

NĚKTERÉ ASPEKTY LÉČBY AKUTNÍ PLICNÍ EMBOLIE

prof. MUDr. Jiří Widimský, DrSc., FESC

Subkatedra kardiologie IPVZ, Klinika kardiologie IKEM, Praha

Hlavní otázkou je použití trombolytické léčby akutní plicní embolie. Ta je jednoznačně indikována u masivní plicní embolie provázené kardiogenním šokem, selháním pravé komory nebo hypotenzí. Sporná je indikace trombolytické léčby u nemocných hemodynamicky stabilních, avšak vykazujících na echokardiografii známky dilatace a hypokinézy pravé komory. Data rozsáhlého německého registru plicní embolie naznačují, že v této indikaci je spojena trombolytická léčba s výrazně nižší celkovou mortalitou nežli při léčbě heparinem. Práce uvádí veškerá existující data o porovnání trombolytické léčby s heparinem z randomizovaných studií i z registrů plicní embolie. Lékem volby je streptokináza s výjimkou nemocných již v minulosti streptokinázou léčených, u kterých je indikována altepláza. Ukázalo se totiž, že antigenní produkty po léčbě streptokinázou přetrvávají daleko déle, než jsme si dříve mysleli. Prosazuje se snaha zkrátit trvání trombolytické léčby akutní plicní embolie u streptokinázy a u urokinázy z obavy, že dlouhé trvání může být provázeno vyšším rizikem krvácivých komplikací včetně krvácení do mozku. Krátkodobá schémata trombolytické léčby akutní plicní embolie zahrnují podávání streptokinázy v dávce 1,5 milionů jednotek během 1–2 hodin, urokinázy v dávce 3 milionů jednotek během 2 hod., přičemž první 1 milion jednotek je podán jako bolus během 10 minut. Altepláza (t-PA) se podává 10 mg i.v. jako bolus během 1–2 minut, pak 90 mg t-PA ve formě i.v. infuze po dobu 2 hodin. Altepláza může být vhodnější než streptokináza u nemocných s akutní masivní plicní embolií s kardiogenním šokem, u nichž rychlejší uvolnění plicní tromboembolie může být významné. Práce uvádí i kontraindikace trombolytické léčby a snaží se vymezit rizikové skupiny pro krvácivé komplikace i jejich prevenci a léčbu. V práci jsou zahrnuty i první zkušenosti s trombolitiky 2. generace v léčbě akutní plicní embolie.

Klíčová slova: akutní plicní embolie, trombolytická léčba, streptokináza.

SOME ASPECTS OF TREATMENT OF ACUTE PULMONARY EMBOLISM

The main issue remains the use of thrombolytic therapy in case of acute pulmonary embolism. Thrombolytic therapy is highly recommended in patients with massive pulmonary embolism accompanied by cardiogenic shock or by right ventricle failure or hypotension. There is conflicting evidence on indications of thrombolytic therapy in patients who are hemodynamic stable, but with signs of dilatation and hypokinesis of right ventricle according to echocardiographic evaluation. Data from large German register of pulmonary embolism suggest, that thrombolytic therapy in this indication results in lower total mortality when compared to heparin. The article gives out all the data available on comparison of thrombolytic therapy to heparin from randomised studies and from registers of pulmonary embolism. The choice of treatment is streptokinase with an exception of patients treated with it in past, in this case alteplase is indicated. It has been showed, that antigenic products following treatment with streptokinase persist in the body longer than we previously thought. The shorter duration of thrombolytic therapy with streptokinase and urokinase is considered preferable way in the management of acute pulmonary embolism because of possible higher risk of hemorrhagic complications including the development of intracranial hemorrhage. Short-term regimens for thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism include streptokinase in dose of 1,5 millions units IV over 1–2 hours, urokinase in dose of 3 millions units IV over 2 hours, 1 million units is given as a rapid initial IV injection over 10 minutes. Alteplase is given as follows: 10 mg IV bolus over 1–2 minutes, then 90 mg IV over 2 hours. Alteplase may provide some advantage over streptokinase in patients with massive pulmonary embolism accompanied by cardiogenic shock because of more rapid thrombolysis. The article mentions contraindications of thrombolytic therapy and attempts to stratify risk groups for possible hemorrhagic complications, their prevention and management. The first experience with 2nd generation thrombolytics in treatment of acute pulmonary embolism is included in this article.

