plicní embolii prokázala po nejméně tříletém sledování výskyt CTEPH u 0,8 % pacientů⁽³⁾.

Přesnější stanovení incidence CTEPH navíc ztěžuje skutečnost, že více než polovina pacientů s CTEPH má němou anamnézu symptomatické akutní plicní embolie.

Patofyziologie

V oblasti patofyziologie CTEPH panuje stále mnoho nejasností. Je nade vše pochybnost, že CTEPH souvisí s akutní plicní embolií. Vznik CTEPH však nelze vysvětlit pouze oblitterací plicních cév organizovanými nerekanalizovanými tromby.

U více jak 90 % nemocných po akutní plicní embolii dochází již během prvních 30 dní od příhody k prakticky kompletní lýze embolizovaných trombů a k normalizaci hemodynamiky bez ohledu na antikoagulační léčbu. U řady nemocných s dokumentovanou první příhodou akutní plicní embolie se může ve skutečnosti jednat o recidivu dříve asymptomatické plicní embolie.

Opětovaná plicní embolie sama o sobě vznik CTEPH nevysvětlí. Epizody dušnosti u nemocných s CTEPH jsou často mylně považovány za recidivy plicní embolie. To je však většinou v rozporu se stacionárním nálezem na perfúzním plicním scintigramu⁽⁴⁾. Navíc recidivy významnější plicní embolie, které by samy vedly ke vzniku těžké plicní hypertenze, mají natolik špatnou prognózu, že nemohou být běžnou příčinou CTEPH.

Spekulace o „miliární“ plicní embolii jako příčině CTEPH rovněž zcela neobstojí. Svědčí proti ní například desetiletí bezpečně používaná perfúzní scintigrafie plic, při níž dochází k embolizaci až 5 % plicního cévního řečiště značenými partikulemi albuminu o průměru 8–50 µm, aniž by byl dokumentován vznik chronické plicní hypertenze⁽⁵⁾.

Otázkou zůstává tedy samotný vztah tromboembolické nemoci a CTEPH. Akutní plicní embolie hraje nepochybně významnou roli v obou případech, ve skutečnosti se však může jednat o samostatné klinické jednotky⁽⁶⁾. Tuto hypotézu podporuje rozdílný výskyt rizikových faktorů. Známé laboratorní rizikové faktory tromboembolické nemoci většinou u CTEPH nenacházíme. U 10–20 % pacientů

Tabulka 1. Benátská klasifikace chronické plicní hypertenze

1	Plicní arteriální hypertenze
1.1	Idiopatická
1.2	Familiární
1.3	V souvislosti se systémovými onemocněními, vrozenými levo-pravými zkraty (velké, malé, korigovatelné, nekorigovatelné), portální hypertenzí, HIV infekcí, abúzem drog a toxických látek (anorektika, amfetamin, metamfetamin, L-tryptofan, kokain, některá chemoterapeutika), glykogenózou I. typu, Gaucherovou chorobou, hemoglobinopatiemi, myeloproliferativními onemocněními, onemocněními štítné žlázy, hereditární hemoragickou teleangiectazií (Rendu-Osler-Weber)
1.4	Při postižení plicních venul a/nebo plicních kapilár (plicní venookluzivní nemoc, plicní kapilární hemangiomatóza)
1.5	Perzistující plicní hypertenze novorozenců
2	Plicní hypertenze při postižení levého srdce
2.1	Onemocnění myokardu levého srdce
2.2	Onemocnění chlopní levého srdce
3	Plicní hypertenze při plicních onemocněních a/nebo při hypoxémii
3.1	Chronická obstrukční plicní nemoc
3.2	Intersticiální plicní procesy
3.3	Obstrukční spánková apnoe
3.4	Chronická alveolární hypoventilace u zdravých plic (poruchy regulace dýchání, poruchy neuromuskulární)
3.5	Chronická výšková hypoxie
3.6	Vývojové abnormality (alveolokapilární dysplázie)
4	Plicní hypertenze při chronické trombotické a/nebo embolické nemoci
4.1	Tromboembolická obstrukce proximálních plicních tepen
4.2	Tromboembolická obstrukce distálních plicních tepen
4.3	Netrombotická plicní embolie (tumor, tuk, paraziti, cizí těleso)
5	Plicní hypertenze z jiných příčin
5.1	Sarkoidóza
5.2	Histiocytóza X
5.3	Fibrotizující mediinitida
5.4	Lymfadenopatie a tumory
5.5	Lymfangioleiomyomatóza

