

Ostra zatorowość płucna

Giancarlo Agnelli, MD, Cecilia Becattini, MD, PhD

Internal and Cardiovascular Medicine and Stroke Unit,
University of Perugia, Perugia, Włochy

Adres do korespondencji

Giancarlo Agnelli, MD

Internal and Cardiovascular Medicine and Stroke Unit,
University of Perugia, 06132 Perugia, Italy

e-mail: agnellig@unipg.it

N Engl J Med 2010; 363:266-274

Kardiologia po Dyplomie 2010; 9 (9): 24-35

Obraz kliniczny ostrej zatorowości płucnej może być różny, od wstrząsu lub utrzymującego się niskiego ciśnienia tętniczego do duszności o niewielkim nasileniu. Zatorowość płucna może również nie dawać objawów i zostać rozpoznana na podstawie badań obrazowych wykonywanych w innym celu. W zależności od obrazu klinicznego śmiertelność w ostrej zatorowości płucnej wynosi od około 60% do mniej niż 1% [1]. Podstawą leczenia zatorowości płucnej jest terapia przeciwzakrzepowa. W zależności od oszacowanego ryzyka niepomyślnego rokowania wymagane może być przyjęcie pacjenta na oddział intensywnej opieki i leczenie trombolityczne bądź przecewninkowa lub chirurgiczna embolektomia, ale u innych chorych można rozważać wczesny wypis do domu lub nawet leczenie domowe. W niniejszym przeglądzie skoncentrowano się na optymalnej strategii diagnostyki i leczenia w zależności od obrazu klinicznego i oszacowanego ryzyka niepomyślnego rokowania.

Rozpoznanie

Zatorowość płucną należy podejrzewać u wszystkich pacjentów konsultowanych z powodu wystąpienia lub nasilenia duszności, bólu w klatce piersiowej lub utrzymującego się niskiego ciśnienia tętniczego bez oczywistej innej przyczyny. Rozpoznanie to potwierdza się jednak za pomocą obiektywnych badań dodatkowych tylko u około 20% pacjentów [2]. Ten odsetek jest jeszcze mniejszy w niektórych krajach, takich jak Stany Zjednoczone, w których próg decyzyjny dla diagnostyki w kierunku zatorowości płucnej jest szczególnie niski. Postępowanie diagnostyczne powinno być dostosowane do ciężkości obrazu klinicznego i uzależnione od tego, czy stan hemodynamiczny pacjenta jest stabilny, czy też nie.

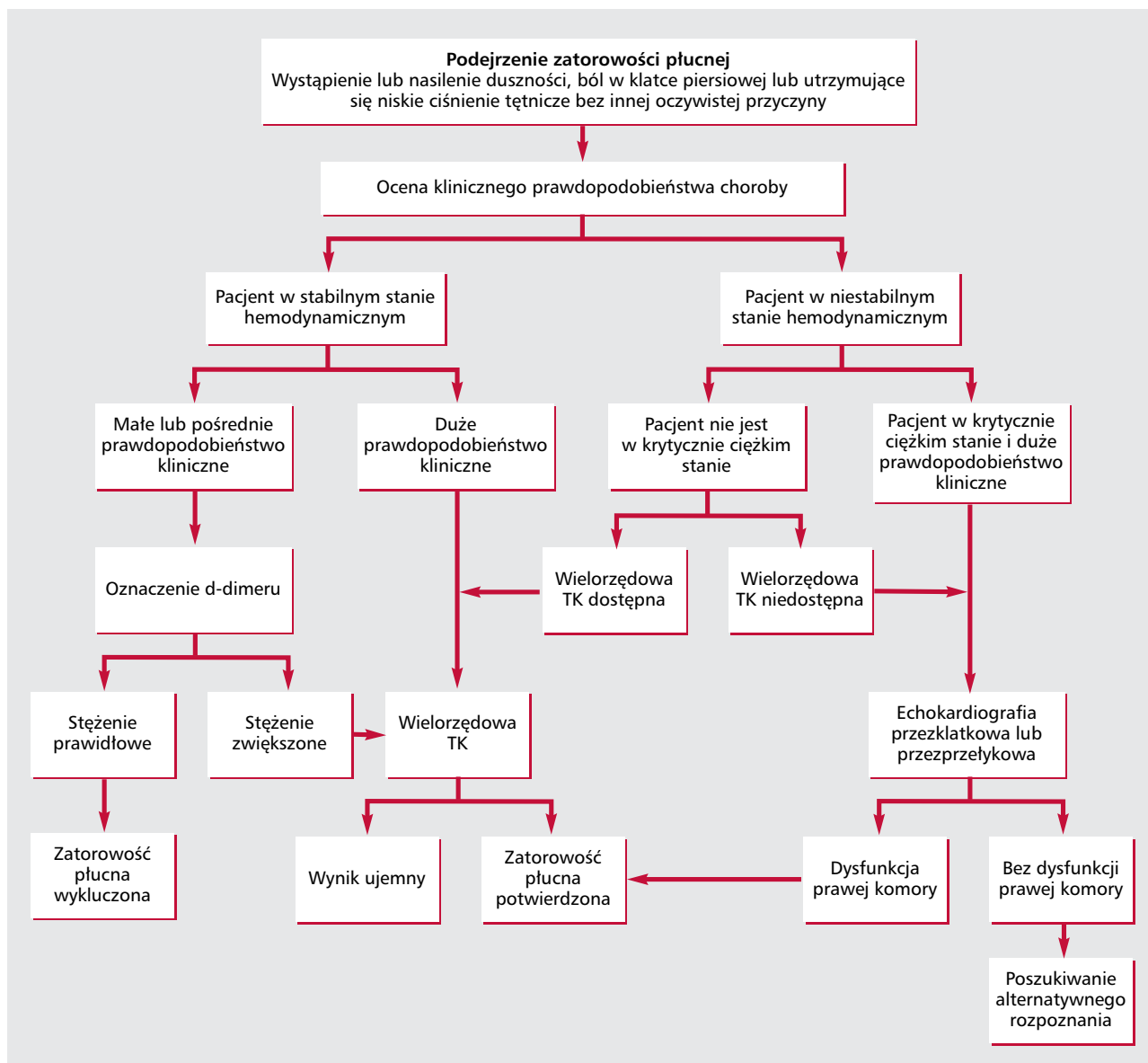
U pacjentów w stabilnym stanie hemodynamicznym rozpoznanie zatorowości płucnej powinno być stawiane po przeprowadzeniu sekwencyjnej diagnostyki obejmującej ocenę prawdopodobieństwa klinicznego, oznaczenie stężenia d-dimeru oraz (w razie potrzeby) wykonanie wielorzędowej tomografii komputerowej (TK) lub wentylacyjno-perfuzyjnej scyntygrafii płuc (ryc. 1) [3,4]. Oznaczenia stężenia d-dimeru mają ograniczoną wartość u pacjentów z dużym klinicznym prawdopodobieństwem zatorowości płucnej [5]. Swoistość zwiększonego stężenia d-dimeru jest zmniejszona u chorych na nowotwory, kobiet w ciąży, pacjentów hospitalizowanych oraz osób w podeszłym wieku [6]. U większości hospitalizowanych pacjentów w przypadku podejrzenia zatorowości płucnej nie należy oznaczać stężenia d-dimeru. Ocena klinicznego prawdopodobieństwa choroby na podstawie obrazu klinicznego i czynników ryzyka, dokonywana intuicyjnie na podstawie oceny klinicznej lub formalnie za pomocą klinicznych algorytmów decyzyjnych, pozwala przypisać osoby z podejrzeniem zatorowości płucnej do jednej z kilku kategorii prawdopodobieństwa choroby przed testem [3,4]. Kliniczne prawdopodobieństwo choroby pozwala odpowiednio ukierunkować diagnostykę i ułatwia interpretację wyników badań dodatkowych.