Key words: acute pulmonary embolism, thrombolytic therapy, streptokinase.

Některé aspekty léčby akutní plicní embolie

Hlavní otázkou je otázka použití trombolytické léčby akutní plicní embolie.

Trombolytická léčba je jedinou farmakologickou metodou *aktivní* léčby trombózy a embolií. Trombolitika jsou léky, které vedou k aktivaci fibrinolytického systému tím, že přímo nebo nepřímo aktivují plazminogen na plazmin.

Plazmin pak v blízkosti trombu degraduje fibrin na rozpustné peptidy.

Na rozdíl od akutního infarktu myokardu, kde existuje celá řada mortalitních studií trombolytické léčby akutního infarktu myokardu zahrnující mnohatisícové soubory, také díky podpoře farmaceutického průmyslu, takovéto údaje „evidence based medicin“ u akutní plicní embolie nemá.

Tabulka 1. Výhody a nevýhody trombolytické léčby akutní plicní embolie

Výhody	Nevýhody
snižuje mortalitu odstraněním pravostranného srdečního selhání	může zvýšit mortalitu vznikem fatálních krvácivých komplikací
brání recidivám EP – odstraňuje též současně existující žilní trombózu	může umožnit recidivy plicní embolie uvolněním žilních trombů
zlepšuje životní kvalitu snížením výskytu chronické plicní hypertenze	může zhoršit životní kvalitu vznikem cévní mozkové příhody
snižuje náklady tím, že rychleji vede ke kompletní úpravě	náklady léčby samotné jsou vyšší použitím nákladných trombolitik

Tabulka 2. Přehled randomizovaných studií porovnávajících trombolytickou léčbu akutní plicní embolie s léčbou heparinem, obsahujících více než 50 nemocných

Studie	trombolytická léčba	počet nemocných	cíle
UPET studie 1970 (24)	UK 4400 j./kg bolus, 4400 mj/kg/hod po 12 hod.	160	PA, hem., V/Q scan
Levine a spol. 1990 (16)	rt-PA 0,6 mg/kg během 2 min. + současně heparin	58	V/Q scan
Goldhaber a spol. 1993 (9)	rt-PA 100 mg během 2 hod	101	echo, V/Q scan

Vysvětlivky: PA – plicní angiografie; hem – pravostranná hemodynamika; V/Q – plicní ventilačně-perfúzní scan; UK – urokináza

Tabulka 3. Mortalita v jednotlivých podskupinách akutní plicní embolie podle Bassanda 2001 (1)

Typ akutní plicní embolie	mortalita	léčba
1. hemodynamicky stabilní, bez známek dysfunkce pravé komory na echu	2,0 %	heparin
2. hemodynamicky stabilní, ale známky dysfunkce pravé komory na echu	8,1 %	trombolýza ?
3. nízký TK + známky dysfunkce pravé komory na echu	15,2 %	trombolýza
4. kardiogenní šok	24,5 %	trombolýza
5. nutnost resuscitace	64,8 %	embolektomie? emergentní trombolýza?

me (8). Je tomu zřejmě proto, že akutní plicní embolie představuje onemocnění podstatně méně časté nežli akutní koronární syndromy (8). Výhody a nevýhody trombolytické léčby uvádí přehledně tabulka 1.

Existuje několik studií, které porovnávaly účinnost heparinu s účinností trombolytické léčby. Patří mezi ně Urokinase trial (UPET) 1970 (24), studie Levine a spol. 1990 (16) a Goldhabera a spol. 1993 (9) (tabulka 2).

Studie UPET 1970 (24) byla první studií trombolytické léčby provedenou u 150 nemocných s akutní plicní embolií. Urokináza významně urychlovala rozpuštění plicní embolie a významně zlepšovala hemodynamiku i plicní scan oproti heparinu. Krvácivé komplikace byly zjištěny u 45 % nemocných léčených urokinázou a u 27 % nemocných léčených heparinem.