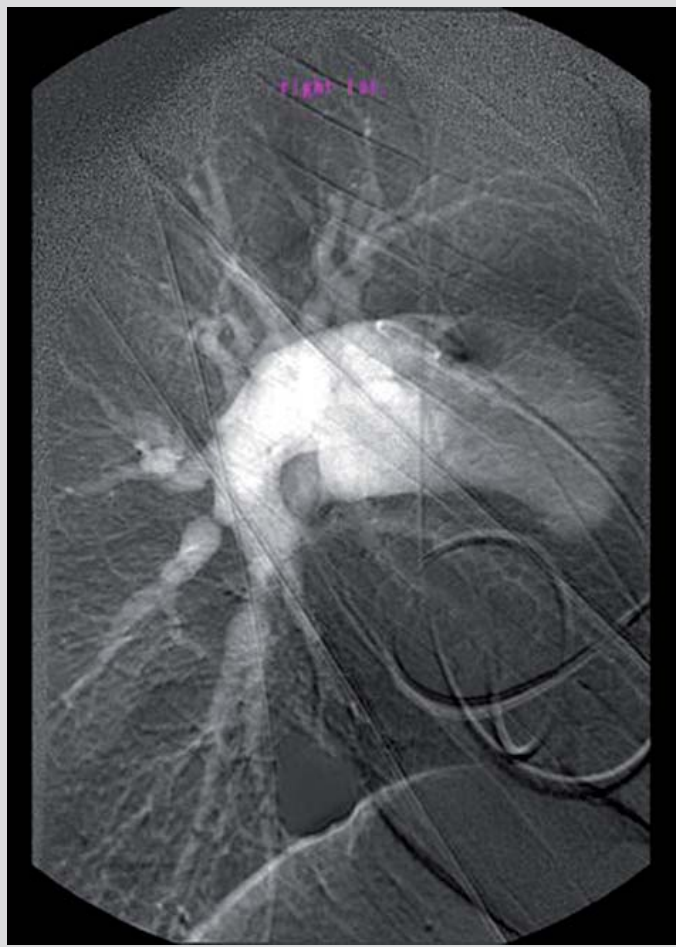
s CTEPH nacházíme pozitivní antikardiolipinové protilátky a vyšší hladinu faktoru VIII podobně jako u jiných forem chronické plicní hypertenze. S vyšším rizikem vzniku CTEPH se pojí chronické zánětlivé procesy, myeloproliferativní syndrom, splenektomie a přítomnost ventrikuloatriálních spojek při léčbě hydrocefalu. Pro tromboembolickou nemoc jsou charakteristické rekurence i při antikoagulační léčbě, zatímco CTEPH progreduje bez dokumentovatelných recidiv plicní embolie. Rovněž jen velmi zřídka pozorujeme recidivu plicní embolie po chirurgické léčbě CTEPH. Tromboembolická nemoc a CTEPH se také liší věkovou distribucí. CTEPH postihuje poněkud mladší jedince.

Podíl „non-embolického“ mechanismu v patofyziologii CTEPH je tedy nezbytný. Akutní plicní embolie hraje zřejmě úlohu spouštěče kaskády dějů zahrnující remodelaci plicních cév a sekundární trombózy in situ, které mohou ústít v rozvoj CTEPH. Je velmi pravděpodobné, že podobně jako u plicní arteriální hypertenze (PAH) existuje genetická dispozice pro vznik CTEPH, kterou zatím neznáme. Také ostatní molekulární mechanismy podílející se na rozvoji CTEPH jsou pravděpodobně velmi podobné jako u ostatních typů těžké chronické plicní hypertenze. Tyto úvahy otevírají možnost podobného terapeutického přístupu u PAH a některých nemocných s CTEPH.

