

Ostra zatorowość płucna

Stavros Konstantinides, MD

Adres:

Department of Cardiology and Pulmonology,
Georg August University of Göttingen, Göttingen, Niemcy.
Prośby o przedruki: dr Konstantinides,
Department of Cardiology and Pulmonology,
Georg August University School of Medicine,
D-37099 Göttingen, Germany; lub
e-mail: skonstan@med.uni-goettingen.de

N Engl J Med 2008; 359:2804-2813.

Niniejszy artykuł rozpoczyna się od krótkiego opisu przypadku odnoszącego się do częstego problemu klinicznego. Następnie przedstawiono dowody zasadności różnych strategii postępowania, a także dokonano przeglądu formalnych zaleceń, jeżeli takie istnieją. Na koniec artykułu autor zaprezentował własne zalecenia kliniczne.

Sześćdziesięciodwuletni mężczyzna zgłosił się do lekarza z powodu stopniowo nasilającej się od 5 dni duszności i orthopnoe. Objawy wystąpiły po powrocie z trzydniowej podróży służbowej na Daleki Wschód. W badaniu przedmiotowym częstość rytmu serca wynosiła 102 uderzenia na minutę, a ciśnienie tętnicze 110/60 mm Hg. Wysycenie krwi tętniczej tlenem w czasie oddychania powietrzem atmosferycznym wynosiło 86%. Żyłki szyjne były poszerzone. Nad sercem nie stwierdzono szmeru. Osłuchiwanie płuc nie wykazało nieprawidłowości, podobnie jak badanie kończyn. Stężenie dimeru D wynosiło 5,13 mg/l (wartości prawidłowe poniżej 0,5 mg/l), a stężenie troponiny T było mniejsze niż 0,01 g/l. Tomografia komputerowa wykazała liczne skrzepliny w tętnicach płucnych oraz powiększenie prawej komory. Jakiego powinno być postępowanie w tym przypadku?

Problem kliniczny

Ostra zatorowość płucna jest jedną z głównych przyczyn powikłań i zgonów związanych z leczeniem chirurgicznym, urazami i chorobami internistycznymi. Może również występować po długich podróżach lotniczych. Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa jest odpowiedzialna nawet za 15% wszystkich zgonów szpitalnych, a także 20-30% zgonów związanych z ciążą i porodem w Stanach Zjednoczonych i Europie. Roczną częstość występowania zatorowości płucnej ocenia się na 23 do 69 przypadków na 100 000 populacji [1,2]. Śmiertelność różni się znacznie w zależności od ciężkości choroby [3,4]. Na podstawie danych wskazujących na to, że przeciętna śmiertelność w ciągu 2 tygodni od rozpoznania wynosi w przybliżeniu

11% [5], w raporcie naczelnego lekarza Stanów Zjednoczonych (US Surgeon General) oceniono, że żylna choroba zakrzepowo-zatorowa jest w tym kraju przyczyną co najmniej 100 000 zgonów rocznie [6].

Strategie i dowody

STRATEGIA DIAGNOSTYCZNA W PRZYPADKU PODEJRZENIA ZATOROWOŚCI PŁUCNEJ

Czynniki sprzyjające występowaniu zatorowości płucnej oraz diagnostyka w przypadku podejrzenia zatorowości płucnej były tematem niedawnego przeglądu opublikowanego w *New England Journal of Medicine* [7]. Powszechnie obserwowane objawy podmiotowe, takie jak duszność, ból

w klatce piersiowej lub kaszel, objawy przedmiotowe, takie jak przyspieszenie częstości oddechów, tachykardia lub cechy zakrzepicy żył głębokich, a także nieprawidłowości w rutynowych badaniach laboratoryjnych, w tym hipoksemia i hiperkapnia, charakteryzują się małą czułością i swoistością diagnostyczną. Elektrokardiogram i zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej także mają małą czułość i swoistość, chociaż są przydatne jako metody zwiększające (lub osłabiające) podejrzenie kliniczne. Skale opracowane na podstawie reguł predykcyjnych, które łączą początkowe objawy kliniczne z czynnikami predysponującymi, okazały się przydatnym narzędziem określania klinicznego prawdopodobieństwa zatorowości płucnej. Zaleca się posługiwanie się skalą Wellsa [8] lub skalą genewską [9], ponieważ mogą one ułatwić dalsze postępowanie diagnostyczne i usprawnić interpretację wyników badań dodatkowych (ryc. 1, a także tabela 1 Dodatku dostępnym wraz z pełnym tekstem niniejszego artykułu na stronie internetowej www.nejm.org) [13].

U pacjentów z małym lub umiarkowanym klinicznym prawdopodobieństwem zatorowości płucnej jako następny krok postępowania diagnostycznego zaleca się oznaczenie stężenia dimeru D. Stężenie dimeru D mniejsze niż 0,5 mg/l, oznaczone za pomocą testu immunoenzymatycznego (ELISA) o dużej czułości, pozwala wiarygodnie wykluczyć obecność krążącej fibryny i w ten sposób w praktyce umożliwia wykluczenie rozpoznania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Ujemny wynik oznaczenia dimeru D może wyeliminować potrzebę dalszych badań diagnostycznych u prawie 30% pacjentów z podejrzeniem zatorowości płucnej [9,14,15]. Oznaczanie dimeru D nie powinno natomiast być wykorzystywane w diagnostyce pacjentów z dużym klinicznym prawdopodobieństwem zatorowości płucnej, ponieważ u takich pacjentów ujemna wartość predykcyjna tego testu jest mała (ryc. 1) [16]. Oznaczenie dimeru D można również pominąć w diagnostyce u pacjentów w wieku powyżej 80 lat, hospitalizowanych lub z nowotworem, a także u kobiet w ciąży, ponieważ w tych grupach stężenie dimeru D jest często nieswoiście zwiększone.

OBRAZOWANIE ŻYŁ KOŃCZYN DOLNYCH ORAZ TĘNIC PŁUCNYCH

Ultrasonograficzny test uciskowy pozwala wykryć zakrzepicę żył głębokich w odcinku proksymalnym u około 20% pacjentów z zatorowością płucną, a odsetek ten zwiększa się dwukrotnie, kiedy ocenia się również żyły dystalne. Dodatni wynik pozwala w praktyce rozpoznać żylną chorobę zakrzepowo-zatorową i może eliminować potrzebę wykonywania dodatkowych badań obrazowych. Ponadto ultrasonografia żył kończyn dolnych wykonywana w połączeniu z angiografią metodą jednorzędowej tomografii komputerowej (TK) zwiększa czułość tej ostatniej [17].