U pacjentów w stabilnym stanie hemodynamicznym z małym lub pośrednim klinicznym prawdopodobieństwem zatorowości płucnej prawidłowy wynik oznaczenia d-dimeru za pomocą czułego testu immunoenzymatycznego (ELISA) pozwala na uniknięcie niepotrzebnych dalszych badań. Jeżeli u takich osób nie zastosuje się leczenia przeciwzakrzepowego, oszacowane 3-miesięczne ryzyko zatorowości płucnej wynosi 0,14% (95% przedział ufności [PU] 0,05-0,41) [7]. Wśród pacjentów z podejrzeniem zatorowości płucnej, u których wynik oznaczenia d-dimeru jest prawidłowy, dalszej diagnostyki unika się u około 50%

pacjentów leczonych w trybie ambulatoryjnym i 20% przebywających w szpitalach.

U pacjentów w stabilnym stanie hemodynamicznym z dużym klinicznym prawdopodobieństwem zatorowości płucnej lub zwiększonym stężeniem d-dimeru należy wykonać wielorzędową TK. U osób z ujemnym wynikiem wielorzędowej TK, które nie otrzymują leczenia przeciwzakrzepowego, częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych wynosi w przybliżeniu 1,5% w ciągu

3 miesięcy [8,9]; częstość ta wynosi 1,5% u pacjentów ze zwiększonym stężeniem d-dimeru oraz około 0,5% u tych z prawidłowym stężeniem d-dimeru [8]. Ujemna wartość predycyjna angio-TK tętnic płucnych jest nieznacznie zwiększana (z 95 do 97%) przez jednoczesną ocenę żył kończyn dolnych w TK (flebografia TK) [10]. Wykonanie flebografii TK zwiększa jednak łączną ekspozycję na promieniowanie jonizujące i dlatego należy jej unikać [11]. U pacjentów z dużym klinicznym prawdopodobieństwem



RYCINA 1 Diagnostyka zatorowości płucnej.

Początkowa ocena klinicznego prawdopodobieństwa zatorowości płucnej opiera się na ocenie klinicznej lub klinicznych algorytmach decyzyjnych (skala Wellsa i zmodyfikowana skala geneewska) [3,4]. Pacjentów uważa się niestabilnymi hemodynamicznie, jeżeli są we wstrząsie, skurczowe ciśnienie tętnicze wynosi u nich mniej niż 90 mm Hg lub stwierdzono spadek ciśnienia o ponad 40 mm Hg utrzymujący się przez ponad 15 minut (jeżeli nie stwierdza się nowych zaburzeń rytmu serca, zmniejszenia objętości wewnątrzkrążeniowej lub posocznicy). W przypadkach, w których wielorzędowa tomografia komputerowa (TK) jest niedostępna, a także u pacjentów z niewydolnością nerek lub uczuleniem na środek kontrastowy, alternatywnym rozwiązaniem jest wykonanie wentylacyjno-perfuzyjnej scyntygrafii płuc. U osób z dużym prawdopodobieństwem klinicznym i zwiększonym stężeniem d-dimeru, ale ujemnym wynikiem wielorzędowej TK należy rozważyć ultrasonografię żył kończyn dolnych. U pacjentów w krytycznie ciężkim stanie klinicznym z dysfunkcją prawej komory można brać pod uwagę zastosowanie leczenia trombolitycznego, a następnie należy wykonać wielorzędową TK, kiedy stan pacjenta ustabilizuje się, ale wciąż pozostają wątpliwości dotyczące postępowania klinicznego. U pacjentów, którzy są kandydatami do przeszkronej embolektomii, konwencjonalną angiografię płucną można wykonać w celu potwierdzenia rozpoznania zatorowości płucnej bezpośrednio przed zabiegiem, po stwierdzeniu dysfunkcji prawej komory.

zatorowości płucnej i ujemnym wynikiem TK przydatność dalszych badań dodatkowych jest kontrowersyjna. Ultrasonografia żył kończyn dolnych wykazuje zakrzepicę żył głębokich u mniej niż 1% takich osób [8,9]. U kobiet w ciąży, u których obraz kliniczny pozwala podejrzewać zatorowość płucną, obawy dotyczące napromieniowania tracą na znaczeniu w związku z ryzykiem przeoczenia potencjalnie śmiertelnej choroby lub narażenia matki i płodu na niepotrzebne leczenie przeciwzakrzepowe. W porównaniu z wentylacyjno-perfuzyjną scyntyografią płuc wielorzędowa TK wiąże się z większym napromienieniem matki, ale mniejszym napromienieniem płodu [12,13]. W badaniu PIOPED III (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis III; numer badania w rejestrze ClinicalTrials.gov: NCT00241826) [14] wykazano ostatnio, że angiografia rezonansu magnetycznego wykorzystywana w diagnostyce zatorowości płucnej charakteryzuje się niewystarczającą czułością oraz dużą częstością uzyskiwania obrazów o niedostatecznej jakości technicznej.

W przypadkach, w których wielorzędowa TK nie jest dostępna, a także u pacjentów z niewydolnością nerek lub uczulonych na środek kontrastowy, alternatywną metodą jest wentylacyjno-perfuzyjna scyntygrafia płuc. Prawidłowy wynik wentylacyjno-perfuzyjnej scyntygrafii płuc w praktyce wyklucza zatorowość płucną z ujemną wartością predykcyjną wynoszącą 97% [15]. Dodatnia wartość predykcyjna wyniku scyntygrafii płuc wskazującego na duże prawdopodobieństwo zatorowości płucnej wynosi 85-90%. Wentylacyjno-perfuzyjna scyntygrafia płuc jest jednak diagnostyczna tylko u około 30-50% pacjentów z podejrzeniem zatorowości płucnej. W randomizowanym badaniu z udziałem osób, u których zatorowość płucna została wykluczona na podstawie badań obrazowych, żylną chorobę zakrzepowo-zatorową rozpoznano w ciągu 3 miesięcy u 0,4% pacjentów, u których wykonano TK, oraz 1,0% pacjentów, u których wykonano wentylacyjno-perfuzyjną scyntyografię płuc [16]. Zakrzepicę żył głębokich można wykryć za pomocą ultrasonografii u około 4% pacjentów z niediagnostycznym wynikiem wentylacyjno-perfuzyjnej scyntygrafii płuc [16].