Klinický obraz a prognóza

Pouze asi třetina pacientů s CTEPH má anamnézu příhody akutní plicní embolie, na kterou navazují po bezpříznakovém období trvajícím měsíce až roky

Obrázek 1. Angiogram nemocné s CTEPH (pravá bočná projekce)



vlastní příznaky CTEPH. V ostatních případech v anamnéze známky akutní plicní embolie chybí a v popředí symptomatologie je až progredující námahová dušnost, únavnost, ztráta funkční zdatnosti, presynkopy, synkopy a bolesti na hrudi, které jsou identické jako u jiných forem těžké chronické plicní hypertenze⁽⁷⁾.

Při fyzikálním vyšetření souvisí manifestace jednotlivých nálezů s pokročilostí onemocnění. Často bývá akcentace druhé srdeční ozvy nad plicnicí, přítomnost čtvrté ozvy a cvalového rytmu. Třetí ozva bývá přítomna v pokročilých stádiích onemocnění. Může být slyšitelný šelest trikuspidální a pulmonální regurgitace. U většiny nemocných je zvýšená náplň krčních žil a hmatná systolická pulzace v prekordiu a v epigastriu při hypertrofii pravé komory. Známkou pokročilého onemocnění je přítomnost periferních otoků a cyanóza. V literatuře bývá jako relativně patognomonický, leč zřídka nalézáný příznak CTEPH uváděn šelest nad plicemi, zejména nad dolními laloky, jako důsledek turbulentního proudění v oblastech s částečnou okluzí plicních cév.

Prognóza neléčené symptomatické CTEPH je velmi závažná. Výše plicní hypertenze je klíčový indikátor prognózy bez ohledu na počet epizod plicní embolie, lokalizaci obstrukce a věk. Pravděpodobnost dvouletého přežití u pacientů se středním tlakem v plicnici nad 50 mmHg je méně než 20 %⁽⁸⁾.

Diagnostika

Cílem prováděných vyšetření je průkaz nebo vyloučení plicní hypertenze u pacienta s podezřelými symptomy, stanovení její závažnosti a pečlivé odlišení jiných typů chronické prekapilární plicní hypertenze. Nezbytnost mimořádně precizní diferenciální diagnostiky je zřejmá ze zásadně odlišného a specifického terapeutického přístupu k nemocnému s CTEPH.

Laboratorní nálezy nejsou pro CTEPH specifické.

Sonografické známky proběhlé hluboké žilní trombózy dolních končetin nalézáme jen u 35–45 % nemocných⁽⁹⁾.

Echokardiografie s dopplerovským vyšetřením je klíčovou neinvazivní vyšetřovací metodou. Vedle odhadu tenze v plicnici umožňuje odlišit rovněž jiné příčiny plicní hypertenze, zejména zkratové vady a postižení chlopenního aparátu a myokardu levého srdce. K odhalení rizika rozvoje CTEPH by měli být echokardiograficky vyšetřeni všichni pacienti asi 6 týdnů po epizodě akutní plicní embolie.

Ventilační a perfuzní scintigrafie má nadále důležité místo v diagnostice CTEPH. Normální nález diagnózu CTEPH prakticky vylučuje. Nález vícečetných oboustranných perfuzních defektů může vedle CTEPH souviset rovněž s angiosarkomem plicnice, plicní venookluzivní nemocí, vaskulitidou plicních cév nebo fibrotizující medistinitidou. Právě nehomogenní poruchy perfuze a unilaterální nálezy jsou suspektní z jiné příčiny než CTEPH⁽¹⁰⁾.