V devadesátých letech byly provedeny 2 studie. Studie Levineho a spol. 1990 (16), provedená u 58 nemocných, našla významné zlepšení plicní perfúze na plicním scanu trombolytickou léčbou oproti heparinu. Významné zlepšení funkce pravé komory srdeční i plicní perfúze vlivem rt-PA oproti heparinu našli Goldhaber a spol. 1993 (9) ve studii 101 nemocných. Všechny tyto studie byly provedeny u hemodynamicky stabilních nemocných; jejich plán vyžadoval opětované provedení plicního scanu, ve studii UPET (24) dokonce opětované provedení plicní angiografie a hemodynamiky za 24 hod. Velikost těchto studií byla nedostatečná ke studiu změn mortality v celé paletě nemocných s akutní plicní embolií. Existuje ještě dalších 5 menších studií zahrnujících celkem 135 nemocných. Celkem byla otázka porovnání heparinu a trombolytické léčby studována jen u 452 nemocných, což velmi kontrastuje se studiem trombolytické léčby u nemocných s akutním infarktem myokardu u více jak 50 000 pacientů.

Za 24 hodin po začátku léčby je uvolnění obstrukce významně větší při trombolytické léčbě nežli při léčbě heparinem; důkazy přinesly opětované plicní arteriografie, plicní scintigrafie, hemodynamické nálezy (ústup plicní hypertenze) i nálezy echokardiografické (např. 4, 6). Proto je trombolytická léčba indikována především u masivní plicní embolie, vedoucí k hemodynamické instabilitě (kardiogenní šok, akutní cor pulmonale, synkopa), kdy rychlé uvolnění obstrukce plicní cirkulace může zachránit život (2).

Existuje jediná randomizovaná studie, která porovnála prospektivně trombolytickou léčbu (infúzi streptokinázy 1,5

mil jednotek trvající 1 hodinu) s léčbou heparinem u hemodynamicky **nestabilních** nemocných s akutní plicní embolií (byla provázána hypotenzí) (12). Tato studie musela být přerušena již po prvních 8 nemocných pro nápadný rozdíl v mortalitě ve prospěch trombolytické léčby ($p=0,02$) (12). Ze 4 nemocných léčených heparinem v této studii totiž všichni během 72 hod. zemřeli, zatímco ze 4 nemocných léčených streptokinázou všichni přežili. Poté byla studie z etických důvodů přerušena. Jedná se o jedinou studii, která našla významný rozdíl v mortalitě. Bylo to způsobeno tím, že na prostá většina nemocných v dřívějších studiích byla ve stabilizovaném stadiu. To se týká i největší studie UPET 1970 (24). Nemyslím, že po výsledcích studie Jerjeze-Sancheze a spol. u hemodynamicky nestabilních nemocných bude někdy v budoucnosti porovnání obou způsobů léčby provedeno.

Existují také data z registrů plicní embolie. Registr PIOPED (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism) zahrnul 309 nemocných dlouhodobě sledovaných (3). Skupina nemocných léčených heparinem vykazovala celkovou roční mortalitu 19 %. Skupina nemocných léčených trombolýzou vykazovala podstatně nižší mortalitu – 9 %. Nicméně je třeba upozornit na skutečnost, že trombolytickou léčbou bylo léčeno jen 6 % z 399 nemocných.

Důležité údaje v úvaze o zahájení léčby heparinem nebo trombolitikem poskytuje Bassand 2001 (1), který uvádí data mortality jednotlivých podskupin nemocných s akutní plicní embolií (tabulka 3).

Z tabulky 3 je zjevné, že prognóza hemodynamicky stabilních nemocných bez známek dysfunkce pravé komory na echokardiografii je dobrá a u těchto nemocných je léčbou volby heparin nebo nízkomolekulární heparin. Naopak u nemocných s kardiogenním šokem nebo klinickými známkami akutního pravostranného srdečního selhání či nemocných s hypotenzí je prognóza špatná a u těchto nemocných je naopak trombolytická léčba léčbou volby.