Obecnie w większości ośrodków wykorzystuje się wielorzędową TK, która może być stosowana jako wiarygodne pojedyncze badanie obrazowe, umożliwiające w większości przypadków rozpoznanie lub wykluczenie zatorowości płucnej (ryc. 1) [10,11,14]. Wielorzędowa TK

może również dostarczać potencjalnie pożytecznych informacji prognostycznych, umożliwiając ocenę wielkości prawej komory [18,19]. W algorytmach diagnostycznych opartych na wynikach TK, które zostały zweryfikowane w prospektywnych próbach klinicznych dotyczących leczenia zatorowości płucnej [10,14], kładzie się nacisk na konieczność interpretacji wyników tego badania w połączeniu z oceną klinicznego prawdopodobieństwa choroby oraz wynikami oznaczenia stężenia dimeru D (ryc. 1). Ta strategia pozwala z powodzeniem podejmować decyzje terapeutyczne u prawie 98% chorych, a ryzyko nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w ciągu 3 miesięcy u pacjentów, u których na podstawie tej oceny wykluczono zatorowość płucną, wynosi zaledwie 1% [10]. Jednoczesne wykonywanie angio TK tętnic płucnych i flebografii TK zasadniczo nie jest zalecane, ponieważ takie łączne obrazowanie zwiększa ekspozycję na promieniowanie bez istotnego wzrostu swoistości lub ujemnej wartości predykcyjnej angio TK [12,20].

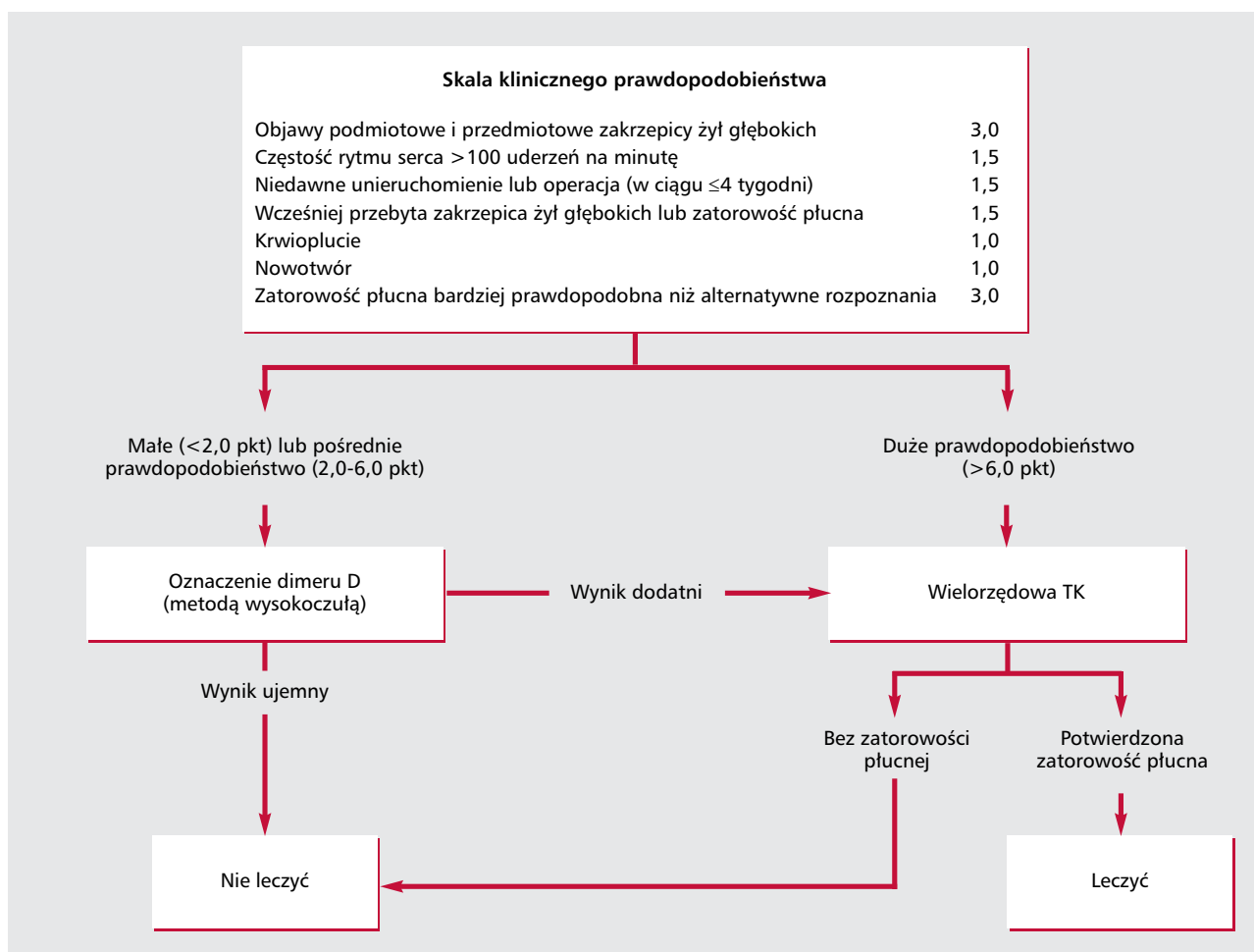
Jeżeli dożylnie podanie radiologicznego środka kontrastowego budzi obawy, alternatywą dla angio TK pozostaje wentylacyjno-perfuzyjna scyntygrafia płuc. Prawidłowy wynik scyntyigrafii może pozwolić wykluczyć chorobę, ale taki wynik uzyskuje się u nie więcej niż około jednej trzeciej pacjentów z podejrzeniem zatorowości płucnej [21], natomiast częste są wyniki niediagnostyczne. Dlatego też scyntyigrafii płuc zasadniczo nie zaleca się jako jedynej metody diagnostycznej do potwierdzenia rozpoznania zatorowości płucnej [13]. Wykorzystanie konwencjonalnej selektywnej (inwazyjnej) arteriografii płucnej zmniejszyło się i metoda ta jest obecnie zarezerwowana dla przypadków, w których rozważa się leczenie przezcewnikowe. Rezonans magnetyczny nie zapewnia obecnie wystarczającej czułości obrazowania dystalnych odgałęzień tętnic płucnych i dlatego na razie nie można zalecać go jako metody diagnostycznej w przypadku podejrzenia ostrej zatorowości płucnej.

Szczególny problem stwarzają pacjenci z podejrzeniem zatorowości płucnej, objawiającej się hipotonią lub wstrząsem. Kliniczne prawdopodobieństwo choroby jest u nich z reguły duże, a natychmiastowe rozpoznanie i rozpoczęcie leczenia może uratować życie chorego. W większości szpitali preferowaną metodą diagnostyczną jest wielorzędowa TK. Cenną alternatywną metodą może być jednak przyłóżkowe badanie echokardiograficzne, jeżeli nie ma możliwości natychmiastowego wykonania TK lub stan pacjenta jest zbyt niestabilny, aby możliwy był transport do pracowni TK (ryc. 2).

Możliwości leczenia

POCZĄTKOWE LECZENIE PRZECIWKRZEPLIWE

U wszystkich pacjentów z potwierdzoną zatorowością płucną należy niezwłocznie rozpocząć leczenie przeciwkrzepliwie heparyną. U pacjentów ze średnim lub dużym klinicznym prawdopodobieństwem zatorowości płucnej zaleca się rozpoczęcie leczenia przeciwkrzepliwego jeszcze przed uzyskaniem wyników kolejnych badań diagno-



RYCINA 1 Algorytm diagnostyczny w przypadku podejrzenia zatorowości płucnej u pacjenta bez hipotonii ani wstrząsu.