Při CT angiografii (CTA) nalézáme u nemocných s CTEPH excentricky lokalizované tromby v plicních tepnách, subpleurální denzity a mozaikovitou strukturu plicního parenchymu, dilatované oddíly pravého srdce a centrální kmeny plicnice. Absence centrálně lokalizovaných trombů diagnózu CTEPH nevylučuje a může svědčit pro periferní formu onemocnění.

Role magnetické rezonance v diagnostice CTEPH je dána omezenou dostupností vyšetření. V pochybnostech je důležitá k odlišení tumorózní etiologie postižení plicních cév.

K diferenciální diagnostice CTEPH slouží nález dilatovaných broncho-pulmonálních kolaterál, které lze prokázat angiograficky nebo pomocí CTA. Nejedná se však o nález zcela patognomonický, neboť významnou kolaterální bronchiální cirkulaci nalézáme také u některých chronických plicních onemocnění nebo u některých vrozených srdečních vad.

Konvenční angiografie plicnice zůstává nadále zásadním vyšetřením k definitivnímu stanovení diagnózy CTEPH a k rozhodnutí o způsobu léčby (obrázek 1). Provádí se současně s pravostrannou srdeční katetrizací. Ke zvýšení bezpečnosti angiografie se doporučuje užití neionického kontrastu, invazivní hemodynamické monitorování a inhalace kyslíku během vyšetření⁽¹¹⁾. Angiografie se provádí v řadě projekcí vlevo a vpravo. Invazivní vyšetření má být zásadně prováděno na pracovišti specializovaném na péči o pacienty s plicní hypertenzí, nejlépe přímo v centru, které se zabývá chirurgickou léčbou CTEPH.

Nadále postrádáme spolehlivou diagnostickou metodu k odlišení podílu centrální trombotické obstrukce plicních cév odstranitelné chirurgicky a periferní remodelace plicních arteriol, která je chirurgicky neovlivnitelná. Existují práce, které se pokoušejí obstrukci lokalizovat na základě analýzy křivky v zaklínění plicních kapilár⁽¹²⁾. Metoda však vyžaduje evaluaci.

Léčba

Pokud zjišťujeme při akutní plicní embolii systolický tlak v plicnici vyšší než 50 mmHg, velmi pravděpodobně se již jedná o CTEPH. Je indikována chronická antikoagulační léčba s cílovým INR 2,5 až 3. Často pak dochází ke zlepšení hemodynamiky a funkční zdatnosti. Asymptomatické nebo oligosymptomatické nemocné s přetrvávající lehkou plicní hypertenzí a normální funkcí pravé komory je vhodné pravidelně echokardiograficky monitorovat. Pokud po tříměsíční antikoagulační léčbě přetrvává významnější plicní hypertenze, je nezbytné definitivní vyšetření s otázkou vhodné léčebné strategie.

Při úvahách o kauzální léčbě CTEPH je zcela zásadní průkaz lokalizace obstrukce plicního cévního řečiště. Arbitrálně lze z hlediska lokalizace obstrukce CTEPH klasifikovat na typ I (centrální tromby), typ II (tromby v segmentárních větvích), typ III (tromby v subsegmentárních větvích), typ IV (periferní postižení a tromby vznikající in situ při PAH)⁽¹³⁾. Typ postižení I a II představují indikaci k chirurgické léčbě (endarterektomie plicnice-PEA), typ postižení III je indikací hraniční. U postižení typu IV je endarterektomie kontraindikována.

PEA představuje potenciálně kurativní metodu pro pacienty s CTEPH, především při postižení centrálních větví plicnice. Principem operace není embolektomie, ale endarterektomie, tedy odstranění organizovaného fibrotizovaného trombu s částí cévní stěny plicnice. Výkon se provádí ze sternotomie v mimořádném oběhu a v hluboké hypotermii. Pro úspěch operace je nezbytná vizualizace distálních větví plicnice. Ta je v případě CTEPH komplikována výrazným kolaterálním přítokem z bronchiálních tepen. Proto se vlastní endarterektomie, která trvá 20–30 minut vpravo a 20–30 minut vlevo, provádí v kompletní cirkulační zástavě. Jako ochrana mozku slouží především hypotermie.