Trombolytická léčba se jeví též účinnější u nemocných dosud hemodynamicky stabilních, ale vykazujících echokardiografické známky zátěže pravé komory (dilatace pravé komory s poruchou její kinetiky) (8). Přítomnost hypokineze pravé komory při echokardiografickém vyšetření totiž zdvojnásobuje riziko úmrtí. U těchto nemocných zabraňuje podle Goldhabera (8) trombolytická léčba účinněji než heparin recidivám plicní embolie a brání i destabili-

zaci hemodynamiky. Kromě toho hypokinéza pravé komory může vést k progresivní ischemii pravé komory a jejímu selhání, a tak vést k ohrožení života. Tato indikace však dosud není všeobecně přijímána.

Hemodynamicky nestabilních nemocných však nebývá více než 10–15 %. Dalších cca 30–40 % jsou sice hemodynamicky stabilní nemocní, ale při echokardiografii vykazují známky dysfunkce pravé komory. Tito nemocní jsou ohroženi vznikem kardiogenního šoku a je otázkou, zda by též neměli být léčeni trombolýzou (8).

Zajímavá data v tomto ohledu skýtá analýza německého registru MAPPET (15). Do tohoto multicentrického registru byl vzat velký počet (1001) nemocných s akutní plicní embolií. Nejednalo se o randomizovanou studii, ale o registr. Nicméně i tak jsou jeho výsledky zajímavé. Podskupina multicentrického německého registru mnoha nemocnic MAPPET zahrnovala 719 hemodynamicky stabilních větších plicních embolií s normálním systémovým tlakem, ale s dysfunkcí pravé komory na echokardiografii (15). Analýza ukázala podstatně nižší mortalitu těchto nemocných léčených trombolytickou léčbou oproti heparinu (15) (tabulka 4).

Ve skupině těchto hemodynamicky stabilních nemocných, vykazujících pouze při vstupním echokardiografickém vyšetření známky dysfunkce pravé komory, vedla trombolytická léčba k výrazně nižší mortalitě nežli léčba heparinem, a to o plných 58 %. Rozdíl byl nejvíce patrný u nemocných mladších 65 let. Proto někteří autoři, např. Goldhaber (8), doporučují i v této skupině nemocných používat trombolytickou léčbu.

Existují echokardiografické a hemodynamické studie, které ukazují, že známky akutního cor pulmonale-dilatace pravé komory srdeční, zvýšené plicní tlaky pravé srdeční komory a snížený srdeční index se zlepšují rychle při léčbě tkáňovým aktivátorem plazminogenu a ústup známek akutního cor pulmonale lze nalézt již po 2 hodinách při léčbě t-PA.

Jaké jsou indikace trombolytické léčby podle nových směrnic České kardiologické společnosti (26) (tabulka 5)?

Pokud se týče výše uvedené sporné indikace naše směrnice (26) uvádějí:

„Trombolytická léčba se jeví též podle některých autorů účinnější u nemocných dosud hemodynamicky stabilních, ale vykazujících echokardiografické známky zátěže pravé komory (dilatace pravé komory s poruchou její kinetiky)“.

Tato indikace je tedy dosud spornou, protože data německého registru představují retrospektivní studii se všemi jejími omezeními. Pouze prospektivní studie by mohla tuto otázku rozhodnout.

Jaké trombolytikum?

Lékem volby je streptokináza s výjimkou nemocných již v minulosti streptokinázou léčených, u kterých je indikována altepláza. Ukázalo se totiž, že antigenní produkty po léčbě streptokinázou přetrvávají daleko déle, než jsme si dříve mysleli (21, 25).

Neexistují data, která by doložila, že by léčba t-PA, urokinázou či APSACem vedla k lepší prognóze nemocných

s akutní plicní embolií. Dvouhodinová infúze alteplázy i urokinázy vede k rychlejšímu hemodynamickému zlepšení nežli dříve užívaná schémata používající podávání 12–24 hodin (8, 26). Nedávná studie porovnála 100 mg alteplázy podané ve 2hodinové infúzi s 1,5 mil. IU streptokinázy podaných během 12 hodin. Hemodynamické zlepšení nastalo rychleji při léčbě alteplázou (trvalo od 30 min. až do 6 hod. léčby), ale po 12 hodinách se již hemodynamika obou skupin nelišila (19). Další studie pak porovnála 2hodinovou infúzi 100 mg alteplázy s 2hodinovou infúzí 1,5 milionu IU streptokinázy (18). Výsledky léčby byly obdobné s výjimkou celkové plicní rezistence, která poklesla rychleji při léčbě alteplázou. Rozdíl ve prospěch alteplázy byl však významný jen v 1. hodině léčby, ale po 12 hod., 24–48 hod. nebo 10 dnech nebyl již přítomen žádný rozdíl.

