

Akutní plicní embolie v okresní nemocnici

MUDr. Viktor Talafa¹, MUDr. Dalibor Pastucha, Ph.D.², MUDr. Ivo Pavlas³

¹Jednotka intenzivní péče interního oddělení, Nemocnice ve Frýdku Místku

²Klinika rehabilitačního a tělovýchovného lékařství FN Olomouc

³Interní oddělení a kardiologická ambulance, Nemocnice ve Frýdku Místku

Tromboembolická nemoc (TEN) je poměrně často se vyskytující onemocnění, zejména u starších a pacientů s maligním onemocněním, imobilitou, trombofilními stavy a řadou interkurentních onemocnění. Incidence se pohybuje v rozmezí 0,8–2 případy na 1000 obyvatel a rok. V naší práci jsme hodnotili incidenci plicní embolie (PE), rizikové faktory, hemodynamickou závažnost a následně i způsob zvolené léčby a její účinnost u pacientů hospitalizovaných v okresní nemocnici se spádovou oblastí 150 000 obyvatel. Soubor konsekutivních pacientů tvořilo 657 nemocných přijatých na interní oddělení ve Frýdku-Místku s diagnózou plicní embolie v období od 1/2000 do 12/2006.

Klíčová slova: akutní plicní embolie, incidence, závažnost, léčba, trombolytická léčba.

Acute pulmonary embolism in district hospital

Venous thromboembolism is a relatively common disease especially with elderly and high risk patients such as those with cancer, immobilized due to injury or carriers of thrombophilic gene mutations. The incidence is 0.8 to 2 in 1000 patients/year. In our review we analyzed the incidence of pulmonary embolism, risk factors, hemodynamic severity, treatment strategy and its efficacy with patients hospitalized for acute pulmonary embolism in a district hospital. We analyzed the data of a group of 657 in-patients, who were admitted to the Department of Internal Medicine in Frýdek-Místek Hospital for pulmonary embolism in the period between January 2000 and December 2006.

Key words: acute pulmonary embolism, incidence, severity, treatment, intravenous thrombolysis.

Interní Med. 2010; 12(12): 602–605

Úvod

Akutní PE vzniká nejčastěji v důsledku náhlé tromboembolické obstrukce části plicního cévního řečiště. Ojedinele může být i důsledkem jiných příčin (embolie tuková, embolie vzduchem, embolie plodovou vodou). Plicní TEN zahrnuje všechny stavy, při kterých dochází k obstrukci plicních tepen trombem. Tento trombus se vytvoří v žilním systému nebo v pravém srdci, pak se uvolní a embolizuje do plicnice. Trombotická PE tedy není izolované hrudní onemocnění, nýbrž komplikace žilní trombózy v různé lokalizaci. Hluboká žilní trombóza (HŽT) a plicní embolie jsou součástí jednoho procesu, žilní tromboembolické nemoci (TEN). Vzhledem k tomu, že HŽT předchází PE, jsou faktory predisponující k těmto dvěma onemocněním tytéž a odpovídají Virchowově triádě – žilní stáze, poranění žilní stěny a zvýšené srážlivosti krve. Rizikové faktory jsou vrozené a získané (1, 2).

Mezi vrozené rizikové faktory patří: hyperkoagulační stav z důsledků nedostatku antitrombinu III, deficitu proteinu C, proteinu S; bodová mutace v genu pro koagulační faktor V (Leidenská mutace), MTHFR, mutace genu kódujícího protrombin a dále velmi vzácné geneticky podmíněné příčiny trombofilie – dysfibrinogenemie a homozygotní homocystinurie.

Mezi získané rizikové faktory patří: žilní stáza při venózní insuficienci, imobilitě a městnavém srdečním selhání, žilní obstrukce z jakékoli příčiny, zranění, především dolních končetin a pánve, chirurgické výkony obecně. Dále jsou to zhoubné nádory, které predisponují k TEN zvýšenou prokoagulační aktivitou nádorových buněk a průvodními stavy (imobilizace, infekce, stáza při invazi nádoru do žil, operace, chemoterapie, katetry). Dalším významným rizikovým faktorem jsou estrogeny ve farmakologických dávkách a těhotenství, u něhož se kombinují hormonální změny se žilní stázou, častým rizikem je obezita spojená s omezenou pohyblivostí. Rizikovou skupinou jsou pacienti hospitalizovaní z důvodu jakýchkoliv akutních onemocnění na jednotkách intenzivní péče (3).