První úspěšnou PEA (dříve označovanou jako trombendarterektomie) provedl v roce 1958 Snyder se spolupracovníky⁽¹⁴⁾. Léta 1958–1976 se považují za pionýrské období metody. V literatuře je referováno celkem o 18 operacích s vysokou mortalitou 22 %. Větší rozvoj doznala PEA v letech 1976–1984, kdy bylo provedeno zhruba 80–90 výkonů, mortalita se však rovněž blížila 22 %. Za moderní období PEA se označuje posledních 20 let, kdy bylo provedeno více jak 3000 operací a mortalitu se podařilo redukovat na 5–11 %. Nejvyšší počet výkonů s nejnižší mortalitou připadá na pracoviště v San Diegu (prof. Jamieson), v Evropě v Paříži (prof. Dartevelle) a v německém Mainzu (prof. Mayer).

Klíčová kritéria pro výběr pacientů k operaci představuje funkční zdatnost, tíže plicní hypertenze a chirurgická dostupnost trombotické obstrukce. Indikováni jsou symptomatictí nemocní, kteří mají PAR vyšší jak 500–800 dyn.s.cm⁻⁵. Chirurgická dostupnost obstrukce závisí na zkušenosti operačního týmu, technicky lze dosáhnout až úrovně subsegmentárních větví plicnice. Vzhledem k tomu, že při déle trvajícím onemocnění dochází k cévní remodelaci na úrovni plicních arteriol, není moudré s indikací chirurgické intervence vyčkávat. Úspěšná operace vede v důsledku signifikantního poklesu plicní cévní rezistence ke zlepšení funkční zdatnosti, zvýšení srdečního výdeje, zlepšení funkce pravé komory a ke zmenšení nebo i vymizení sekundární trikuspidální regurgitace. Perioperační mortalita významně závisí na vstupní PAR. Při hodnotách pod 900 dyn.s.cm⁻⁵ je mortalita v renomovaných centrech do 4 %, při hodnotách 900–1 200 dyn.s.cm⁻⁵ se mortalita pohybuje kolem 10 %, při vyšších hodnotách PAR nad 1 200 dyn.s.cm⁻⁵ stoupá perioperační mortalita ke 20 %⁽¹⁰⁾.

K nejzávažnějším pooperačním komplikacím patří perzistující plicní hypertenze (při neadekvátní endarterektomii nebo nediagnostikovaném významném periferním postižení) a reperfuzní edém v endarterektomovaných oblastech plic. Pooperační mortalita narůstá, pokud nedojde po výkonu k poklesu PAR o více jak 50 % vstupních hodnot.

Antikoagulaci heparinem jako prevenci reokluze je nutno zahájit 4–8 hodin po operaci, od 8–14 dne se pokračuje v perorální antikoagulaci warfarinem. Dlouhodobá antikoagulační léčba po operaci je všeobecně akceptovaným standardem, některá pracoviště rovněž implantují kavální filtr⁽¹⁵⁾. Pětileté přežívání po PEA se pohybuje mezi 75 % až 80 %.

Balónková angioplastika větví plicnice u pacientů, kteří nejsou kandidáty PEA, může vést při sekvenční dilataci lalokových větví ke zlepšení funkční zdatnosti a ke zlepšení některých hemodynamických parametrů. Efekt však není pochopitelně tak významný jako po chirurgické intervenci⁽¹⁶⁾.