Jeżeli najpierw wykonuje się badanie ultrasonograficzne żył kończyn dolnych, można uniknąć scyntygrafii płuc lub wielorzędowej TK u około 10% pacjentów z podejrzeniem zatorowości płucnej [17]. U osób w stabilnym stanie hemodynamicznym z podejrzeniem zatorowości płucnej i z ultrasonograficznie potwierdzoną zakrzepicą żył głębokich można bez dalszej diagnostyki zastosować leczenie przeciwzakrzepowe. Ultrasonografia żył powinna poprzedzać badania obrazowe w kierunku zatorowości płucnej u ciężarnych z podejrzeniem zatorowości, a także u pacjentów z przeciwwskazaniami do wielorzędowej TK [12].

U pacjentów w niestabilnym stanie hemodynamicznym, z niskim ciśnieniem tętniczym lub we wstrząsie należy wykonywać wielorzędową TK, ponieważ czułość tej metody w wykrywaniu materiału zatorowego w dużych tętnicach płucnych wynosi 97% (ryc. 1) [9]. Jeżeli wielorzędowa TK nie jest dostępna od razu, należy wykonać

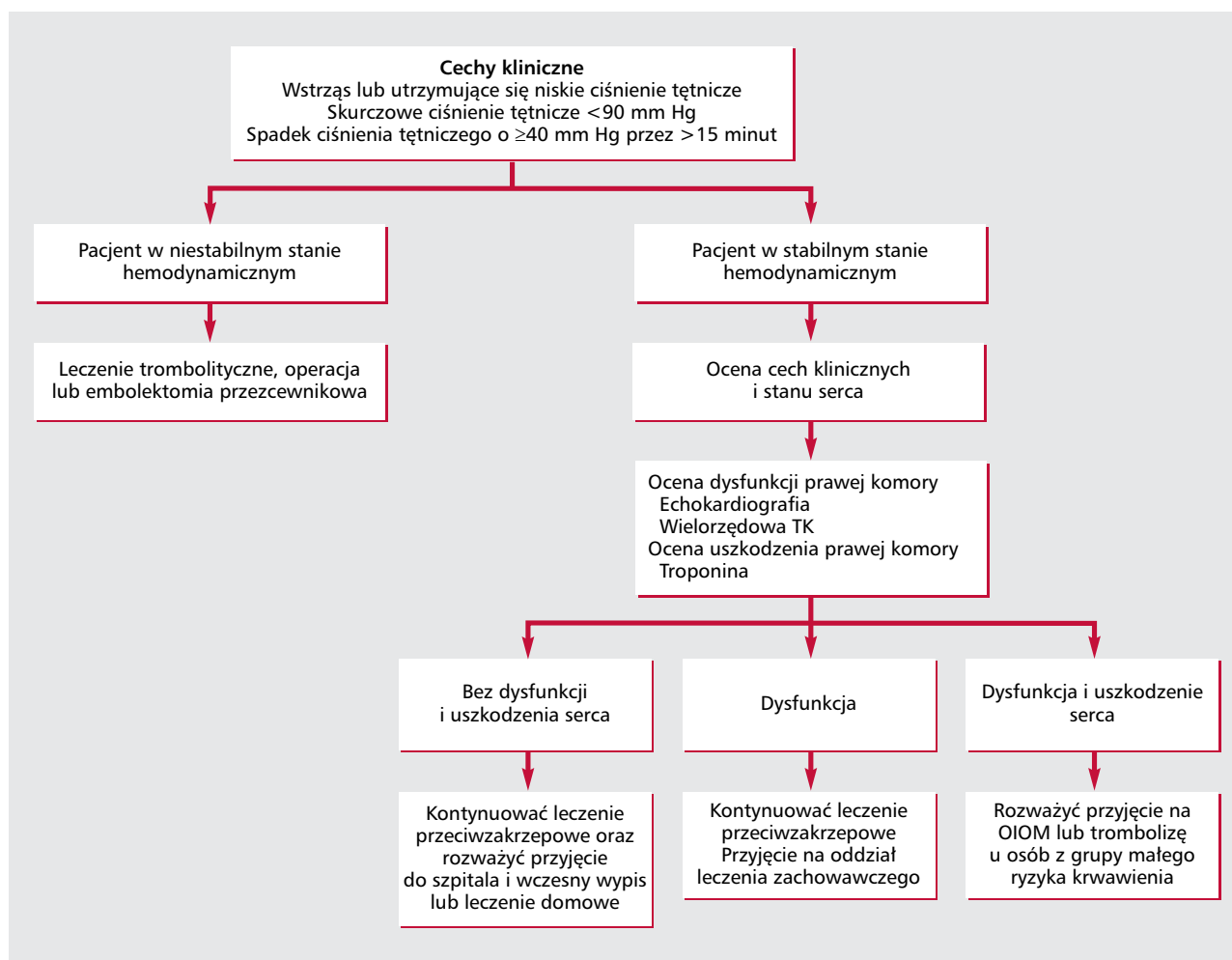
badanie echokardiograficzne w celu potwierdzenia dysfunkcji prawej komory. U większości pacjentów z hemodynamicznie niestabilną zatorowością płucną echokardiografia przezprzełykowa może potwierdzić to rozpoznanie wykazując obecność materiału zatorowego w dużych tętnicach płucnych. U pacjentów, którzy są w tak ciężkim stanie, że przetransportowanie ich jest niebezpieczne lub niemożliwe, należy rozważyć leczenie trombolityczne, jeżeli w przyłózkowym badaniu echokardiograficznym stwierdzono jednoznaczne cechy przeciążenia prawej komory. Wielorzędową TK należy wykonać po ustabilizowaniu stanu pacjenta, kiedy możliwy już będzie bezpieczny transport chorego, jeżeli utrzymują się wątpliwości dotyczące postępowania klinicznego. Zastosowanie algorytmów diagnostycznych o zweryfikowanej wartości doprowadziło do ograniczenia stosowania konwencjonalnej angiografii płucnej. To badanie jest obecnie zarezerwowane dla rzadkich przypadków, w których wskazane jest leczenie przezcewnikowe.

Stratyfikacja ryzyka

Pacjenci z podejrzeniem ostrej zatorowości płucnej powinni być stratyfikowani w zależności od ryzyka niepomyślnych wyników leczenia szpitalnego. Stratyfikacji ryzyka należy dokonywać niezwłocznie, ponieważ zgony z powodu zatorowości płucnej następują na ogół w początkowym okresie po przyjęciu do szpitala [18]. Stratyfikacja ryzyka opiera się na danych klinicznych oraz wskaźnikach dysfunkcji lub uszkodzenia mięśnia sercowego (ryc. 2).

Wstrząs lub utrzymujące się niskie ciśnienie tętnicze identyfikują osoby z grupy dużego ryzyka niepomyślnych wyników leczenia. W rejestrze ICOPER (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry) śmiertelność wyniosła prawie 58% wśród pacjentów w niestabilnym stanie hemodynamicznym oraz w przybliżeniu 15% wśród chorych w stabilnym stanie hemodynamicznym [1,19]. U osób z ostrą zatorowością płucną czynnikami ryzyka zgonu są: unieruchomienie z powodu choroby neurologicznej, wiek powyżej 75 lat, choroba serca lub układu oddechowego oraz nowotwór złośliwy [20]. Opracowano modele prognostyczne, które łączą poszczególne czynniki ryzyka i wydają się obiecujące jako narzędzia umożliwiające identyfikację pacjentów o korzystnym rokowaniu [21,22].