Z klinických forem PE rozlišujeme akutní masivní PE, akutní submasivní PE, akutní malou PE, plicní infarkt a chronickou tromboembolickou plicní nemoc/hypertenzi. **Akutní masivní plicní embolie** se vyznačuje hemodynamickou nestabilitou s hypotenzí. Může být provázena synkopou a může vést až k rozvoji šoku. Má závažnou prognózu a mortalita je i přes léčbu 20–50 %. Může vést k náhlé smrti při náhlé masivní obstrukci plicního cévního řečiště (nastává u cca 10 % PE). **Akutní submasivní PE** je charakterizovaná dys-

funkcí pravé komory patrnou při echokardiografickém vyšetření. Může být přítomná tachykardie a tachypnoe, avšak bez hypotenze. Tito nemocní vykazují zhruba 2x vyšší mortalitu nežli stabilizovaní nemocní bez dysfunkce pravé komory.

Akutní malá PE se může projevit jen dušností, bolestí na hrudníku, tachypnoí a tachykardií, malým zvýšením teploty nebo může být klinicky nemá. **K plicnímu infarktu** dochází častěji při obstrukci menších větví plicnice (např. segmentálních větví) a mezi predisponující faktory patří plicní kongesce. Vyskytuje se tedy častěji u kardiaků s chronickým srdečním selháním komplikovaným plicní embolií. **Chronická tromboembolická plicní hypertenze** je definována středním tlakem v plicnici větším než 25 mm Hg za předpokladu normálního tlaku v zaklínění a angiografických známek onemocnění (4, 5).

Cíle práce

Cílem naší práce bylo hodnocení výskytu rizikových faktorů TEN, hemodynamické závažnosti PE a efektu různých léčebných postupů, především trombolytické léčby.

Vedlejšími cíli bylo srovnání výskytu rizikových faktorů podílejících se na vzniku PE a zhodnocení hemodynamické závažnosti všech pacientů s diagnostikovanou PE.

Metodika a soubor nemocných

Soubor tvořilo celkem 657 konsekutivních nemocných přijatých na interní oddělení ve Frýdku Místku s diagnózou plicní embolie v letech 2000–2006. Definitivní diagnóza byla potvrzena perfuzním plicním scanem (6) v kombinaci s echokardiografickým vyšetřením (ECHO) (7), které je na našem pracovišti k dispozici nepřetržitě. ECHO bylo provedeno každému pacientovi v souboru. U masivní PE bylo provedeno akutně, v tomto případě je zároveň rozhodující diagnostickou metodou. Ve skupině hemodynamicky stabilních pacientů bylo ECHO provedeno v průběhu hospitalizace. Vyšetření plicního řečiště počítačovou tomografií s intravenózně podaným kontrastem (CTA) v této době nebylo na našem pracovišti dostupné, při diagnostických rozpacích bylo CTA doplněno na jiném pracovišti. Od doby 04/2008 již provádíme CTA, tato metoda zůstává v naší nemocnici doménou diagnostiky malé a submasivní PE (4, 5).

Nemocní ve skupině s hemodynamickou stabilitou byli léčeni nefrakcionovaným heparinem (UFH) nebo nadroparinem (LMWH). Schéma léčby UFH zahrnovalo bolusové podání heparinu v dávce 80 IU/kg s následnou kontinuální intravenózní infuzí se snahou o udržení APTT na 2,5–3,5násobku normy. Léčba LMWH zahrnovala podání nadroparinu v terapeutické dávce vypočtené dle váhy, rozdělené do dvou denních dávek formou subkutánních injekcí.