Na základě těchto nálezů by mohla být altepláza vhodnější jen u nemocných s akutní masivní plicní embolií s kardiogenním šokem, u nichž rychlejší uvolnění plicní tromboembolie by mohlo být významné (26).

Jaké dávkování použít?

Klasické schéma podávání streptokinázy zahrnuje iniciační aplikaci 250 000 j. streptokinázy jako bolus během 15 minut a pak udržovací dávku streptokinázy v průměru 100 000 j. za hodinu po dobu 24 hodin. Toto dávkovací schéma je obdobně účinné jako 2hodinová aplikace 100 mg tkáňového aktivátoru plazminogenu a 12hodinová aplikace urokinázy (11).

Prosazuje se snaha zkrátit trvání trombolytické léčby akutní plicní embolie u streptokinázy a u urokinázy z obavy, že dlouhé trvání může být provázeno vyšším rizikem krvácivých komplikací včetně krvácení do mozku. Jelikož výskyt krvácení do mozku se pohybuje mezi 1,0–1,8 %, neexistují pro toto tvrzení přesvědčivé doklady. Výskyt krvácení do mozku bývá poněkud větší u starších osob a u osob s hypertenzí (13). Nicméně studie porovnávající trombolytickou léčbu plicní embolie u starších a u mladších ne-

Tabulka 4. Výsledky německého registru léčby plicní embolie MAPPET

	Trombolytická léčba N=169	Léčba heparinem N=550	P hodnota
celková mortalita	8 (4,7 %)	61 (11,1 %)	0,016
recidivy plicní embolie	13 (7,7 %)	103 (18,7 %)	<0,001
větší krvácení	37 (21,9 %)	43 (7,8 %)	<0,001
intrakraniální krvácení	2 (1,2 %)	2 (0,4 %)	n.s.

Tabulka 5. Indikace trombolytické léčby akutní plicní embolie podle směrnic České kardiologické společnosti (Widimský a Malý 2001)

masivní plicní embolie, provázená kardiogenním šokem nebo hypotenzí (systolický tlak nižší než 90 mm Hg) nebo projevy akutního pravostranného srdečního selhání nebo synkopou
větší plicní embolie u nemocných s omezenou kardiopulmonální rezervou
plnicí embolie neustupující při léčbě heparinem
recidivující a narůstající plicní embolie
vhodná je též u nemocných s těžší hypoxémií přítomnou i při inhalaci vysoké koncentrace kyslíku
u vzácných případů deficiencie antitrombinu III, proteinu C nebo proteinu S.

mocných ukazují vhodnost trombolytické léčby při masivní plicní embolii i u starších nemocných (17).

Zkrácení doby podávání trombolytika nevyžaduje kontrolu hemokoagulačních parametrů, používá se rozsáhle u akutního infarktu myokardu a osvědčilo se plně u alteplázy, v nedávné době pak také u streptokinázy a u urokinázy. V současné době se proto dává přednost podle Goldhabera 2001 (8) následujícím krátkodobým schémátům používajícím vysoké koncentrace trombolytika podaného během krátké doby (tabulka 6).

Trombolytika II. generace

Retepláza

Existují první zkušenosti s reteplázou, kterou Tebbe a spol. 1999 (23) porovnali v randomizované studii s alteplázou u 36 nemocných s masivní plicní embolií. Retepláza byla podána jako dvojitý bolus po 10 jednotkách, oddělený 30 minutovým intervalem. Účinnost léčby reteplázou byla přinejmenším stejná jako účinnost alteplázy, nicméně po-

Tabulka 6. Krátkodobá schémata trombolytické léčby akutní plicní embolie

Streptokináza: 1,5 milionů jednotek během 1–2 hodin (12, 18)
Urokináza: 3 mil. jednotek během 2 hod., přičemž první 1 milion jednotek je podán jako bolus během 10 minut (10)
t-PA (altepláza): 10 mg i.v. jako bolus během 1–2 minut, pak 90 mg t-PA ve formě i.v. infuze po dobu 2 hodin
Při emergentní situaci lze použít i vysokodávkované krátkodobé podání streptokinázy: 500 000 j. i.v. po dobu 20 minut a dále 3 miliony j. i.v.
Není prokázáno, zda lokální aplikace trombolytika do plicnice je účinnější nežli nitrožilní infuze.