W stratyfikacji ryzyka u pacjentów w stabilnym stanie hemodynamicznym przydatne mogą być wskaźniki dysfunkcji lub uszkodzenia mięśnia sercowego. Dysfunkcja prawej komory w badaniu echokardiograficznym wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością wśród chorych z ostrą zatorowością płucną [23-25]. Wykazano, że hipokineza i rozstrzeń prawej komory są niezależnymi czynnikami predykcyjnymi umieralności 30-dniowej wśród pacjentów w stabilnym stanie hemodynamicznym [26,27]. Na podstawie badań retrospektywnych stwierdzono, że dysfunkcja prawej komory oceniana za pomocą wielorzędowej TK również wydaje się niezależnym czynnikiem



RYCINA 2 Postępowanie kliniczne w przypadku potwierdzonej zatorowości płucnej.

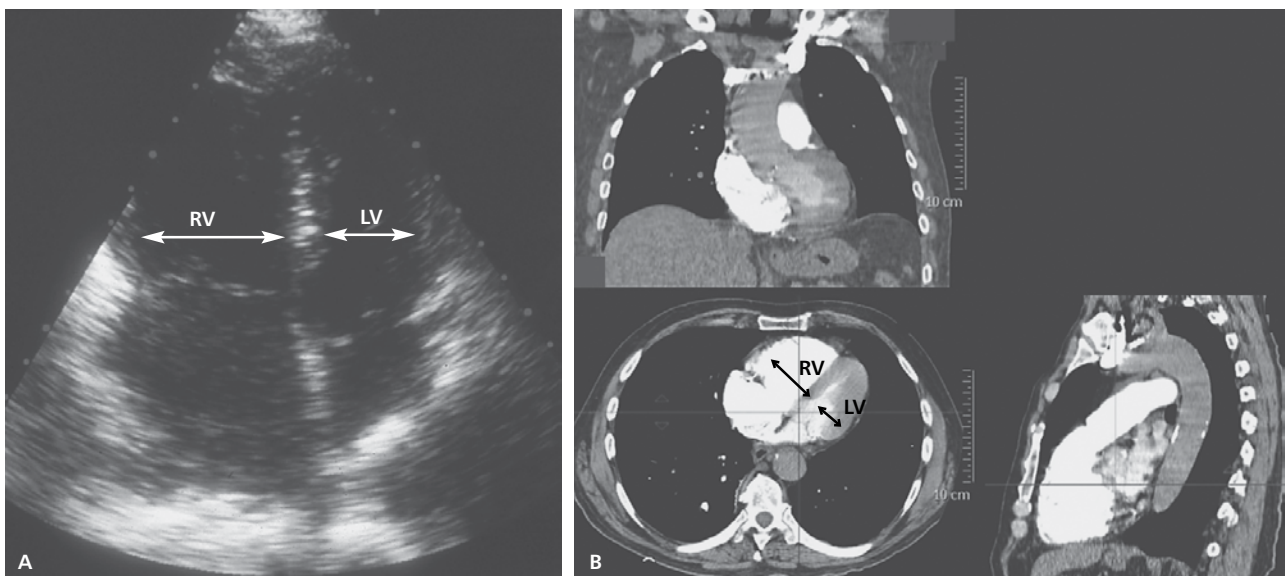
predykcynym umieralności 30-dniowej [28]. W jednym z badań ujemna wartość predykcynna stosunku średnicy prawej komory do średnicy lewej komory wynoszącego mniej niż 1,0 jako wskaźnika pozwalającego przewidywać pomyślne wyniki leczenia wyniosła 100% (dolna granica 95% PU 94,3%). W dużym retrospektywnym badaniu paradoksalny ruch przegrody międzykomorowej (ale nie stosunek średnicy prawej komory do średnicy lewej komory) był czynnikiem predykcynnym zgonów związanych z zatorowością płucną [29]. W większości badań oceny prawej komory dokonywano na obrazach przetworzonych komputerowo, które nie są łatwo dostępne w trybie nagłym w codziennej praktyce klinicznej (ryc. 3).

W jednym z badań wykazano, że u pacjentów ze zwiększonym stężeniem peptydu natriuretycznego typu B (BNP) lub propeptydu BNP (pro-BNP) ryzyko niepomyślnych wyników leczenia szpitalnego było zwiększone w porównaniu z ryzykiem osób z prawidłowym stężeniem tych peptydów natriuretycznych [30]. Wykazano, że prawidłowe stężenia BNP i pro-BNP

charakteryzują się prawie 100% ujemną wartością predykcynną niepomyślnych wyników leczenia u pacjentów w stabilnym stanie hemodynamicznym.

W metaanalizie kilku badań wykazano wartość prognostyczną oznaczeń troponiny u pacjentów z zatorowością płucną i zwiększonym stężeniem troponiny ryzyko zgonu w krótkoterminowej obserwacji było zwiększone 5,2 razy (95% PU 3,3-8,4), a ryzyko zgonu z powodu zatorowości płucnej 9,4 razy (95% PU 4,1-21,5). Rola troponiny w przewidywaniu rokowania u pacjentów w stabilnym stanie hemodynamicznym została potwierdzona w innej metaanalizie [32]. Wśród pacjentów w stabilnym stanie hemodynamicznym stwierdzenie zarówno zwiększonego stężenia troponiny, jak i dysfunkcji prawej komory w badaniu echokardiograficznym identyfikuje podgrupę, w której ryzyko niepomyślnych wyników leczenia jest szczególnie duże [33].

Stratyfikacja ryzyka u pacjentów z zatorowością płucną ma potencjalne implikacje kliniczne. Wskaźniki dys-



RYCINA 3 Rozstrzeń prawej komory.