Z trombolitik byla podávána streptokináza v dávce 1,5 milionů jednotek v průběhu 1,5 hodin s následnou kontinuální infuzí UFH v dávce 18 IU/kg/hod. Před podáním streptokinázy bylo vždy striktně aplikováno 200 mg hydrokortizonu (5).

Alteplázu jsme podávali ve schématu 10 mg i. v. bolus s následnou kontinuální i. v. infuzí 90 mg na 2 hodiny (5). Podání trombolytické léčby by mělo být zváženo u každého hemodynamicky nestabilního pacienta s nutností brát v úvahu jeho celkový stav, biologický věk a další přítomnou závažnou komorbiditu. U hemodynamicky stabilních pacientů indikujeme podání trombolytické léčby při přítomnosti trombů v pravostranných srdečních oddělech, přítomnosti pravolevého zkratu při foramen ovale perzistens a dále při recidivující a narůstající plicní embolii i přes léčbu heparinem (5).

Včas nasazená trombolytická léčba umožňuje zvládnout kardiogenní šok u plicní embolie s výrazným zlepšením dlouhodobé prognózy těchto pacientů. Absolutní kontraindikací podání trombolýzy je hemoragická CMP, ischemická CMP v posledních 6 měsících, nádory CNS, re-

centní velké trauma, operace, nebo poranění hlavy v posledních 3 týdnech, krvácení do GIT v posledním měsíci, nebo známé aktivní krvácení. Všechny ostatní jsou dnes v doporučeních odsunuty do relativních kontraindikací.

Výsledky

Z predisponujících rizikových faktorů se ve výše uvedeném souboru podílely nejčastěji pooperační stavy (25 %), malignita (16 %), obezita (14 %), kouření (11 %) a imobilita (8 %). Daleko nejčastější příčinou PE byla prokázána přítomnost HŽT dolních končetin (59 %). Z celého souboru bylo 41 pacientů hemodynamicky nestabilních (6,25 %) a zbylých 616 pacientů (93,75 %) bylo hemodynamicky stabilních. Z těchto hemodynamicky nestabilních pacientů bylo léčeno akutní systémovou trombolytickou terapií celkem 17 pacientů (41 %), ostatní byli vzhledem k přítomnosti kontraindikací léčeni heparinem. Z pacientů léčených systémovou trombolýzou byla čtyřem pacientům podána altepláza (23,5 %), dalším 13 pacientům byla aplikována streptokináza (76,5 %). Důvodem častějšího podání streptokinázy byla její vyšší dostupnost v této době, s korelací její výrazně nižší ekonomické náročnosti. 10 pacientů, kteří byli léčeni trombolytickou terapií, přežilo. Úspěšnost akutní trombolýzy byla dosažena v 58,8 %, mortalita pro masivní PE při trombolytické terapii byla 41,2 %, to jest zbylých 7. V tomto souboru nefiguruje žádný pacient se submasivní PE, který by byl léčený trombolýzou.

Pacientů s masivní PE, kteří nebyli léčeni trombolyticky, bylo celkem 24. Systémová trombolýza nebyla podána z důvodu generalizované malignity či časného stavu po intrakraniálním krvácení (9 pacientů; 37,5 %), časného pooperačního stavu (4 pacienti, 16,7 %), pacienti po