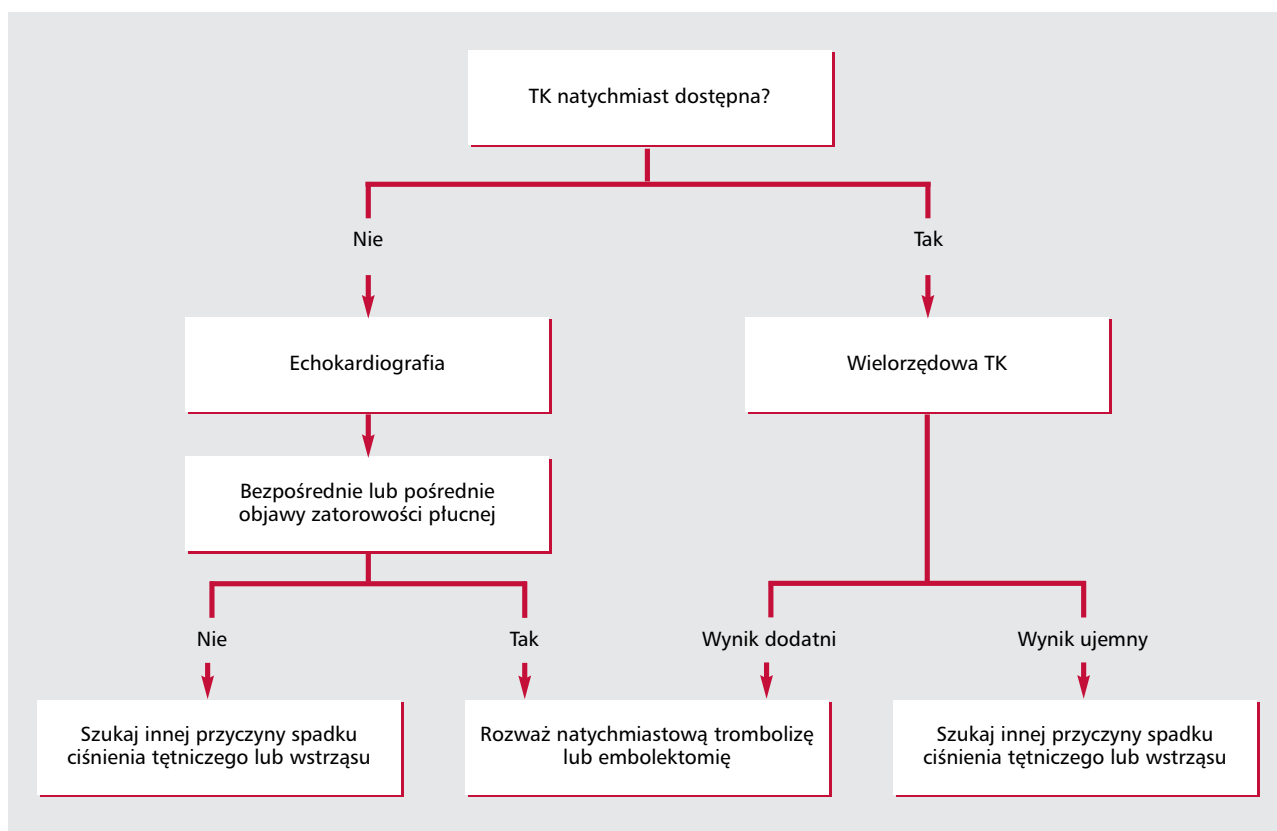
Ocena klinicznego prawdopodobieństwa choroby jest oparta na skali Wellsa (od 0 do 12,5 pkt, większy wynik wskazuje na większe prawdopodobieństwo) [8]. Zamiast skali Wellsa można też stosować zmodyfikowaną skalę geneeską [9] (tab. 1 w Dodatku). Jeżeli zamiast testu immunoenzymatycznego (ELISA) o dużej czułości do oznaczania stężenia dimeru D wykorzystuje się umiarkowanie czuły test lateksowy, na podstawie prawidłowego wyniku zatorowość płucną można wykluczyć tylko u pacjentów z małym prawdopodobieństwem klinicznym. Alternatywnie wynik w skali Wellsa można dzielić na dwie kategorie, klasyfikując zatorowość jako mało prawdopodobną (≤ 4 pkt) lub prawdopodobną (> 4 pkt). U pacjentów, u których zatorowość płucną uznano za mało prawdopodobną, ujemny wynik oznaczenia dimeru D – zarówno w przypadku zastosowania metody o dużej czułości, jak i metody o umiarkowanej czułości – pozwala wykluczyć to rozpoznanie bez potrzeby wykonywania dalszych badań [10]. Jeżeli uzyskano ujemny wynik angiografii płucnej metodą wielorzędowej tomografii komputerowej (TK), połączonej z flebografią lub nie, u pacjenta z dużym klinicznym prawdopodobieństwem choroby, to należy rozważyć możliwość wyniku fałszywie ujemnego i przeprowadzić dalsze badania w celu wykluczenia zatorowości płucnej. Możliwości diagnostyczne obejmują wtedy seryjne badanie ultrasonograficzne żył, wentylacyjno-perfuzyjną scyntyografię płuc oraz konwencjonalną (inwazyjną) angiografię płucną [11,12]. Jeżeli w wielorzędowej TK stwierdzono jedynie subsegmentalne ubytki wypełnienia (mogące odpowiadać skrzeplinom) u pacjenta z małym klinicznym prawdopodobieństwem choroby, to należy rozważyć możliwość wyniku fałszywie dodatniego i wykonać dalsze badania (np. ultrasonografię żył) w celu potwierdzenia rozpoznania [11,12]. To ostatnie zastrzeżenie może również odnosić się do pacjentów z pośrednim klinicznym prawdopodobieństwem choroby, ale u tych chorych potrzeba dalszych badań została słabiej ustalona [13].

stycznych [13,24]. W metaanalizie kilku dużych prób klinicznych wykazano, że heparyny drobnocząsteczkowe są co najmniej równie skuteczne jak heparyna niefrakcjonowana pod względem zapobiegania nawrotom objawowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (częstość nawrotów w ciągu 3 miesięcy 3,0 vs 4,4%; iloraz szans 0,68; 95% przedział ufności [PU] 0,42-1,09), a także co najmniej równie bezpieczne, jeżeli chodzi o częstość występowania poważnych krwawień (1,3 vs 2,1%; iloraz szans 0,67; 95% PU 0,36-1,27) [25]. Podobne dane uzyskano, stosując pentasacharyd fondaparinux. Fondaparinux i heparyny drobnocząsteczkowe są obecnie preferowane w stosunku do heparyny niefrakcjonowanej, ponieważ ich podawanie

jest łatwiejsze i wiąże się z mniejszą częstością występowania małopłytkowości wywołanej przez heparynę (patrz niżej).

Zalecane dawki heparyn, które są obecnie zarejestrowane do leczenia zatorowości płucnej, przedstawiono w tabeli 1. Leczenie heparyną kontynuuje się przez co najmniej 5-6 dni, podając jednocześnie doustny lek przeciwkrzepliwym (antagonistę witaminy K) do czasu uzyskania przez 2 kolejne dni wartości INR mieszczącego się w przedziale terapeutycznym (2,0-3,0).

Częstość występowania i leczenie małopłytkowości wywołanej przez heparynę zostały omówione w przeglądzie opublikowanym w *New England Journal of Medicine*



RYCINA 2 Postępowanie diagnostyczne w trybie pilnym w przypadku podejrzenia zatorowości płucnej u pacjenta z niskim ciśnieniem tętniczym lub we wstrząsie.