V posledních letech se u CTEPH studuje účinek některých farmak užívajících úspěšně ke specifické léčbě PAH (prostanoidy, antagonisté receptorů pro endothelin, inhibitory fosfodiesterázy 5)⁽¹⁷⁾. Specifická farmakoterapie může být u CTEPH indikována v několika případech: pokud je kontraindikována PEA pro postižení především periferie plicních cév nebo pro přítomnost komorbidit významně zvyšujících riziko výkonu, dále jako terapeutický most k operaci k ovlivnění nepříznivých hemodynamických parametrů před PEA (střední tlak v plicnici nad 50 mmHg, srdeční index pod 2 l.min.m⁻² a PAR nad 1 000 dyn.s.cm⁻⁵) a konečně u významné reziduální plicní hypertenze po PEA (vyskytuje se u 10–15 % nemocných). Data z randomizovaných klinických studií jsou omezená a větší

Tabulka 2. Výsledky endarterektomií plicnice v Kardiocentru Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

počet nemocných	34
muži/ženy	22/12
věk nemocných (roky)	52,5 ± 12,6
NYHA III/IV	28/6
PAMP před PEA/24 h po PEA (mmHg)	54 ± 9/22 ± 7
CI před PEA/24 h po PEA (l/min/m ²)	1,9 ± 0,47/2,96 ± 0,42
PAR před PEA/24 h po PEA (dynes.s.cm ⁻⁵)	970 ± 302/150 ± 86
časná mortalita	3 (8,8 %)
PAMP – střední tlak v plicnici, PEA – endarterektomie plicnice, CI – srdeční index, PAR – plicní arteriální rezistence	

Obrázek 2. Endarterium odstraněné u nemocné s CTEPH při PEA



nu údajů máme zatím jen z malých pilotních studií. V současné době probíhá multicentrická randomizovaná klinická studie BENEFIT (Bosentan Effects in Inoperable Forms of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension) studující účinek bosentanu, duálního antagonisty receptorů pro endothelin, u nemocných s periferní formou CTEPH. Jako slibná se podobně jako u PAH ukazuje kombinanční léčba (např. bosentan nebo sildenafil v kombinaci s prostanoidy).

Transplantace plic může představovat určitou alternativu pro část nemocných nevhodných k PEA. Obecným problémem je nedostatek dárců. Výkon je u CTEPH komplikován navíc vysokým rizikem krvácivých komplikací vzhledem k významné kolaterální cirkulaci z interkostálních a bronchiálních tepen. Dlouhodobé přežívání po transplantaci je podstatně horší než po PEA.