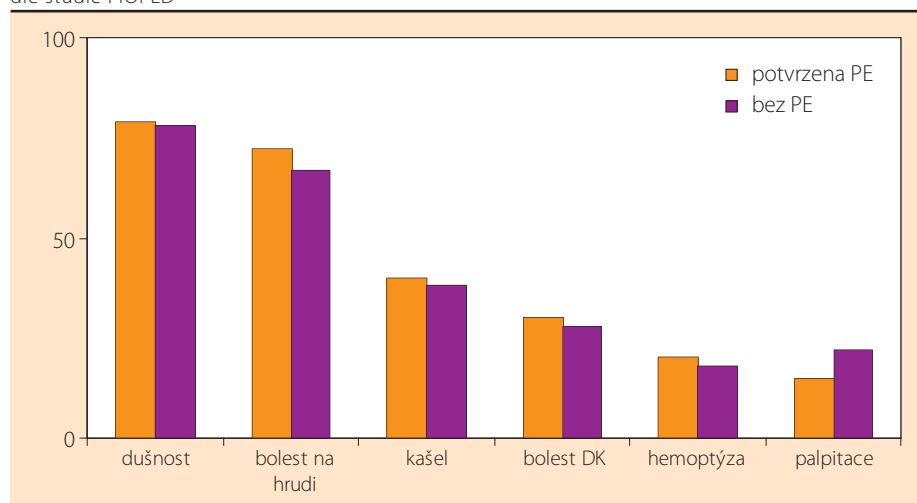
KPCR + ostatní (11 pacientů 45,8 %). Ve třech případech se jednalo o KPCR v souvislosti s PE, trombolýza v těchto případech nebyla podána z důvodu přítomnosti rezistentní asystolie. Z hemodynamicky nestabilních pacientů, kteří nebyli léčeni trombolýzou (24), přežilo 8 (33 %). Mortalita pacientů s masivní PE, kteří nebyli léčeni trombolyticky, byla 67 %.

Diskuze

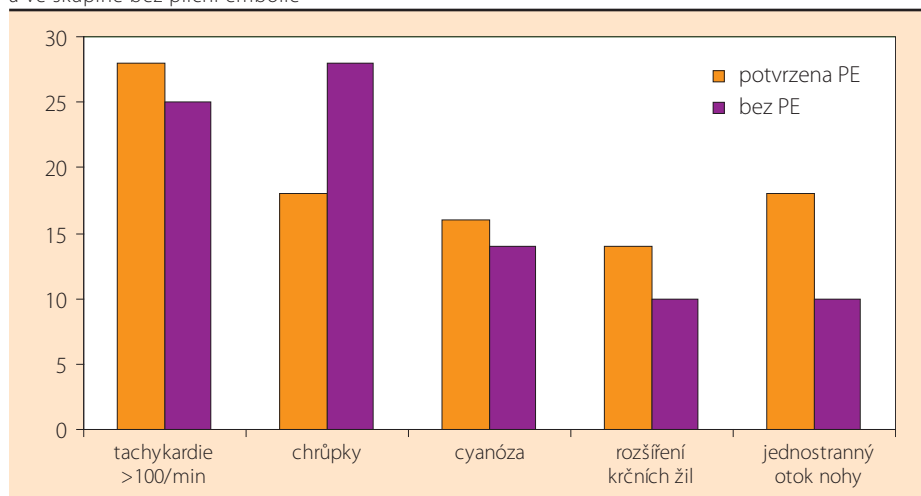
Různé literární zdroje poskytující údaje o incidenci PE se mírně odlišují, podle novějších populačních studií se odhaduje incidence PE na 1–2 případy na 1 000 osob a rok. Dle výše uvedeného souboru byla incidence PE ve spádové oblasti Frýdek Místek cca 1,1 případů na 1 000 osob a rok, což je číslo srovnatelné s údaji figurujícími v české i světové literatuře (4, 7). Skutečná incidence PE je však vyšší. Přesné údaje nejsou známy z řady důvodů, mnoho příhod je asymptomatických a na druhou stranu velká většina příhod končí fatálně již ambulantně. Dále je nutno uvést, že některé nespecifické symptomy a klinické příznaky manifestující se při akutní PE mohou simulovat řadu dalších onemocnění, proto může být incidence ovlivněna i chybně stanovenou diagnózou. Toto dokumentuje údaj ze studie PIOPED (6), která hodnotí četnost některých symptomů u nemocných s podezřením na PE a bez předchozí kardiopulmonální nemoci. Výsledkem bylo, že typické subjektivní symptomy charakteristické pro PE nejsou pro definitivní diagnózu PE signifikantní (graf 1). V souboru byla diagnóza PE posléze definitivně potvrzena nebo vyloučena plicní angiografií.