Bezpośrednim objawem zatorowości płucnej w przezklatkowym lub przezprzełykowym badaniu echokardiograficznym jest obecność skrzepliny w prawym przedsionku, prawej komórce lub tętnicy płucnej. Skrzepliny mogą wpuklać się do światła lewego przedsionka przez drożny otwór owalny [22]. Do pośrednich objawów należy dysfunkcja prawej komory (o której świadczy jej rozstrzeń, hipokineza wolnej ściany lub paradoksalny ruch przegrody międzykomorowej), skurczowy gradient ciśnienia między prawą komorą a prawym przedsionkiem przekraczający 30 mm Hg oraz czas akceleracji przepływu w tętnicy płucnej krótszy niż 80 milisekund [23]. Jeżeli stwierdza się bezpośrednie lub pośrednie objawy zatorowości płucnej, uzasadnione jest natychmiastowe leczenie (bez dalszych badań diagnostycznych), zwłaszcza jeżeli wciąż nie ma możliwości wykonania angiografii płucnej metodą tomografii komputerowej (TK) i utrzymuje się hipotonia lub wstrząs. Schemat zaadaptowany z wytycznych European Society of Cardiology z 2008 roku dotyczących rozpoznawania i leczenia zatorowości płucnej [13]. Ponieważ z weryfikacji algorytmów diagnostycznych w prospektywnych próbach klinicznych wykluczano pacjentów w niestabilnym stanie hemodynamicznym, te zalecenia odzwierciedlają opinię ekspertów.

ne [29], a także w niedawnych wytycznych [28]. Ryzyko tego potencjalnie śmiertelnego powikłania (śmiertelność 8-20%) zależy zarówno od rodzaju stosowanej heparyny, jak i sytuacji klinicznej. Częstość występowania jest największa (3-5%) wśród pacjentów poddawanych operacjom ortopedycznym oraz otrzymujących heparynę niefrakcjonowaną. Wśród pacjentów z oddziałów internistycznych i chirurgicznych otrzymujących heparynę drobnocząsteczkową częstość występowania małopłytkowości wywołanej przez heparynę jest mniejsza niż 1%, a wśród otrzymujących fondaparinux ryzyko to jest minimalne. Obecne zalecenia dotyczące monitorowania liczby płytek w czasie leczenia heparyną podsumowano w tabeli 1. W przypadku pośredniego lub dużego klinicznego podejrzenia małopłytkowości wywołanej przez heparynę należy przerwać podawanie heparyny, uwzględniając wszystkie możliwe jej źródła, i rozpocząć parenteralne podawanie bezpośredniego inhibitora trombiny, w szczególności argatrobanu lub lepirudyny, natomiast stosowanie bivalirudyny zostało zaaprobowane u pacjentów poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym.

LECZENIE TROMBOLITYCZNE

Wyniki randomizowanych prób klinicznych [30] dowodzą, że leki trombolityczne (np. urokinaza, streptokinaza i alteplaza) szybko rozpuszczają materiał zakrzepowo-zatorowy upośledzający drożność naczyń i wywierają korzystny wpływ hemodynamiczny. Największe korzyści obserwuje się, kiedy leczenie zostanie rozpoczęte w ciągu 48 godzin od wystąpienia objawów, ale tromboliza może być wciąż skuteczna nawet u pacjentów z objawami występującymi od 14 dni [31]. Leczenie trombolityczne wiąże się jednak z istotnym ryzykiem krwawienia. Analiza połączonych danych z badań, w których oceniano różne schematy leczenia trombolitycznego, wykazała, że łączna częstość występowania poważnych krwawień wynosi 13%, a częstość występowania krwawień śródczaszkowych lub zakończonych zgonem wynosi 1,8% [32]. Wydaje się, że czynnikiem o zasadniczym znaczeniu, który wpływa na bilans klinicznych korzyści i ryzyka w związku z leczeniem trombolitycznym, jest obecność i nasilenie niestabilności hemodynamicznej spowodowanej niewydolnością prawokomorową. Metaanaliza pięciu

TABELA 1 Lekki przeciwkrzepliwe stosowane w początkowym leczeniu zatorowości płucnej*

Lek	Dawka	Uwagi
Heparyna niefrakcjonowana (dożylny wlew) [†]	Dożylny bolus 80 j.m./kg mc., a następnie wlew z prędkością 18 j.m./kg mc./h	Prędkość wlewu należy modyfikować w celu utrzymania aPTT wydłużonego 1,5-2,5 razy w stosunku do wartości kontrolnej, co odpowiada terapeutycznemu stężeniu heparyny (0,3-0,7 j.m. anty Xa/ml) [‡] ; należy monitorować liczbę płytek, oceniając ją na początku leczenia oraz co drugi dzień od 4 do 14 dnia leczenia heparyną lub do momentu przerwania podawania heparyny; w przypadku zmniejszenia się liczby płytek o 50% lub wystąpienia incydentu zakrzepowego należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku małopłytkowości wywołanej przez heparynę [28]
Heparyny drobnocząsteczkowe (wstrzyknięcia podskórne) [§]		Skuteczność heparyn drobnocząsteczkowych nie była oceniana u pacjentów z hipotonią lub we wstrząsie i dlatego nie zaleca się ich stosowania u takich pacjentów; monitorowanie aktywności anty Xa może być przydatne u pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka krwawienia, a zwłaszcza u chorych z umiarkowanym lub znacznym upośledzeniem czynności nerek; potrzeba monitorowania aktywności anty Xa u kobiet w ciąży pozostaje kontrowersyjna; należy monitorować liczbę płytek, oceniając ją na początku leczenia oraz co drugi dzień od 4 do 14 dnia leczenia heparyną lub do momentu przerwania podawania heparyny. [¶]
Enoksaparyna	1,0 mg/kg mc. co 12 h lub 1,5 mg/kg mc. raz na dobę	Jeżeli klirens kreatyniny wynosi <30 ml/min, dawkę enoksaparyny należy zmniejszyć do 1 mg/kg mc. raz na dobę lub jako alternatywne leczenie rozważyć wlew heparyny niefrakcjonowanej [13]
Tinzaparyna Fondaparinux [§]	175 j./kg mc. raz na dobę 5 mg (masa ciała <50 kg); 7,5 mg (masa ciała 50-100 kg) lub 10 mg (masa ciała >100 kg), podawane raz na dobę	Lek jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min); nie ma potrzeby rutynowego monitorowania liczby płytek [28]

* aPTT – czas kaolinowo-kefalinowy.

[†] Heparyna niefrakcjonowana jest preferowanym leczeniem u pacjentów z ciężką dysfunkcją nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), ponieważ nie jest wydalana przez nerki, a także u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia (tj. pacjentów z wrodzoną lub nabytą skazą krwotoczną, aktywnym owrzodzeniem lub angiodyspazją w obrębie przewodu pokarmowego, po niedawno przeżytym udarze krwotocznym, po niedawnej operacji mózgu, rdzenia kręgowego lub okulistycznej, z retinopatią cukrzycową lub z bakteryjnym zapaleniem wsierdza) ze względu na krótki czas działania i odwracalne działanie przeciwkrzepliwe.