Tabulka 7. Kontraindikace trombolytické léčby podle doporučení Evropské kardiologické společnosti a doporučené také směrnicemi České kardiologické společnosti (Widimský a Malý 2001)

Absolutní kontraindikace

- aktivní vnitřní krvácení
- nedávné spontánní intrakraniální krvácení

Relativní kontraindikace

- větší chirurgické zákroky, porod, orgánová biopsie nebo punkce nekomprimovatelných cév v posledních 10 dnech
- ischemická mozková cévní příhoda v posledních 2 měsících
- gastrointestinální krvácení v posledních 10 dnech
- závažné trauma v posledních 15 dnech
- neurochirurgický zákrok nebo oční operace v posledním měsíci
- nekontrolovaná hypertenze (systolický tlak >180 mm Hg; diastolický tlak >120 mm Hg)
- nedávná kardiopulmonální resuscitace

Tabulka 8. Dřívější kontraindikace trombolytické léčby u 1001 nemocných v německém registru MAPPET (14)

Kontraindikace	přítomny	trombolytická léčba v přítomnosti kontraindikace
věk > 75 let	194 (19 %)	57 (29 %)
nedávná větší operace	111 (11 %)	38 (34 %)
nedávné větší trauma	27 (2,7 %)	14 (52 %)
těhotenství	14 (1,4 %)	6 (43 %)
maligní nádory	122 (12 %)	41 (34 %)
předchozí cévní mozková příhoda	22 (2,2 %)	4 (18 %)
kardiopulmonální resuscitace	118 (12 %)	88 (75 %)
alespoň jeden z uvedených	474 (47 %)	193 (41 %)

kles celkové plicní rezistence a vzestup minutového srdečního výdeje měl tendenci nastat dříve po retepláze (23). Výskyt krvácivých komplikací (především krvácení z míst vpichu) bylo nevýznamně častější po retepláze.

Sarupláza

První zkušenosti s léčbou plicní embolie saruplázou uvedl Pacouret a spol. 1998 (20). Podávali 80 mg saruplázy během 30 minut.

Stafylokináza

V roce 1998 uvedl v abstraktu Delcroix a spol. (5) první zkušenosti s léčbou akutní plicní embolie stafylokinázou. Byla podávána v dávce 20 mg po dobu 30 minut.

V klinickém zkoušení se nalézá i *lanotepláza*.

Obecně lze říci, že trombolytika II. generace se nalézají dosud u akutní plicní embolie ve výzkumném stadiu a není dosud jasné, zda přinesou výrazné zlepšení léčby akutní plicní embolie (7).

Kontraindikace trombolytické léčby

Doporučení Evropské kardiologické společnosti uvádějí následující kontraindikace (Task force Report 2000) (22), které jsou obsaženy i v doporučeních České kardiologické společnosti (26) (tabulka 7).

Z tabulky 7 je vidět, že většina kontraindikací je považována za relativní. Je to proto, že *u řady nemocných je nutné individuálně posoudit, zda není větším rizikem pro nemocného trombolytickou léčbu nepodat*. Týká se to pochopitelně hemodynamicky nestabilních nemocných s akutní masivní plicní embolií. V registru mnoha německých nemocnic, zahrnujícím 1001 nemocných, bylo 478 nemocných léčeno trombolytickou léčbou (14). Tabulka 8 ukazuje přítomnost kontraindikací v souboru 1001 nemocných.

Z této tabulky vyplývá, že němečtí internisté a kardiologové podali u řady nemocných trombolytickou léčbu v přítomnosti kontraindikace.