Výskyt některých typických klinických příznaků u nemocných s podezřením na PE hodnotí studie PISA-PED (8). Diagnóza PE byla posléze potvrzena nebo vyloučena stejně

Graf 1. Porovnání typických subjektivních symptomů u nemocných s podezřením na plicní embolii dle studie PIOPED



Graf 2. Porovnání typických klinických příznaků ve skupině s prokázanou plicní embolií a ve skupině bez plicní embolie



jako v předchozím případě plicní angiografií. Klinické vyšetření nebylo přínosné pro rozlišení nemocných s prokázanou PE od nemocných bez ní. Jedinými dvěma známkami vyskytujícími se častěji u nemocných s prokázanou PE bylo rozšíření krčních žil a jednostranný otok dolní končetiny. Prevalence těchto klinických nálezů je však příliš nízká na to, aby byla přínosem v odlišení nemocných s PE od nemocných bez PE (graf 2).

Z výše uvedeného vyplývá, že na podkladě typických symptomů a klinických příznaků je na PE nutno pomyšlet, k definitivní diagnóze je však třeba použít další vyšetření, jakými jsou biochemická diagnostika, EKG, rtg hrudníku, ECHO, plicní scintigrafie, CTA, nebo plicní angiografie.

Echokardiografie

Transtorakální ECHO je neinvazivní diagnostická metoda, která patří k základním vyšetřením pacienta s podezřením na plicní embolii. Její výpovědní hodnota je obrovská a navíc pomáhá k diferenciální diagnostice jiných onemocnění (tamponáda, ruptura komorového septa či papilárního svalu, ischemie myokardu, levostranné srdeční selhání, disekce aorty, endokarditida). Hlavní úlohou transtorakálního ECHO vyšetření je zjistit dopad PE na morfologii a funkci pravého srdce s verifikací stupně plicní hypertenze.

Doménou jícnového ECHO vyšetření je pak vizualizace trombů v pravém srdci, v kmeňích plicnice, nebo v odstupu levé větve plicnice (9, 10).

Plicní scintigrafie

Perfuzní scintigrafie plic po nitrožilním vstříku makroagregátu albuminu značených techniciem-99m je v průkazu PE velmi citlivá. Tyto radioaktivní částice přesně zobrazí distri-

buci krevního průtoku. Normální scintigram vykazuje homogenní distribuci radioaktivity, hladké okraje a konfiguraci odpovídající normální anatomii plic. Jakákoli odchylka v těchto charakteristikách vyžaduje vysvětlení, protože představuje abnormalitu v distribuci plicního krevního průtoku. Normální perfuzní scintigram v šesti projekcích prakticky vylučuje diagnózu nedávné PE, protože embolie všech typů vyvolá perfuzní defekt. Defekt perfuze však není pro PE specifický, protože jej může způsobit i mnoho jiných chorob než PE, např. nádory, záněty, bulózní léze, levostranné srdeční selhání a chronická obstrukční bronchopulmonální nemoc. Doplnění o ventilační scintigrafii výrazně zvýší specifitu scintigrafie pro diagnostiku PE, tato vyvolá defekt perfuze, nikoli však ventilace, kdežto většina ostatních poruch vede ve stejné oblasti k defektu ventilace i perfuze. Vyvine-li se plicní infarkt, může PE způsobit také tento typ defektu, v této situaci prokáže snímek hrudníku téměř vždy zastínění v oblasti scintigrafovaného defektu. U akutní i subakutní masivní PE jsou perfuzní defekty vždy rozsáhlé (6, 11).

Pravostranná katetrizace a plicní angiografie

Plicní angiografie se považuje za nejpřesnější techniku k průkazu či vyloučení PE, i když její diagnostická přesnost nebyla nikdy testována u lidí proti nezávislému zlatému standardu. Na základě studií sledujících nemocné po angiografii se její senzitivita pohybuje kolem 98 % a specifita mezi 94–98 %. K nevýhodám plicní angiografie patří omezená dostupnost a určité, i když malé (pod 0,3 %) riziko úmrtí. Angiografii lze provést z femorálního, brachiálního, jugulárního nebo podklíčkového přístupu. Výkon se provádí na specializovaných pracovištích (5, 7).