[‡] Zaleca się, aby do modyfikacji dawki w czasie leczenia wykorzystywać wystandaryzowane nomogramy, takie jak ten, który zaproponowali Raschke i wsp. [27].

[§] Tinzaparynę i fondaparinux zarejestrowano wyraźnie do leczenia ostrej zatorowości płucnej. Enoksaparyna została zarejestrowana do leczenia zakrzepicy żył głębokich, zarówno towarzyszącej zatorowości płucnej, jak i bez zatorowości.

[¶] To zalecenie odnosi się do pacjentów po operacji, a także pacjentów z oddziałów internistycznych i pacjentek z oddziałów położniczych, u których w ciągu poprzedzających 100 dni stosowano heparynę niefrakcjonowaną [28,29]. Niektórzy eksperci są zdania, że u pacjentów z oddziałów internistycznych i pacjentek z oddziałów położniczych, u których stosowano tylko heparynę drobnocząsteczkową, nie ma potrzeby rutynowego monitorowania liczby płytek [28].

^{||} Wstrzyknięcia enoksaparyny w dawce 1,5 mg/kg mc. raz na dobę zostały zarejestrowane jako metoda leczenia zatorowości płucnej w warunkach szpitalnych w Stanach Zjednoczonych oraz niektórych, ale nie wszystkich krajach europejskich.

randomizowanych prób klinicznych, do których włączano pacjentów z hipotonią lub we wstrząsie, wykazała, że leczenie trombolityczne skutecznie zmniejszało ryzyko zgonu lub nawrotu zatorowości płucnej (9,4 vs 19,0% w czasie podawania wyłącznie heparyny; iloraz szans 0,45; 95% PU 0,22-0,92; liczba pacjentów, których należy poddać leczeniu, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu zdarzeniu [number needed to treat]: 10) [30]. W związku z tym leczenie trombolityczne jest wskazane u tych pacjentów z zatorowością płucną, u których stwierdza się hipotonię lub wstrząs [13,24]. Natomiast korzyści z leczenia trombolitycznego u pacjentów z zatorowością płucną i prawidłowym ciśnieniem tętniczym nie zostały tak jed-

noznacznie ustalone. Wyniki randomizowanej próby klinicznej pozwalają sądzić, że wybrani pacjenci z cechami dysfunkcji prawej komory, u których ryzyko krwawienia jest małe, mogą odnosić korzyści z wczesnego leczenia trombolitycznego [33]. W tym badaniu wczesne leczenie alteplazą i heparyną, które porównywano z konwencjonalnym leczeniem przeciwkrzepliwym, zmniejszało potrzebę stosowania doraźnych środków terapeutycznych w czasie pobytu w szpitalu, jednak nie stwierdzono zmniejszenia umieralności wewnątrzszpitalnej.

Przegląd metod leczenia trombolitycznego zatorowości płucnej przedstawiono w tabeli 2, w której wymieniono również bezwzględne i względne przeciwwskazania

TABELA 2 Leki trombolityczne, schematy ich podawania oraz przeciwwskazania do trombolizy

Lek	Schemat podawania	Przeciwwskazania do trombolizy*
Streptokinaza [†]	Dawka nasycająca 250 000 j. w ciągu 30 minut, następnie 100 000 j./h przez 12-24 godziny; przyspieszony schemat podawania: 1,5 miliona jednostek w ciągu 2 godzin [‡]	Bezwzględne – udar krwotoczny lub udar mózgu o nieustalonej etiologii, udar niedokrwieny w ciągu poprzedzających 6 miesięcy, nowotwory ośrodkowego układu nerwowego, poważny uraz, operacja lub uraz głowy w ciągu poprzedzających 3 tygodni
Urokinaza ^{†§}	Dawka nasycająca 4400 j./kg mc. w ciągu 10 minut, a następnie 4400 j./kg mc. przez 12-24 godziny; przyspieszony schemat podawania: 3 miliony jednostek w ciągu 2 godzin [‡]	Względne – incydent przemijających zaburzeń krążenia mózgowego w ciągu poprzedzających 6 miesięcy, doustne leczenie przeciwkrzepliwie, ciąża lub pierwszy tydzień po porodzie, niepoddające się uciskowi naczynia, urazowa resuscytacja, oporne na leczenie nadciśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe > 180 mm Hg), zaawansowana choroba wątroby, infekcyjne zapalenie wsierdza, aktywne owrzodzenie trawienne
Alteplaza [†]	100 mg w ciągu 2 godzin [¶] ; przyspieszony schemat podawania: 0,6 mg/kg mc. w ciągu 15 minut	
Retepłaza [*]	Dwa bolusy 10 j. w odstępie 30 minut	
Tenekteplaza ^{**}	Bolus 30-50 mg w ciągu 5-10 sekund, zależny od masy ciała (<60 kg: 30 mg; ≥60 do <70 kg: 35 mg; ≥70 do <80 kg: 40 mg; ≥80 do <90 kg: 45 mg; ≥90 kg: 50 mg)	

* Lista przeciwwskazań została zaadaptowana z zaleceń dotyczących leczenia świeżego zawału mięśnia sercowego [34]. Te przeciwwskazania odnoszą się do wszystkich leków trombolitycznych

† Heparyny niefrakcjonowanej we wlewie nie należy podawać jednocześnie ze streptokinazą lub urokinazą, natomiast można ją podawać razem z alteplazą lub reteplazą. U pacjentów z zatorowością płucną nie oceniano podawania heparyn drobnocząsteczkowych jednocześnie z leczeniem trombolitycznym.

‡ Zasadniczo zaleca się krótki czas trwania wlewu (2 godziny).

§ Urokinaza jest dostępna w niektórych krajach europejskich, ale nie w Stanach Zjednoczonych.

¶ Ten schemat podawania został zarejestrowany przez FDA.

|| Jest to niezarejestrowane zastosowanie reteplazy.

** Jest to niezarejestrowane zastosowanie tenekteplazy. Przedstawiony schemat podawania jest zalecany u pacjentów ze świeżym zawałem mięśnia sercowego. Wstępne dane wskazują na jego bezpieczeństwo i skuteczność również u pacjentów z zatorowością płucną.

takiego leczenia. Dane z bezpośrednich porównawczych prób klinicznych wskazują, że zarejestrowane leki trombolityczne są równoważne pod względem klinicznych wyników leczenia, a więc preferowane są schematy leczenia wiążące się z krótszym czasem infuzji. Nie wykazano, aby wlew leku trombolitycznego przez cewnik bezpośrednio do tętnicy płucnej miał jakąkolwiek przewagę nad ogólnoustrojowym dożylnym leczeniem trombolitycznym [24].

CHIRURGICZNE I INTERWENCYJNE LECZENIE ZATOROWOŚCI PŁUCNEJ

U pacjentów z hipotonią lub we wstrząsie, u których leczenie trombolityczne zawiodło lub jest bezwzględnie przeciwwskazane (tab. 2), leczeniem ratującym życie może być chirurgiczna embolektomia w trybie nagłym, pod warunkiem że możliwe jest przeprowadzenie tej operacji w tym samym ośrodku lub pacjenta można niezwłocznie skierować do referencyjnego ośrodka specjalistycznego [24,35]. Chirurgicznie usunięcie skrzeplin płucnych jest również zasadniczo zalecane u osób z balotującą skrzepliną w prawym przedsionku lub w prawej komorze, a także u pacjentów z zagrażającą zatorowością paradoksalną przez drożny otwór owalny [13]. Jest też możliwość, że wybrani pacjenci z hipotonią lub we wstrząsie, u których nie można zastosować leczenia trombolitycznego, są kandydatami do przeszłokornej trombektomii przezcewnikowej [36].