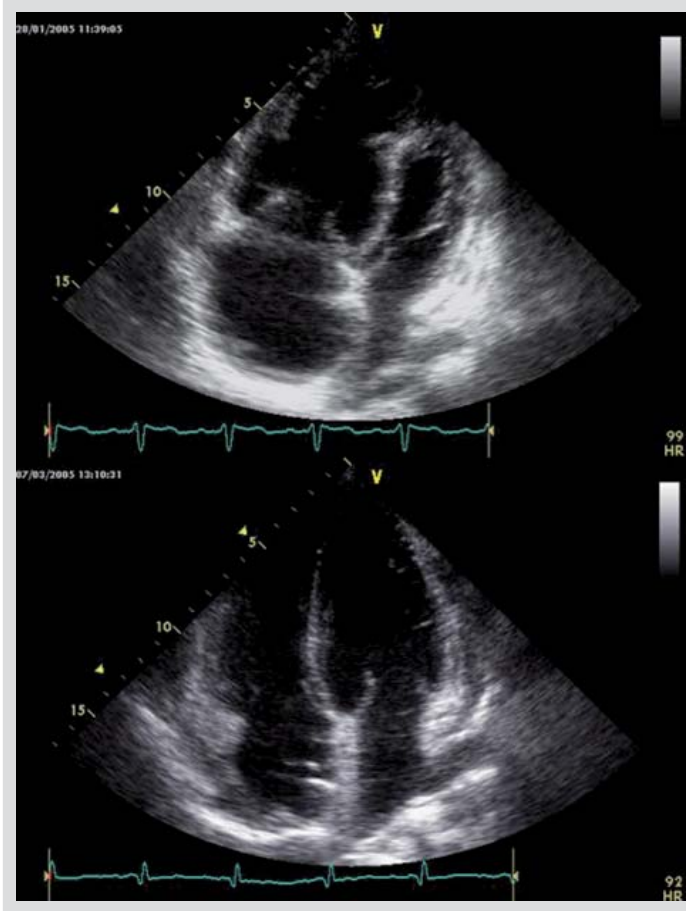
Situace v České republice

Komplexní péče o nemocné s CTEPH je v ČR soustředěna do Kardiocentra Všeobecné fakultní nemocnice (VFN) v Praze. Diagnóza CTEPH byla v Centru pro plicní hypertenzi na II. interní klinice VFN do září 2006 stanovena u 88 pacientů.

Projekt PEA vznikl a je rozvíjen ve spolupráci II. chirurgické kliniky kardiiovaskulární chirurgie VFN a Centra pro plicní hypertenzi na II. interní klinice VFN s prof. Mayerem z Mainzu (SRN). První dvě operace byly provedeny v září 2004⁽¹⁸⁾. Do září 2006 bylo operováno celkem 34 nemocných (22 mužů a 12 žen, průměrný věk 52,5 roku) včetně dvou prvních pacientů ze Slovenska. Všichni pacienti byli v klinickém stádiu NYHA III a IV. Průměrná délka cirkulační zástavy byla 42 minut, průměrná délka operace 7,5 hodiny. Z hlediska lokalizace trombotické obstrukce se nejčastěji jednalo o typ CTEPH II a III (obrázek 2). Časná mortalita operovaného souboru byla 8,8 %.

Po operaci dochází prakticky k normalizaci hemodynamických parametrů (tabulka 2). Při echokardiografickém sledování je patrná rychlá normalizace velikosti pravostranných oddílů a postupná regrese hypertrofie pravé komory

Obrázek 3. Výrazná dilatace pravostranných srdečních oddílů při echokardiografickém vyšetření u nemocné s těžkou CTEPH (nahore) a prakticky normalizace nálezu 2 týdnů po úspěšné PEA (dole)



a úprava její systolické funkce (obrázek 3). Rovněž se významně zlepšuje funkční zdatnost hodnocená testem šestiminutovou chůzí (obrázek 4). Výsledky jsou zcela srovnatelné s nejlepšími zahraničními pracovišti.

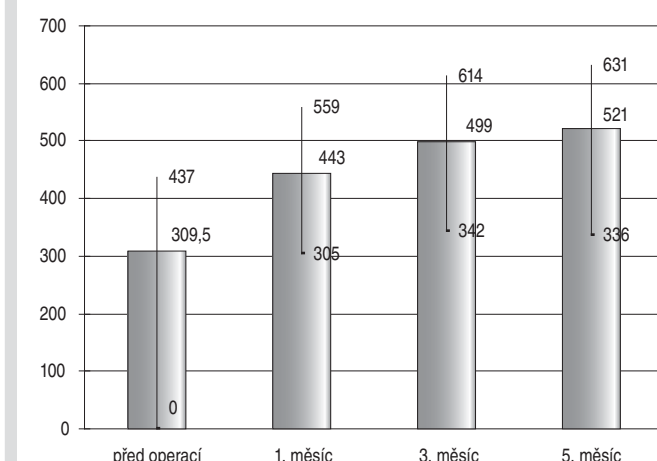
Nemocní kontraindikovaní k chirurgickému výkonu nebo pacienti s reziduální plicní hypertenzí po PEA jsou indikováni ke specifické farmakoterapii.

V České republice lze očekávat až desítky vhodných kandidátů k PEA ročně. Do centra je vhodné referovat pacienty s podezřením na CTEPH nebo s již prokázanou CTEPH co nejdříve a nevyčkávat progresu symptomů, neboť u pokročilého onemocnění může být úspěch chirurgické intervence limitován.