Včas nasazená léčba umožňuje zvládnout kardiogenní šok u značné části nemocných a dlouhodobá prognóza těchto nemocných z hlediska akutní plicní embolie bývá dobrá. Tím se kardiogenní šok při akutní plicní embolii výrazně liší od kardiogenního šoku při infarktu myokardu, jehož mortalita je vysoká a i prognóza nemocných, kteří přežijí kardiogenní šok při infarktu myokardu, je velice vážná.

Na rozdíl od akutního infarktu myokardu můžeme trombolytickou léčbu zahájit i později, tj. až do 14 dnů od vzniku prvních příznaků, např. při neustupujících obtížích po léčbě heparinem nebo při progresi či perzistenci kritického stavu. Čas podání trombolytika je ovlivněn především rozsahem poškození plicního řečiště.

Při indikaci trombolytické léčby není vhodné provádět punkce nekomprimovatelných tepen.

Nežádoucí účinky trombolytické léčby

Nejčastější komplikací trombolytické léčby je krvácení. Vážné krvácení, tj. takové, u kterého je nutná hemoterapie, při-

cházi asi v 1,7 % případů, ostatní jsou krvácení, která nevyžadují léčbu. Riziko krvácení se zvyšuje především při nedodržení některé z kontraindikací. Pokud se objeví přetrvávající závažné krvácení, je nutno zastavit terapii. Akutní krvácivý stav navozený trombolytickou léčbou je nutné zvládat hemoterapií (erytrocytární masa, fibrinogen, plazma). Bohužel žádný z laboratorních testů není specifický pro odkrytí nebezpečí krvácivé komplikace. Krvácení je většinou manifestací skrytého slizničního defektu nebo nerespektované kontraindikace.

Mozkové krvácení se vyskytuje u 1 % nemocných, ale i léčba heparinem k němu vede u 0,5 % nemocných. Zvýšené riziko krvácení do mozku je u všech nemocných s intrakraniálním nebo cerebrovaskulárním onemocněním (např. v anamnéze záchvaty křečí, TIA), u nemocných po traumatu hlavy, u starších nemocných a u nemocných s hypertenzí. Zdá se také, že riziko krvácivých komplikací se zvyšuje s délkou trvání trombolytické léčby.

Výskyt intrakraniálního krvácení při trombolytické léčbě činí podle Bassanda (budoucího prezidenta Evropské kardiologické společnosti) 0,9 %. Bassand uvedl též porovnání výskytu krvácení při krátkodobé léčbě streptokinázou (2 hodinová infuze) a déletrvající léčbě streptokinázou (12 hod.) (tabulka 9).

Toto porovnání ukazuje nižší výskyt krvácivých komplikací při použití streptokinázy v krátkodobé 2 hodiny trvající infuzi (1,5 milionu jednotek).

Literatura

1. Bassand, J. P. (2001): The selection of patients for thrombolysis. Přednáška na symposiu Pulmonary embolism: an update na XXIII. kongresu Evropské kardiologické společnosti, Stockholm.
2. Böttiger, B. W. (1997): Thrombolysis during cardiopulmonary resuscitation. *Fibrinolysis and Proteolysis* 11, Suppl. 2: 93–100.
3. Carson, J. L., Kelley, M. A., Duff, A. et al. (1992): The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 326: 1240–1245.
4. Dalla Volta, S., Palla, A., Santolucando, A. et al. (1992): PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of the acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol* 20: 520–526.
5. Delcroix, M., Vanderschueren, S., Mortelmans, L. et al. (1998): Recombinant staphylokinase thrombolysis in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 768a abstract.
6. Goldhaber, S. Z. (1995): Pulmonary embolism: thrombolysis improves survival in massive pulmonary embolism. *J Thromb. Thrombolysis* 2: 219–220.
7. Goldhaber, S. Z. (1999) Pulmonary embolism thrombolysis: Do we need another agent? *Am Heart J* 138: 1–2.
8. Goldhaber, S. Z. (2001): Thrombolysis in pulmonary embolism: a debatable indication. *Thromb Haemostat* 86: 444–461.
9. Goldhaber, S. Z., Haire, W. D., Feldstein, M. I. et al. (1993): Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 341: 507–511.
10. Goldhaber, S. Z., Kessler, C. M., Heit, J. A. et al. (1992): Recombinant tissue-type plasminogen activator versus a novel dosing regimen of urokinase in acute pulmonary embolism: a randomized controlled multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 20: 24–30.
11. Hyers, T. M., Agnelli, G., Hull, R. D. et al. (2001): Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 119: 176–193.
12. Jerjes-Sanchez, C., Ramirez-Rivera, A., Garcia, M. de Arriaga-Nava R. et al. (1995): Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: a randomised controlled trial. *J Thromb Thrombolysis* 2: 227–229.
13. Kanter, D. S., Mikkola, K. M., Patel, S. R. et al. (1997): Thrombolytic therapy for pulmonary embolism: frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest* 111: 1241–1245.
14. Kasper, W., Konstantinides, S., Geibel, A. et al. (1997): Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 30: 1165–1171.