Filtry wszczepiane do żyły głównej dolnej, które wykorzystuje się jako środek chroniący przed nawrotami zatorowości płucnej, są dostępne od prawie 40 lat. Stosowanie stałych filtrów wiąże się z odległymi następstwami, takimi jak zakrzepica żył głębokich i zespół pozakrzepowy [37]. Zasadniczo odradza się stosowanie tych filtrów u pacjentów z zatorowością płucną. Wprowadzenie czasowego filtra żylnego można natomiast rozważać, kiedy duże jest zarówno ryzyko nawrotu zatorowości płucnej, jak i ryzyko krwawienia w związku z leczeniem przeciwkrzepliwym. Taka sytuacja może zdarzyć się na przykład u osoby z rozległą zakrzepicą we wczesnym okresie po operacji neurochirurgicznej, a także u kobiety w ciąży, u której do przewidywanego terminu porodu zostało tylko kilka dni [13]. Optymalny czas stosowania filtra nie został ustalony, jednak zasadniczo filtry należy usuwać, kiedy tylko można bezpiecznie powrócić do przyjmowania leków przeciwkrzepliwych.

STRATEGIE LECZENIA W ZALEŻNOŚCI OD CIĘŻKOŚCI CHOROBY

Zatorowość płucna związana z niedużym ryzykiem

Do tej grupy należą pacjenci z zatorowością płucną, u których początkowo stwierdza się prawidłowe ciśnienie tętnicze. U tych chorych ryzyko zgonu lub powikłań w czasie hospitalizacji jest małe (tab. 3). Jeżeli klinicznie

TABELA 3 Stratyfikacja ryzyka zgonu w związku z zatorowością płucną a wybór leczenia w zależności od ciężkości choroby*

Wczesne ryzyko zgonu	Czynnik ryzyka			Zalecane leczenie
	Wstrząs lub niskie ciśnienie tętnicze (ocena kliniczna)	Dysfunkcja prawej komory (echokardiografia lub wielorzędowa TK)	Uszkodzenie mięśnia sercowego (oznaczenie troponiny sercowej)	
Duże	+	+ [†]	Nie dotyczy [‡]	Heparyna niefrakcjonowana + tromboliza lub embolektomia
Inne niż duże				
Pośrednie§	–	+	+	Heparyna drobnocząsteczkowa lub fondaparinux; zasadniczo bez wczesnej trombolizy; należy monitorować stan kliniczny i czynność prawej komory
	–	+	–	
	–	–	+	
Małe	–	–	–	Heparyna drobnocząsteczkowa lub fondaparinux; zasadniczo bez wczesnej trombolizy; rozważyć leczenie w trybie ambulatoryjnym

* Zaadaptowane z modyfikacjami z wytycznych European Society of Cardiology z 2008 roku dotyczących rozpoznawania i leczenia zatorowości płucnej [13]. TK – tomografia komputerowa.

[†] Jeżeli czynność prawej komory w badaniu echokardiograficznym jest prawidłowa lub jeżeli w TK nie stwierdzono powiększenia prawej komory u pacjenta z zaburzeniami hemodynamicznymi i klinicznym podejrzeniem zatorowości płucnej, to należy poszukiwać alternatywnego rozpoznania.

[‡] Wynik oznaczenia troponiny nie wpływa na ocenę ryzyka ani leczenie u pacjentów z ostrą zatorowością płucną i zaburzeniami hemodynamicznymi.

[§] Mimo iż wyrażano pogląd, iż u pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, u których stwierdza się zarówno dysfunkcję prawej komory, jak i cechy uszkodzenia mięśnia sercowego, ryzyko zgonu jest większe niż u pacjentów z tylko jednym z tych czynników ryzyka, obecnie nie ma definitywnych dowodów, że u takich chorych należy stosować bardziej intensywne leczenie.

podejrzewa się zatorowość płucną u pacjenta bez zaburzeń hemodynamicznych, w oczekiwaniu na wyniki dalszych badań diagnostycznych zalecane jest rozpoczęcie leczenia przeciwkrzepliwego heparyną niefrakcjonowaną lub drobnocząsteczkową. Po potwierdzeniu rozpoznania zatorowości płucnej za pomocą algorytmu, takiego jak ten, który zaproponowano na rycinie 1, początkowym leczeniem z wyboru jest heparyna drobnocząsteczkowa lub fondaparinux, podawane podskórnie w dawce dostosowanej do masy ciała (tab. 1) bez rutynowego monitorowania aktywności anty-Xa. U pacjentów z zatorowością płucną związaną z niedużym ryzykiem zasadniczo nie zaleca się intensywnej rekanalizacji, uzyskiwanej na przykład za pomocą wczesnego leczenia trombolitycznego (tab. 3) [30].

Pojęcie zatorowości płucnej związanej z pośrednim ryzykiem (submasywnej) odnosi się do zatorowości w podgrupie pacjentów, u których ryzyko zgonu lub poważnych powikłań może być zwiększone, jeżeli początkowy obraz kliniczny obejmuje cechy dysfunkcji prawej komory bądź uszkodzenia mięśnia sercowego z powodu przeciążenia ciśnieniowego. W badaniach kohortowych do rozpoznawania dysfunkcji prawej komory wykorzystywano różne parametry echokardiograficzne (wspomniane krótko na ryc. 2) [23]. Mimo iż standaryzacja tych parametrów była na ogół słaba, wydaje się, że wyniki tych badań, a także przeprowadzona *post hoc* analiza danych z dużego rejestru potwierdzają, iż dysfunkcja prawej komory stwierdzona w badaniu echokardiograficznym może być niezależnym czynnikiem predykcyjnym gorszego roko-

wania. Retrospektywne dane wskazują również na prognostyczne znaczenie powiększenia prawej komory w projekcji czterojamowej stwierdzanej w TK [18,19]. Do wykrywania uszkodzenia i dysfunkcji mięśnia sercowego u pacjentów z ostrą zatorowością płucną wykorzystywano również biomarkery sercowe, a szczególnie oznaczenie stężenia troponin i peptydów natriuretycznych [39,40]. Te biomarkery charakteryzują się dużą ujemną wartością predykcyjną (tj. prawidłowe stężenie wskazuje na małe ryzyko zgonu lub powikłań), natomiast ich dodatnia wartość predykcyjna jest mała, a więc samo zwiększone stężenie biomarkera nie przesądza o potrzebie wdrożenia intensywnego wczesnego leczenia innego niż leczenie przeciwkrzepliwie heparyną.

Obecnie za odpowiednie leczenie u większości pacjentów z zatorowością płucną związaną z pośrednim ryzykiem, u których stwierdza się prawidłowe ciśnienie tętnicze, uważa się podawanie heparyny drobnocząsteczkowej lub fondaparinuxu (tab. 3). Można jednak rozważyć wczesne leczenie trombolityczne u wybranych pacjentów z dużym ryzykiem wczesnego zgonu (na przykład z powodu uprzednio występującej niewydolności serca lub niewydolności oddechowej), u których leki trombolityczne nie są przeciwwskazane (tab. 2).