Literatura

1. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345: 1465–1472.
2. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257–2264.
3. Becattini C, Agnelli G, Pesavento G et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest* 2006; 130: 172–175.
4. Davidson PH, Armitage GH, McIlveen DJS et al. Chronic cor pulmonale due to silent pulmonary embolism. *Lancet* 1956; 2: 224–226.
5. Neumann RD, Sostman HD, Gottschalk A. Current status of ventilation-perfusion imaging. *Semin Nucl Med* 1980; X: 198–237.
6. Eggermayer P, Peacock AJ. Is pulmonary embolism a common cause of chronic pulmonary hypertension? Limitations of the embolic hypothesis. *Eur Respir J* 2000; 15: 440–448.
7. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 113: 2011–2020.
8. Riedel M, Stanek V, Widimsky J et al. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982; 81: 151–158.
9. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N et al. Pulmonary thromboendarterectomy. Experience and results in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1457–1464.

Obrázek 4. Vzdálenost při testu šestiminutovou chůzí (m) u nemocných po PEA provedeném v Kardiocentru Všeobecné fakultní nemocnici v Praze



Závěr

CTEPH je jednou z důležitých příčin těžké plicní hypertenze, která má bez léčby velmi nepříznivou prognózu. Od ostatních klinických jednotek manifestujících se syndromem plicní hypertenze ji odlišuje jeden zásadní fenomén: ač přetrvává mnoho nejasností o epidemiologii a patofyziologii, významnou část nemocných lze zcela vyléčit pomocí chirurgické intervence. Diagnostika je značně složitá, vyžaduje zkušenost a v celém rozsahu má být prováděna jen na pracovišti, které se věnuje problematice plicní hypertenze včetně CTEPH a její chirurgické léčbě. Zásadním způsobem, jak lze diagnostiku zlepšit, je zvyšování povědomí o CTEPH a možnostech a dostupnosti její léčby mezi lékařskou veřejností. Včasné vyslovení podezření a odeslání pacienta do specializovaného centra vede k rychlému stanovení diagnózy. Echokardiografické vyšetření všech nemocných po akutní plicní embolii může selektovat skupinu nemocných se zvýšeným rizikem vzniku CTEPH. Určení optimální léčebné strategie staví stále především na klinické zkušenosti a vyžaduje úzkou interdisciplinární spolupráci mezi kardiologem, kardiochirurgem, anesteziologem a radiologem.

Program endarterektomie plicnice byl v České republice zaveden v roce 2004 v Kardiocentru Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, kde se rovněž soustřeďuje péče o nemocné s plicní arteriální hypertenzí v ČR. Z evropských zkušeností plyne, že jedno centrum provádějící endarterektomie plicnice s dobrými výsledky na 10 milionů obyvatel bohatě dostačuje. Tříštění programu na více pracovišť by postrádalo racionálně a v důsledku by nebylo ku prospěchu nemocným.

10. Darteville P, Fadel E, Mussot S et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23: 637–648.
11. Pitton MB, Duber C, Mayer E et al. Hemodynamic effects of nonionic contrast bolus injection and oxygen inhalation during pulmonary angiography in patients with chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1996; 94: 2485–2491.
12. Kim NHS, Fesler P, Channick RN et al. Preoperative partitioning of pulmonary vascular resistance correlates with early outcome after thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2004; 109: 18–22.
13. Thistlethwaite PA, Mo A, Madami MM et al. Operative classification of thromboembolic disease determines outcome after pulmonary endarterectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 1203–1211.
14. Snyder WH, Kent DC, Baesch BF et al. Successful endarterectomy of chronically occluded pulmonary artery; clinical report and physiologic. *J Thorac Surg* 1964; 45: 482.
15. Klepetko W, Mayer E, Sandoval J et al. Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 73S–80S.
16. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 103: 10–13.
17. Bresser P, Pepke-Zaba J, Jais X et al. Medical therapies for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 594–600.
18. Lindner J, Jansa P, Kunstýř J et al. Naše první zkušenosti s plicní endarterektomií pro chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí. *Cor Vasa* 2004; 46(11): 552–555.