Wykazano, że hipokineza i rozstrzeń prawej komory są niezależnymi czynnikami predykcyjnymi umieralności 30-dniowej wśród stabilnych hemodynamicznie pacjentów z zatorowością płucną. Na rycinie **A** rozstrzeń prawej komory jest wyraźnie widoczna w badaniu echokardiograficznym. Na rycinie **B** obrazy uzyskane techniką wielopłaszczyznowej rekonstrukcji danych zarejestrowanych w wielorządowej angio-TK ukazują jamy prawej i lewej połowy serca w płaszczyźnie czołowej (u góry po lewej), w płaszczyźnie poprzecznej (u dołu po lewej) oraz w płaszczyźnie strzałkowej (u dołu po prawej). Obrazy uzyskane za pomocą rekonstrukcji wielopłaszczyznowej na poziomie zastawek przedsionkowo-komorowych w płaszczyźnie poprzecznej umożliwiają pomiary średnicy prawej komory (RV) i lewej komory (LV) (u dołu po lewej). Stosunek średnicy prawej komory do średnicy lewej komory przekraczający 1,0 wskazuje na dysfunkcję prawej komory.

funkcji i uszkodzenia prawej komory charakteryzują się dużą ujemną wartością predykcyjną. Brak cech dysfunkcji prawej komory i prawidłowe stężenie troponiny mogą więc identyfikować osoby, które kwalifikują się do wczesnego wypisu ze szpitala lub nawet leczenia w trybie ambulatoryjnym. Pacjenci w stabilnym stanie hemodynamicznym z cechami dysfunkcji lub uszkodzenia prawej komory powinni natomiast być przyjmowani do szpitala. Dodatnia wartość predykcyjna wskaźników dysfunkcji prawej komory lub zwiększonego stężenia troponiny w odniesieniu do przewidywania niepomyślnych wyników leczenia wynosi 10-20%. Ta niewielka wartość predykcyjna utrudnia ocenę, czy u pacjentów ze wskaźnikami dysfunkcji i uszkodzenia prawej komory wymagane jest bardziej intensywne leczenie. Trwa badanie, w którym ocenia się korzyści z leczenia trombolitycznego w porównaniu z korzyściami z samego leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów w stabilnym stanie hemodynamicznym z cechami dysfunkcji prawej komory i zwiększonym stężeniem troponiny (numer badania w rejestrze ClinicalTrials.gov: NCT00639743).

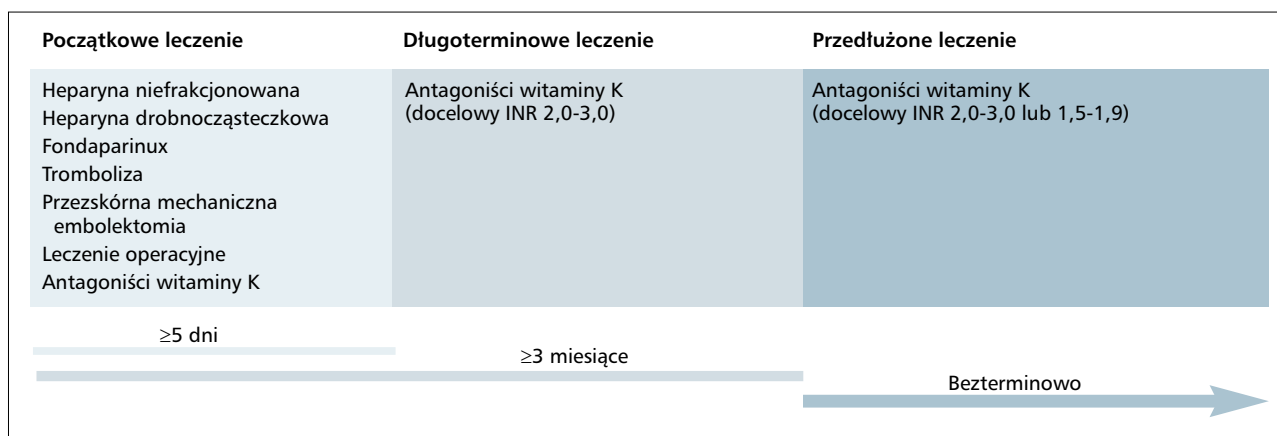
Leczenie

Ostra zatorowość płucna wymaga początkowego krótkoterminowego podawania leku przeciwzakrzepowego o szybkim początku działania, a następnie leczenia antagonistą witaminy K przez co najmniej 3 miesiące. U pacjentów z grupy dużego ryzyka nawrotu wymagane jest

dłuższe leczenie (ryc. 4). U osób z dużym klinicznym prawdopodobieństwem zatorowości płucnej leczenie przeciwzakrzepowe należy rozpoczynać już w okresie diagnostyki mającej na celu potwierdzenie tego rozpoznania [34].

Większość pacjentów z ostrą zatorowością płucną to kandydaci do początkowego leczenia przeciwzakrzepowego heparyną drobnocząsteczkową lub fondaparinuxem podskórnie bądź heparyną niefrakcjonowaną dożylnie [35,36]. Heparynami drobnocząsteczkowymi stosowanymi często w leczeniu zatorowości płucnej są enoksaparyna (w dawce 1 mg na kilogram masy ciała dwa razy na dobę) oraz tinzaparyna (w dawce 175 j. na kilogram raz na dobę). Fondaparinux podaje się raz na dobę w dawce 5 mg osobom ważącym mniej niż 50 kg, 7,5 mg osobom o masie ciała 50-100 kg oraz 10 mg pacjentom ważącym więcej niż 100 kg. Heparynę niefrakcjonowaną podaje się dożylnie początkowo w bolusie (80 j.m. na kilogram lub 5000 j.m.), a następnie w ciągłym wlewie (zwykle rozpoczynając od 18 j.m. na kilogram na godzinę), modyfikując dawkę zgodnie ze zweryfikowanymi nomogramami w celu uzyskania wydłużenia czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) 1,5-2,5 razy w porównaniu z wartością prawidłową [37].

Heparyny drobnocząsteczkowe i fondaparinux są preferowane bardziej niż heparyna niefrakcjonowana ze względu na łatwość ich podawania. W metaanalizie 12 badań wykazano, że leczenie heparyną drobnocząsteczkową w dawce dostosowanej do masy ciała charakteryzowało się podobnym profilem skuteczności i bezpieczeństwa jak dożylnie leczenie heparyną niefrak-



RYCINA 4 Leczenie zatorowości płucnej.

Leczeniem z wyboru u pacjentów w stabilnym stanie hemodynamicznym powinna być heparyna drobnocząsteczkowa (podawana dożylnie lub podskórnie). Leczenie trombolityczne należy stosować u osób w niestabilnym stanie hemodynamicznym, a także rozważać u pacjentów z grupy dużego ryzyka w stabilnym stanie hemodynamicznym. Przeszkórna mechaniczna trombektomia powinna być ograniczona do pacjentów z grupy dużego ryzyka z bezwzględnie przeciwwskazaniami do leczenia trombolitycznego, a także tych, u których leczenie trombolityczne nie poprawiło stanu hemodynamicznego. U chorych na nowotwory złośliwe i kobiet w ciąży zamiast antagonistów witaminy K preferuje się heparyny drobnocząsteczkowe. U pacjentów leczonych antagonistami witaminy K międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) czasu protrombinowego w czasie długoterminowego leczenia (≥ 3 miesięcy) powinien być utrzymywany w przedziale terapeutycznym (2,0-3,0). Podczas przedłużonego (bezterminowego) leczenia przeciwzakrzepowego można brać pod uwagę leczenie o małej intensywności, z docelowym INR 1,5-1,9. Przedłużone leczenie należy rozważyć u pacjentów z aktywnym nowotworem złośliwym, idiopatyczną (niesprowokowaną) zatorowością płucną lub nawracającą żylną chorobą zakrzepowo-zatorową. Przedłużone leczenie wymaga okresowej ponownej oceny stosunku korzyści do ryzyka u chorego. Pojęcie leczenia bezterminowego odnosi się do leczenia przeciwzakrzepowego, które jest kontynuowane bez wyznaczenia daty jego zakończenia, ale może zostać przerwane z powodu wzrostu ryzyka krwawienia lub zmiany preferencji pacjenta.