Zatorowość płucna związana z dużym ryzykiem

Zatorowość płucną związaną z dużym ryzykiem (masywną) definiuje się na podstawie występowania wstrząsu kardiogennego i/lub utrzymującej się hipotonii. Do tej gru-

py należy 5% wszystkich przypadków zatorowości płucnej, które wiążą się z dużym ryzykiem zgonu w okresie wewnątrzszpitalnym, zwłaszcza w ciągu pierwszych godzin od przyjęcia do szpitala [3,41]. U pacjentów z podejrzeniem masywnej zatorowości płucnej, oczekując na wyniki dalszych badań diagnostycznych, należy niezwłocznie podać bolus heparyny niefrakcjonowanej, dobierając dawkę w zależności od masy ciała. Jeżeli rozpoznanie masywnej zatorowości płucnej zostanie potwierdzone za pomocą algorytmu, takiego jak ten, który zaproponowano na rycinie 2, należy niezwłocznie podać lek trombolityczny. Jeżeli tromboliza jest bezwzględnie przeciwwskazana albo okazała się nieskuteczna, cennym alternatywnym leczeniem jest chirurgiczna embolektomia lub przezcewnikowa fragmentacja bądź usunięcie skrzepliny (tab. 3).

Niewyjaśnione kwestie

Obecnie pozostaje niejasne, czy wykonywanie dodatkowych badań obrazowych jest konieczne do potwierdzenia lub wykluczenia rozpoznania zatorowości płucnej, jeżeli wynik TK jest niezgodny z oceną prawdopodobieństwa choroby przed badaniem (prawidłowy wynik angio-TK pomimo dużego klinicznego prawdopodobieństwa zatorowości płucnej lub odwrotnie). Kontrowersyjne pozostaje również właściwe leczenie u pacjentów z zatorowością płucną związaną z pośrednim ryzykiem. Obecnie prowadzona jest duża międzynarodowa, randomizowana próba kliniczna, której celem jest ustalenie, czy pacjenci z prawidłowym ciśnieniem tętniczym i dysfunkcją prawej komory wykrytą w echokardiografii lub TK, a także z cechami uszkodzenia mięśnia sercowego, na które wskazuje dodatni wynik oznaczenia troponiny, mogą odnosić korzyści z wczesnego leczenia trombolitycznego (numer badania w rejestrze ClinicalTrials.gov: NCT00639743). Na drugim końcu spektrum ciężkości choroby znajdują się pacjenci z ostrą zatorowością płucną i szczególnie małym ryzykiem zgonu lub poważnych powikłań, u których można rozważyć ambulatoryjne leczenie heparyną drobnocząsteczkową [24]. Stwierdzono, że model służący do oceny rokowania, w którym uwzględnia się czynniki demograficzne, choroby współistniejące i początkowy obraz kliniczny, umożliwia identyfikację pacjentów z grupy małego ryzyka z ujemną wartością predykcyjną bliską 99% (tab. 2 w Dodatku) [42,43]. Pozostaje niejasne, czy warunkiem rozważania leczenia w domu powinien również być ujemny wynik oznaczenia biomarkera (a zwłaszcza mózgowego peptydu natriuretycznego [BNP] lub N-końcowego fragmentu cząsteczki pro-BNP, ponieważ ujemny wynik każdego z tych oznaczeń charakteryzuje się bardzo dużą ujemną wartością predykcyjną w odniesieniu do niepomyślnego rokowania we wczesnym okresie).

Obecnie trwają badania nad nowymi doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi, w tym bezpośrednim inhibitorem trombiny – dabigatranem oraz inhibitorami czynnika Xa – rivaroksabanem i apiksabanem, jako lekami alternatywnymi wobec warfaryny w długoterminowej wtórnej prewencji żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Wytyczne towarzystw naukowych

Wytyczne dotyczące leczenia ostrej zatorowości płucnej zostały ostatnio opublikowane przez American College of Chest Physicians [24] oraz European Society of Cardiology [13]. Strategie leczenia zaproponowane w niniejszym artykule są zasadniczo zgodne z tymi wytycznymi.

Podsumowanie i zalecenia

Postępowanie diagnostyczne u pacjentów z podejrzeniem zatorowości płucnej powinno rozpoczynać się od oceny klinicznego prawdopodobieństwa choroby za pomocą zweryfikowanej skali klinicznej. Jeżeli kliniczne prawdopodobieństwo zatorowości płucnej jest małe lub średnie, to ujemny wynik oznaczenia dimeru D (stężenie mniejsze niż 0,5 mg/l) w praktyce wyklucza to rozpoznanie, natomiast dodatni wynik wskazuje na potrzebę dalszej diagnostyki, najlepiej za pomocą wielorzędowej TK. U pacjenta opisanego na początku artykułu kliniczne prawdopodobieństwo choroby było średnie, wynik oznaczenia dimeru D dodatni, a wielorzędowa TK potwierdziła rozpoznanie zatorowości płucnej. Należy więc niezwłocznie rozpocząć leczenie przeciwkrzepliwie. Autor zastosowałby heparynę drobnocząsteczkową lub fondaparinux, kierując się udowodnioną skutecznością, większą łatwością stosowania oraz korzystniejszym profilem bezpieczeństwa każdego z tych leków w porównaniu z heparyną niefrakcjonowaną. Stwierdzenie powiększenia prawej komory w TK wskazuje na zatorowość płucną związaną z pośrednim ryzykiem. Należy rozważyć wczesne leczenie trombolityczne, ale jego rola w takich przypadkach pozostaje niepewna i u tego chorego autor raczej nie zastosowałby takiego leczenia, biorąc pod uwagę ujemny wynik oznaczenia troponiny. Z rozpoczęciem leczenia warfaryną zaczęłaby do drugiego lub trzeciego dnia hospitalizacji, aby mieć pewność, że nie nastąpi progresja dysfunkcji prawej komory do stadium niestabilności hemodynamicznej, ponieważ taka sytuacja uzasadniałaby późne leczenie trombolityczne. Autor przerwałby podawanie heparyny po uzyskaniu INR mieszczącego się w przedziale terapeutycznym (2,0-3,0) przez dwa kolejne dni w czasie leczenia warfaryną.

Dr Konstantinides otrzymywał honoraria za wykłady od firm Boehringer Ingelheim, CSL Behring, GlaxoSmithKline oraz Sanofi-Aventis. Nie zgłoszono żadnych innych potencjalnych konfliktów interesów odnoszących się do tego artykułu.

From The New England Journal of Medicine 2008; 359: 2804-2813. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2008, 2009 Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved.