Výpočetní tomografie

Moderní přístroje pro výpočetní tomografii (CT) (spirální CT nebo CT s elektronovým svazkem – EBCT) umožní vyšetřit celý hrudník během jednoho nádechu při současné nitrožilní injekci kontrastní látky. Ve srovnání s klasickou plicní angiografií je CT rychlejší, neinvazivní a více komplexní. Co se týče senzitivity a specifity, je CT srovnatelné s vyšetřením klasickou angiografií. Shoda v interpretaci mezi více pozorovateli je u CT podstatně lepší než u angiografie. Další výhodou CT proti klasické angiografii je komplexní znázornění nitrohrudních orgánů s možností odhalení alternativní diagnózy (např. nádor, pneumonie, plicní otok, pohrudniční výpotek, mediastinální adenopatie, disekce aorty), jestliže PE není přítomna. Jako u plicní angiografie je i u CT přímou známkou přítomnosti embolu úplná obstrukce větve plicnice nebo nekontrastní hypodenzní defekt náplně (5, 7).

Ve výše uvedeném souboru bylo každému pacientovi uděláno EKG, rtg srdce a plic, kompletní biochemické vyšetření a ECHO. **U akutní masivní PE** byla definitivní diagnóza stanovena na podkladě ECHO vyšetření bez nutnosti indikace dalších doplňkových vyšetření. Co se týče definitivní diagnózy **akutní submasivní PE, akutní malé PE, plicního infarktu a chronické tromboembolické plicní hypertenze**, bylo k definitivní diagnóze zapotřebí provedení perfuzní plicní scintigrafie a v případě nejasností pak doplnění CT angiografie plicnice. Všichni hemodynamicky stabilní pacienti byli léčeni heparinem, z hemodynamicky nestabilních pacientů bylo 59 % léčeno heparinem a 41 % systémovou trombolýzou. Hemodynamicky nestabilní pacienti léčení heparinem vykazovali mortalitu 67 %, na druhou stranu pacienti léčení systémovou trombolýzou vykazovali mortalitu 41,2 %.

Co se týče porovnání obou souborů, skupina pacientů léčených heparinem měla obecně vyšší průměrný věk a vyšší výskyt další závažné kardiovaskulární komorbidit. U části z nich byly taky respektovány kontraindikace trombolýzy. Pacienti, kterým byla podána systémová trombolýza, byli průměrně mladší a většinou bez přítomnosti dalších závažných interních komorbidit. Z výše uvedeného vyplývá, že mortalita akutní masivní PE je vysoká v obou souborech. Lepších výsledků je dosaženo při léčbě systémovou trombolýzou, kterou častěji indikujeme u pacientů v průměru mladších a bez další závažné kardiovaskulární komorbidit. Dalším významným faktorem ovlivňujícím mortalitu je vyšší věk nemocných. Výsledkem je, že u všech pacientů s akutní masivní PE s vyjádřenou hemo-

dynamickou nestabilitou je nutné zvážit podání trombolytické systémové terapie. Pro vysokou mortalitu v obou souborech je však nezbytné pečlivě zvážit benefit podané trombolytické léčby s respektováním jejích kontraindikací a taky zohlednit další závažnou interní komorbiditu se zohledněním celkového biologického stavu nemocného.

Závěr

Incidence PE ve spádové oblasti nemocnice Frýdek-Místek v letech 2000–2006 byla 1,1 případ na 1 000 obyvatel a rok (4, 7). Naprostá většina pacientů byla hemodynamicky stabilních. Pacienti s masivní PE jsou hospitalizováni na JIP. Hemodynamická nestabilita je významným prediktorem časně mortality nemocných. U všech těchto pacientů je akutně provedeno ECHO, pokud je potvrzena masivní PE, tak metodou volby je podání systémové trombolýzy s respektováním absolutních kontraindikací. Relativní kontraindikace je třeba hodnotit striktně individuálně s přihlédnutím k celkovému stavu nemocného se zhodnocením profitu podání trombolýzy vůči manifestaci eventuálních závažných nežádoucích krvácivých projevů (12, 13). Naše práce porovnává mortalitu pacientů s masivní PE léčených trombolýzou (41,2 %) a heparinem (67 %). Tato je vysoká v obou skupinách, mnohem vyšší však ve skupině pacientů léčených heparinem (13).