cjonowaną [38]. W dużym otwartym badaniu stwierdzono, że fondaparinux był równie skuteczny i bezpieczny jak heparyna niefrakcjonowana podawana dożylnie [39]. Ponieważ heparyny drobnocząsteczkowe i fondaparinux są wydalane przez nerki, należy rozważyć podawanie heparyny niefrakcjonowanej pacjentom z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml na minutę. Częstość występowania poważnych powikłań krwotocznych podczas stosowania tych strategii leczenia w czasie pobytu w szpitalu wynosi około 3%. W niedawnym systematycznym przeglądzie 11 nierandomizowanych badań stwierdzono, że domowe leczenie pacjentów z grupy małego ryzyka może być skuteczne i bezpieczne, jeżeli zapewni się odpowiednią opiekę w trybie ambulatoryjnym [40]. Takie podejście do leczenia jest jednak kontrowersyjne i powinno być zarezerwowane dla wybranych osób.

W otwartym badaniu u pacjentów w stabilnym stanie hemodynamicznym dożylnie leczenie trombolityczne zmniejszało częstość pogorszeń stanu klinicznego (głównie potrzeby wtórnego leczenia trombolitycznego), ale nie częstość zgonów w porównaniu ze stosowaniem heparyny niefrakcjonowanej [41]. Dożylnie leczenie trombolityczne wiązało się z szybszym ustępowaniem dysfunkcji prawej komory, jednak po tygodniu stopień dysfunkcji prawej komory był podobny w obu grupach leczenia. Nie wykazano jednoznacznej przewagi przezcewnikowej trombolizy nad dożylnym leczeniem trombolitycznym.

Pacjenci w niestabilnym stanie hemodynamicznym są kandydatami do intensywniejszego leczenia, takiego jak farmakologiczna lub mechaniczna tromboliza. Taka stra-

tegia leczenia jest uzasadniona dużą częstością zgonów wśród tych osób, a także szybszą rekanalizacją naczyń zatkanych przez materiał zakrzepowo-zatorowy w przypadku leczenia trombolitycznego niż przeciwzakrzepowego. Śmiertelność może wynosić aż 60% wśród nieleczonych osób (a nawet więcej wśród pacjentów ze skrzeplinami w prawej połowie serca), a niezwłoczne leczenie może ją zmniejszyć do mniej niż 30%. W najnowszej metaanalizie wykazano, że dożylna tromboliza wiązała się ze zmniejszeniem śmiertelności wśród niestabilnych hemodynamicznie osób z zatorowością płucną [42]. Poważne krwawienia były częstsze w przypadku dożylnego leczenia trombolitycznego niż leczenia przeciwzakrzepowego. Główne przeciwwskazania leczenia trombolitycznego obejmują patologie wewnątrzczaszkowe, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze oraz niedawną dużą operację lub uraz (w ciągu ostatnich 3 tygodni) [35].

W badaniach porównujących różne schematy leczenia trombolitycznego u pacjentów z ostrą zatorowością płucną nie uzyskano wiążących wyników. Zaleca się krótki czas wlewu (2 godziny lub mniej), a nie długi, ponieważ takie leczenie umożliwia szybszą trombolizę i prawdopodobnie wiąże się z rzadszym występowaniem krwawień [35]. Jedynym lekiem przeciwzakrzepowym, który stosowano razem z leczeniem trombolitycznym u pacjentów z zatorowością płucną, jest heparyna niefrakcjonowana podawana dożylnie. Jeżeli rozważa się leczenie trombolityczne, właściwym początkowym leczeniem przeciwzakrzepowym jest więc dożylnie leczenie heparyną niefrakcjonowaną. Przeszkórna mechaniczna trombekto-

mia (fragmentacja i aspiracja skrzepliny) oraz chirurgiczna embolektomia powinny być zarezerwowane dla pacjentów z grupy dużego ryzyka z bezwzględnymi przeciwwskazaniami do leczenia trombolitycznego, a także osób, u których leczenie trombolityczne nie poprawiło stanu hemodynamicznego. Przeszkórna mechaniczna trombektomia jest leczeniem alternatywnym dla chirurgicznej embolektomii w przypadkach, w których nie ma możliwości natychmiastowego zastosowania krążenia pozaustrojowego. W niedawnej metaanalizie serii przypadków kliniczna skuteczność leczenia przezcewnikowego wyniosła 86%, a częstość występowania poważnych powikłań zabiegowych – 2,4% (95% PU 1,9-4,3) [43].

Zastosowanie filtrów wszczepianych do żyły głównej dolnej powinno być zarezerwowane dla pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia przeciwzakrzepowego [35,36]. By uniknąć szerzenia się zakrzepicy i jej nawrotów, u takich pacjentów należy stosować konwencjonalny kurs leczenia przeciwzakrzepowego, jeżeli (i kiedy) ryzyko krwawienia zostanie wyeliminowane. W seriach przypadków wykazano, że czasowe (dające się usunąć drogą przezskórną) filtry wszczepiane do żyły głównej dolnej mogą być rozwiązaniem u osób z czasowymi przeciwwskazaniami do leczenia przeciwzakrzepowego, a także u pacjentów wymagających wykonania zabiegu związanego z ryzykiem krwawienia [35,36]. Stosowanie filtrów czasowych nie spowodowało jednak zwiększenia odsetka filtrów, które rzeczywiście są usuwane po pewnym czasie.

Podawanie antagonistów witaminy K należy rozpocząć jak najszybciej, najlepiej w pierwszym dniu leczenia, a podawanie heparyny należy przerwać, kiedy międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) czasu protrombinowego wynosi 2,0 lub więcej przez co najmniej 24 godziny [35,36].

Długoterminowe postępowanie

U pacjentów z ostrą zatorowością płucną istnieje ryzyko ponownego incydentu zakrzepowo-zatorowego, głównie wystąpienia po raz drugi zatorowości płucnej [44]. Ryzyko ponownej zatorowości płucnej wynosi mniej niż 1% rocznie, kiedy chorzy otrzymują leczenie przeciwzakrzepowe, ale po przerwaniu takiego leczenia zwiększa się do 2-10% rocznie [44]. Do czynników ryzyka nawrotu należą: płeć męska, zaawansowany wiek oraz idiopatyczna (niesprowokowana) zatorowość płucna (tj. zatorowość, która wystąpiła mimo braku jakiegokolwiek dającego się zidentyfikować czynnika ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej). Odsetek takich niesprowokowanych incydentów zatorowości płucnej może wynosić nawet 50%. Ryzyko nawrotu jest szczególnie duże wśród pacjentów z nowotworem złośliwym. U osób, u których pierwszy incydent zatorowości płucnej był związany z czasowymi czynnikami ryzyka, takimi jak duża operacja, unieruchomienie z powodu ostrej choroby internistycznej lub uraz, ryzyko nawrotu wynosi w przybliżeniu 3% rocznie.