Piśmiennictwo

1. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585-593.
2. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the

- Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 933-938.
3. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1165-1171.
 4. Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992; 326: 1240-1245.
 5. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386-1389.
 6. Office of the Surgeon General. Acting Surgeon General issues „call to action to prevent deep vein thrombosis and pulmonary embolism.” September 2008. (Accessed December 1, 2008, at <http://www.surgeongeneral.gov/news/pressreleases/pr20080915.html>.)
 7. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008; 358: 1037-1052.
 8. 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 by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med* 2001; 135: 98-107.
 9. Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006; 144: 165-171.
 10. van Belle A, Büller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006; 295: 172-179.
 11. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006; 354: 2317-2327.
 12. Stein PD, Woodard PK, Weg JG, et al. Diagnostic pathways in acute pulmonary embolism: recommendations of the PIOPED II Investigators. *Radiology* 2007; 242: 15-21.
 13. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides SV, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008; 29: 2276-2315.
 14. 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.
 15. Kruip MJ, Slob MJ, Schijen JH, van der Heul C, Büller HR. Use of a clinical decision rule in combination with D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism: a prospective management study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1631-1635.
 16. Righini M, Aujesky D, Roy PM, et al. Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2483-2487.
 17. 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.
 18. van der Meer RW, Pattynama PM, van Strijen MJ, et al. Right ventricular dysfunction and pulmonary obstruction index at helical CT: prediction of clinical outcome during 3-month follow-up in patients with acute pulmonary embolism. *Radiology* 2005; 235: 798-803.
 19. Schoepf UJ, Kucher N, Kipfmüller F, Quiroz R, Costello P, Goldhaber SZ. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: a predictor of early death in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004; 110: 3276-3280.
 20. Hunsaker AR, Zou KH, Poh AC, et al. Routine pelvic and lower extremity CT venography in patients undergoing pulmonary CT angiography. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190: 322-326.
 21. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 2743-2753.
 22. Kucher N, Goldhaber SZ. Management of massive pulmonary embolism. *Circulation* 2005; 112: e28-e32.
 23. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J* 2008; 29: 1569-1577.
 24. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comero AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133: Suppl: 454S-545S. [Erratum, *Chest* 2008; 134: 892.]
 25. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004; 140: 175-183.
 26. The Matisse Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 1695-1702. [Erratum, *N Engl J Med* 2004; 350: 423.]
 27. Raschke RA, Gollighare B, Peirce JC. The effectiveness of implementing the weight-based heparin nomogram as a practice guideline. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1645-1649.
 28. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133: Suppl: 340S-380S.
 29. Arepally GM, Ortel TL. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2006; 355: 809-817.
 30. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli 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.
 31. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997; 80: 184-188.
 32. Konstantinides S, Marder VJ. Thrombolysis in venous thromboembolism. In: Colman RW, Marder VJ, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ, eds. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 1317-29.
 33. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002; 347: 1143-1150.
 34. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 28-66.
 35. Leacche M, Unic D, Goldhaber SZ, et al. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 1018-1023.
 36. Kucher N. Catheter embolectomy for acute pulmonary embolism. *Chest* 2007; 132: 657-663.
 37. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 409-415.
 38. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1777-1781.
 39. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 425-430.

40. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007; 116: 427-433.
41. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation* 2006; 113: 577-582.

42. Jiménez D, Yusen RD, Otero R, et al. Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy. *Chest* 2007; 132: 24-30.
43. Aujesky D, Roy PM, Le Manach CP, et al. Validation of a model to predict adverse outcomes in patients with pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2006; 27: 476-481.



Komentarz

prof. dr hab. n. med. Adam Torbicki
Klinika Chorób Wewnętrznych Klatki Piersiowej,
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa

ZATOROWOŚĆ PŁUCNA – KORZYSTAJMY Z AKTUALNYCH WYTYCZNYCH Z... KORZYŚCIĄ DLA NASZYCH PACJENTÓW!

Komentowany artykuł jest kolejnym ważnym doniesieniem porządkującym wiedzę i promującym medycynę opartą na dowodach naukowych w zaniedbanym dotąd pod tym względem obszarze zatorowości płucnej (ZP). Co szczególnie godne podkreślenia, do napisania tego artykułu w redagowanym w Stanach Zjednoczonych czołowym piśmie medycznym świata zaproszenie otrzymał Europejczyk, Stavros Konstantinides, jeden z autorów opublikowanych we wrześniu 2008 r. (i przetłumaczonych w suplemencie *Kardiologii Polskiej*) wytycznych European Society of Cardiology [1]. Dało to nieczęsto nadarżającą się szansę promocji europejskich doświadczeń w zatorowości płucnej nie tylko w Ameryce, ale biorąc pod uwagę zasięg *New England Journal of Medicine* – na całym świecie!

W istocie artykuł Konstantinidesa jest streszczeniem wytycznych europejskich – wykorzystuje proponowane w nich strategie diagnostyczne, a także zupełnie nową koncepcję stratyfikacji ciężkości ZP. Opiera się ona na określeniu ryzyka wczesnego zgonu związanego z epizodem ZP (dzieląc je na wysokie i niskie), a w obrębie tego ostatniego na średnie i niskie), a odchodzi od kojarzących się ze zmianami anatomicznymi określeń masywna, submasywna i niemasywna.

Interesujące, jak bardzo lojalny w stosunku do wytycznych europejskich jest autor w przedstawianiu kontrowersyjnego zagadnienia trombolizy u osób średniego ryzyka, tj. bez objawów wstrząsu czy hipotonii, ale z obiektywnymi cechami przeciążenia i/lub uszkodzenia prawej komory. Chociaż znany jest od lat z sympatii do leczenia trombolitycznego, zaleca jednak dużą ostrożność przy podejmowaniu decyzji o trombolizie w tej grupie chorych. Warto przy tym wspomnieć, że głównie prof. Konstantinidesowi będziemy zawdzięczać ważne i nowe informacje rozstrzygające, czy pacjenci

z występującym łącznie przeciążeniem prawej komory w badaniu echokardiograficznym oraz ze zwiększonym stężeniem troponiny skorzystają na wczesnym dołączeniu trombolizy w porównaniu z leczeniem opartym jedynie na dożylnym wlewie heparyny. Badanie PEITHO, współkoordynowane przez Konstantinidesa, a prowadzone aktualnie w ponad 40 europejskich ośrodkach (w tym 8 w Polsce) obejmuje już ponad 200 pacjentów randomizowanych do podania tenekteplazy lub tradycyjnego leczenia heparyną. Wyniki poznamy jednak dopiero za około 2 lata.

Szukając możliwości poprawienia skuteczności leczenia, musimy jednak pamiętać, jak dużo zależy od diagnostycznej czujności oraz prawidłowych, zweryfikowanych prospektywnymi badaniami strategii diagnostycznych. Prowadzony przez zespół Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie w ramach programu POLKARD ogólnopolski rejestr ZATPOL oceniający szczegółowe ankiety ponad 2000 osób z około 80 ośrodków w kraju wykazał, iż u ok. 25% pacjentów ZP nie jest potwierdzana lub wykluczana wg prawidłowych kryteriów. Wiąże się to z ponad 2-krotnie wyższą śmiertelnością w porównaniu z osobami, u których zastosowano diagnostykę zalecaną w wytycznych. Śmiertelność wewnątrzszpitalna wyniosła bowiem 7 i 5%, gdy ZP była wiarygodnie potwierdzona i wykluczona, oraz 14,3%, gdy wykluczenie ZP było postawione niewiarygodnie ($p < 0,001$). Mam nadzieję, że zarówno wytyczne ESC, znakomity artykuł Konstantinidesa, jak i rejestr ZATPOL będą się przyczyniać do poprawy sytuacji w Polsce.

Piśmiennictwo

1. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al.: Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008, 29: 2276-315.