Co se týče podání trombolýzy u submasivní PE s vyjádřenou dysfunkcí pravé komory

a pozitivním troponinem, to zatím není jednoznačně zodpovězeno. V dostupné literatuře figuruje jediná randomizovaná dvojitě slepá studie MAPPET-3 z roku 2002 (14), která u hemodynamicky stabilních pacientů porovnává trombolytickou léčbu vůči léčbě heparinem. Výsledkem je, že nebyl nalezen signifikantní rozdíl v mortalitě u pacientů léčených trombolýzou proti skupině léčené heparinem. Otázkou zůstává, jak tedy postupovat u submasivní PE s dysfunkcí pravé komory a se zvýšenou hladinou troponinu. V tomto případě je nutné se rozhodovat individuálně se zvážením rizika krvácení a na druhou stranu s rizikem nepodání trombolytické léčby.

ECHO je důležitým vyšetřením u pacienta s podezřením na submasivní a malou PE a suverénní diagnostickou metodou pro definitivní diagnózu akutní masivní PE, proto by jeho dostupnost měla být nepřetržitá (9, 10). Ze zobrazovacích metod při diagnostice submasivní, malé PE a chronické TEN je důležitý perfuzní scintigram plic v kombinaci s ECHO vyšetřením, při diagnostických nejasnostech pak doplnění CTA plic.

Literatura

1. Kvasnička J. Trombofilie a trombotické stavy v klinické praxi. Grada Publishing 2003: 33–59.
2. Crawford MH, DiMarco JP, Walter JP. Cardiology (second edition) Mosby edition 2004: 1009–1027.
3. Hirsch DR, Ingenito EP, Goldhaber SZ. Prevalence of Deep Venous Thrombosis Among Patients in Medical Intensive Care. JAMA 1995; 274(4): 335–337.

4. Štejfá M, Bakala J, Bravený P, et al. Kardiologie. 3. přepracované vydání. Grada Publishing 2007: 445–463.
5. Widimský J, Malý J, Eliáš P, et al. Doporučení diagnostiky, léčby a prevence plicní embolie. Cor Vasa 2008; 50(Suppl): 1525–1572.
6. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A, 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: 2753–594.
7. Widimský J. Akutní plicní embolie – nové trendy v diagnostice a léčbě. Postgraduální medicína 2006; 8: 248–254.
8. Stein PD, Gottschalk A. Confession and some lessons the PISA–PED study. CHEST 1995; 108: 1476.
9. Niederle P, et al. Echokardiografie dospělých. Triton 2005; 133: 280–284.
10. Linhart A, Paleček T, Aschermann M. Echokardiografie pro praxi. Audioscan spol. s r.o. 2002: 97–104.
11. Jansa P, Aschermann M, Riedel M, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu plicní hypertenze v ČR. Cor Vasa 2004; 46: K35–K44.
12. Aniteye E, Tettey M, Sereboe L, et al. Outcome of thrombolysis for massive pulmonary embolism. Ghana Med J. 2009; 19–23.
13. Malinovskii NN, Gruzdev AK, Beskaeva LM, et al. The efficacy of alteplase in pulmonary embolism treatment. Khirurgiia Moskva 2008: 4–7.
14. Konstantinides S, Giebel A, Olschewski M, et al. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism. Results of a multicenter registry. Circulation 1997; 96: 882–888.
15. Widimský J. Stratifikace rizika akutní plicní embolie. Cor Vasa 2004; 46: 379–383.

MUDr. Viktor Talafa

Jednotka intenzivní péče interního oddělení nemocnice ve Frýdku Místku
E. Krásnohorské 321
738 01 Frýdek Místek
vtalafa@email.cz