Czas długoterminowego leczenia przeciwzakrzepowego powinien zależeć od ryzyka nawrotu po przerwaniu po-

dawania antagonisty witaminy K, ryzyka krwawienia podczas leczenia, a także preferencji pacjenta. U chorych z zatorowością płucną wtórną do czasowego (odwracalnego) czynnika ryzyka leczenie antagonistą witaminy K należy stosować przez 3 miesiące. Pacjenci z idiopatyczną zatorowością płucną, chorzy z nowotworem złośliwym, a także osoby z nawracającą zatorowością płucną są kandydatami do bezterminowego leczenia przeciwzakrzepowego z okresową ponowną oceną stosunku korzyści do ryzyka [34]. W ciągu pierwszych 3-6 miesięcy po wystąpieniu ostrego incydentu zaleca się leczenie warfaryną o konwencjonalnej intensywności (docelowe wartości INR 2,0-3,0), natomiast po tym początkowym kursie leczenia warfaryną o konwencjonalnej intensywności można brać pod uwagę leczenie warfaryną o małej intensywności (docelowe wartości INR 1,5-1,9) [45]. U pacjentów z nowotworami złośliwymi [46] i kobiet w ciąży [12] do długoterminowego leczenia zamiast warfaryny należy wybierać heparyny drobnocząsteczkowe. W leczeniu żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej ocenia się obecnie nowe leki przeciwzakrzepowe, które w porównaniu z warfaryną charakteryzują się bardziej przewidywalnym działaniem przeciwzakrzepowym i rzadszymi interakcjami lekowymi [47] (numer badania w rejestrze ClinicalTrials.gov: NCT00643201, NCT00633893, CT00986154, NCT00439777, NCT00440193, NCT00439725 oraz NCT00680186). Leki te nie wymagają monitorowania laboratoryjnego. Wykazano, że dabigatran, doustny lek przeciwtrrombinowy podawany w stałych dawkach, jest równie skuteczny i bezpieczny jak warfaryna w leczeniu żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej [48].

Po wystąpieniu ostrej zatorowości płucnej powinno się monitorować, czy u chorych nie rozwinęło się przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne. Po dwóch latach od ostrego incydentu częstość występowania przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego wynosi 0,8-3,8% [49,50].

Dr Agnelli zgłasza otrzymywanie honorariów za konsultacje od firm Sanofi-Aventis, Bayer i Astellas. Nie zgłoszono żadnych innych potencjalnych konfliktów interesów odnoszących się do tego artykułu.

Autorzy dziękują Evie Tikotin za pomoc w przygotowaniu niniejszej pracy.

From The New England Journal of Medicine 2010; 363: 266-74. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2010 Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved.

Piśmiennictwo

1. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386-9.
2. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2008; 371: 1343-52.
3. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 997-1005.
4. 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: 165-71.
5. Gupta RT, Kakarla RK, Kirshenbaum KJ, Tapson VF. D-dimers and efficacy of clinical risk estimation algorithms: sen-

- sitivity in evaluation of acute pulmonary embolism. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: 425-30.
6. Bruinstroop E, van de Ree MA, Huisman MV. The use of D-dimer in specific clinical conditions: a narrative review. *Eur J Intern Med* 2009; 20: 441-6.
 7. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism: a systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost* 2009; 101: 886-92.
 8. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005; 352: 1760-8.
 9. 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: 172-9.
 10. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006; 354: 2317-27.
 11. Remy-Jardin M, Pistoletti M, Goodman LR, et al. Management of suspected acute pulmonary embolism in the era of CT angiography: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2007; 245: 315-29.
 12. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 2008; 359: 2025-33.
 13. Bourjeily G, Paidas M, Khalil H, Rosene-Montella K, Rodger M. Pulmonary embolism in pregnancy. *Lancet* 2010; 375: 500-12.
 14. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med* 2010; 152: 434-43.
 15. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, Matta F, Hull R, Godman L. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study. *Radiology* 2008; 246: 941-6.
 16. 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: 2743-53.
 17. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost* 2006; 95: 963-6.
 18. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995; 108: 978-81.
 19. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation* 2006; 113: 577-82.
 20. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation* 2008; 117: 1711-6.
 21. Subramaniam RM, Mandrekar J, Blair D, Peller PJ, Karalus N. The Geneva prognostic score and mortality in patients diagnosed with pulmonary embolism by CT pulmonary angiogram. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2009; 53: 361-5.
 22. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2006; 166: 169-75.
 23. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, et al. Short-term clinical outcome of patients with pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 2817-22.
 24. Frémont B, Pacouret G, Jacobi D, Puglisi R, Charbonnier B, de Labriolle A. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1,416 patients. *Chest* 2008; 133: 358-62.
 25. Sanchez O, Trinquart L, Caille V, et al. Prognostic factors for pulmonary embolism: the PREP Study, a prospective multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 168-73.
 26. 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: 1777-81.
 27. 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: 1569-77.
 28. van der Meer RW, Pattynama PMT, van Strijen MJL, 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.
 29. Araoz PA, Gotway MB, Harrington JR, Harmsen WS, Mandrekar JN. Pulmonary embolism: prognostic CT findings. *Radiology* 2007; 242: 889-97.
 30. Klok FA, Mos ICM, 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: 425-30.
 31. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007; 116: 427-33.
 32. Jiménez D, Díaz G, Molina J, et al. Troponin I and risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2008; 31: 847-53.
 33. Binder L, Pieske B, Olschewski M, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation* 2005; 112: 1573-9.
 34. Smith SB, Geske JB, Maguire JM, Zane NA, Carter RE, Morgenthaler TI. Early anticoagulation is associated with reduced mortality for acute pulmonary embolism. *Chest* 2010 January 15 (Epub ahead of print).
 35. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133: Suppl: 454S-545S.
 36. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2008; 29: 2276-315.
 37. Raschke RA, Gollihare B, Peirce JC. The effectiveness of implementing the weight-based heparin nomogram as a practice guideline. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1645-9.
 38. 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: 175-83.
 39. The Matisse Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 1695-702. [Erratum, *N Engl J Med* 2004; 350: 423.]
 40. Squizzato A, Galli M, Dentali F, Ageno W. Outpatient treatment and early discharge of symptomatic pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Respir J* 2009; 33: 1148-55.
 41. 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: 1143-50.
 42. 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: 744-9.
 43. Kuo WT, Gould MK, Louie JD, Rosenberg JK, Sze DY, Hofmann LV. Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20: 1431-40.

44. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, et al. Extended oral anti-coagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003; 139: 19-25.
45. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 348: 1425-34.
46. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146-53.
47. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342-52.
48. Buller HR. Once-daily oral rivaroxaban versus placebo in the long-term prevention of recurrent symptomatic venous thromboembolism: the Einstein-Extension Study. In: Online program and abstracts of the 51st American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, New Orleans, December 5-8, 2009. abstract. (Accessed May 5, 2010, at <http://ash.confex.com/ash/2009/webprogram/Paper25669.html>.)
49. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257-64.
50. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest* 2006; 130: 172-5.