Tabulka 9. Výskyt krvácivých komplikací při různém trvání trombolytické léčby akutní plicní embolie streptokinázou

	větší krvácení	menší krvácení	celkem
streptokináza 12 hod.	12 %	12 %	24 %
streptokináza 2 hod.	8 %	8 %	16 %

Kvantitativní skóre krvácivých komplikací trombolytické léčby masivní plicní embolie podle Bassanda 2001:

- časný cévní vstup 5,6×
- kavální filtr 3,4×
- tělesná hmotnost < 60 kg 2,1× (pokud se neprovede při dávkování korekce na nízkou tělesnou hmotnost)
- věk > 70 let 1,9×
- hypertenze 1,3×

U uvedeného je vidět, že nejvíce krvácivých komplikací bývá z intravaskulárních vstupů, zejména takových, které se nedají komprimovat nebo jsou obtížně komprimovatelné. Proto při podávání trombolytika dáváme přednost antekubitální žile a zavedení arteriálních katetrů se pokud možno vyhneme.

Léčbou krvácení při trombolýze je hemoterapie – ery-masa, plazma.

Není vhodné podávat fibrinogen a antifibrinolytika i.v., protože mají jen velmi omezený význam.

15. Konstantinides, S., Geibel, A., Olschewski, M. et al. (1997) Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism. Results of a multicenter registry. *Circulation* 96: 882–888.
16. Levine, M., Hirsh, J., Weitz, J. et al. (1990): A randomized trial of a single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with pulmonary embolism. *Chest* 98: 1473–1479.
17. Meneveau, N., Bassand, J. P., Schiele, F. et al. (1993): Safety of thrombolytic therapy in elderly patients with massive pulmonary embolism: a comparison with nonelderly patients. *J Am Coll Cardiol* 22: 1075–1079.
18. Meneveau, N., Schiele, F., Metz, D. et al. (1998): 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* 31: 1057–1063.
19. Meneveau, N., Schiele, F., Vuilleminot, A. et al. (1997): Streptokinase vs alteplase in massive pulmonary embolism. A randomized trial assessing right heart haemodynamics and pulmonary vascular obstruction. *Eur Heart J* 18: 1141–1148.
20. Pacouret, G., Barnes, S. J., Hopkins, G., Charbonnier, B. (1998): Rapid haemodynamic improvement following saruplase in recent massive pulmonary embolism. *Thromb Haemostat* 79: 264–267.
21. Squire, I. B., Lawley, W., Fletcher, S. et al. (1999): Humoral and cellular immune responses up to 7,5 years after administration of streptokinase for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 20: 1245–1252.
22. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology: Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301–1336.
23. Tebbe, U., Graf, A., Kranke, W. et al. (1999): Hemodynamic effects of double bolus reteplase versus alteplase infusion in a massive pulmonary embolism. *Am Heart J* 138: 39–44.
24. The Urokinase Pulmonary Embolism Trial: a national cooperative study. *Circulation* 1973; 47, Suppl. II: 1–108.
25. Van de Werf, F. (1999): Streptokinase ...never again. Editorial. *Eur Heart J* 20: 1215.
26. Widimský, J., Malý, J. (2001): Doporučení diagnostiky a léčby plicní embolie. *Verze 2001. Cor Vasa* 43: 158–184.