Komentarz

*dr n. med. Maciej Kostrubiec
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny*

OSTRA ZATOROWOŚĆ PŁUCNA – STAN WIEDZY NA ROK 2010

Giancarlo Agnelli i Cecilia Becattini w artykule zwięźle przedstawiają obecny stan wiedzy na temat diagnostyki i leczenia zatorowości płucnej (ZP). Ich artykuł jest oparty na ostatnich zaleceniach dotyczących zatorowości płucnej z 2008 roku. Zalecenia Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego potwierdziły znaczenie i zachęcają do wprowadzenia do praktyki klinicznej wyników badań z kilku ostatnich lat [1]. Największą zmianę można zaobserwować w rosnącym znaczeniu biomarkerów w diagnostyce (d-dimer) i ocenie rokowania (troponina, peptydy natriuretyczne typu B). Warto także podkreślić zwiększającą się rolę tomografii komputerowej jako badania pierwszego wyboru w diagnostyce ZP. Ciekawe są również ostatnie doniesienia wskazujące na możliwość wspólnej patogenezы żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) i chorób tętniczej części układu krążenia.

W diagnostyce ŻChZZ ugruntowaną pozycję zyskało oznaczenie stężenia d-dimeru – produktu rozpadu usieciowanej fibryny, świadczące o równoczesnej aktywacji układu krzepnięcia i fibrynolizy. Wykazano, że prawidłowe stężenia d-dimeru, oznaczane wysoce czułymi metodami (wybrane testy ELISA i niektóre testy lateksowe ilościowe), pozwalają bezpiecznie wykluczyć ZP u chorych z małym lub pośrednim prawdopodobieństwem tej choroby [2]. Testy o umiarkowanej czułości pozwalają natomiast bezpiecznie wykluczyć ZP jedynie w grupie z małym prawdopodobieństwem. W przypadku dużego prawdopodobieństwa ZP ujemny wynik oznaczenia d-dimeru nie upoważnia do zaniechania diagnostyki i leczenia, zatem w tej grupie chorych nie jest zalecany jako element diagnostyki.

Coraz częściej podkreśla się konieczność oceny wartości testów diagnostycznych nie wyliczając czułości i swoistości, ale oceniając, czy decyzja o nieleczeniu pacjenta podjęta na podstawie wyniku testu jest bezpieczna. Uważa się, że test jest wystarczająco czuły, jeżeli jego ujemny wynik wskazuje prawdopodobieństwo wystąpienia ZP w 3-miesięcznej obserwacji mniejsze od 3%. Tak przeprowadzone badania dla testu VIDAS wykazały jego przydatność w grupie pacjentów z małym i pośrednim prawdopodobieństwem ZP [3,4].

Pojawia się także coraz więcej doniesień wskazujących, że oznaczając stężenie d-dimeru po zakończeniu leczenia przeciwzakrzepowego, można wyodrębnić grupę chorych najbardziej zagrożonych nawrotem żyłnej choroby zatorowo-zakrzepowej, którzy wymagają przedłużenia terapii zmniejszającej krzepliwość krwi. W randomizowanym prospektywnym badaniu 608 pacjentów z żylną chorobą zatorową stwierdzono, że podwyższone stężenie d-dimeru miesiąc po zakończeniu antykoagulacji wskazuje na duże ryzyko nawrotu ŻChZZ, zaś ponowne włączenie leczenia przeciwzakrzepowego pozwala istotnie je zmniejszyć [5].

W wyniku nadmiernego obciążenia następczego dochodzi do rozciągania komór serca i wydzielania przez nie peptydów natriuretycznych – peptydu typu B (BNP) i N-końcowego propeptydu typu B (NT-proBNP). Wzrost stężenia NT-proBNP powyżej wartości rekomendowanych przez producenta testu obserwowano u 56% chorych bez cech dysfunkcji PK, u 90% z przeciążeniem PK w badaniu echokardiograficznym i u wszystkich chorych przyjmowanych we wstrząsie lub z istotną hipotonią ($p < 0,01$) [6]. Przegląd uwzględniający 17 publikacji dotyczących peptydów natriuretycznych w ostrej zatorowości płucnej wykazał, że podwyższone stężenia

peptydów natriuretycznych są ściśle związane z przeciążeniem PK [7]. Nie można jednak na podstawie dotychczasowych prac wskazać jednego punktu odcięcia dla BNP ani dla NT-proBNP, ponieważ każdy z badaczy ustalał własny punkt odcięcia, a ponadto kryteria rozpoznania przeciążenia PK były różne w poszczególnych ośrodkach. Punkty odcięcia przyjmowane przez autorów w przewidywaniu niepowikłanego przebiegu klinicznego stężenia NT-proBNP wahają się w granicach 500-1000 ng/l, a BNP 50-487 ng/l. Co ważne, oba peptydy pozwalały z ponad 90% prawdopodobieństwem wskazać grupę z małym ryzykiem zgonu i powikłań.

Przeciążenie i niedokrwienie PK w przebiegu ZP może prowadzić do uszkodzenia kardiomiocytów. Nieprawidłowe stężenia troponiny T stwierdzano u pacjentów z ZP w 10-50% przypadków, a troponiny I u 14-70% chorych. Opublikowana analiza 20 publikacji wykazała, że mimo dużych różnic w przyjmowanych punktach odcięcia podwyższone stężenia troponin sercowych wskazywały chorych o zwiększonym ryzyku zgonu (OR 5,24 95% PU 3,28-8,38) i powikłanego przebiegu klinicznego (OR 9,44, 95% PU 4,14-21,49) [8]. W ostatnich kilku latach badacze zaczęli proponować strategię obejmującą połączenie oceny nasilenia zaburzeń hemodynamicznych, badania echokardiograficznego i oceny stężenia troponin oraz peptydów natriuretycznych [9-11]. Powyższe propozycje są obecnie weryfikowane w zorganizowanym przez badaczy międzynarodowym wieloośrodkowym prospektywnym randomizowanym kontrolowanym placebo porównawczym badaniu PEITHO z podwójnie ślepą próbą, którego celem jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pojedynczym dożylnym bolusem tenekteplazy w porównaniu z leczeniem standardowym stabilnych hemodynamicznie pacjentów z ostrą zatorowością płucną oraz współistniejącymi echokardiograficznymi i laboratoryjnymi cechami dysfunkcji prawej komory serca.

Opublikowane w 2008 roku najnowsze zalecenia Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego proponują zupełnie nową klasyfikację oceny ryzyka u chorych z ZP [1]. Grupę dużego ryzyka stanowią pacjenci we wstrząsie lub z hipotonią definiowaną jako skurczowe ciśnienie tętnicze poniżej 90 mm Hg lub spadek ciśnienia o przynajmniej 40 mm Hg przez ponad 15 minut, ale niewynikający z nowego napadu arytmii, hipowolemii ani z posocznicy. Tych chorych należy niezwłocznie leczyć trombolitycznie lub wykonać embolektomię. Według poprzednich zaleceń tacy pacjenci byli klasyfikowani jako chorzy z klinicznie maszyną zatorowością płucną. Grupa chorych niedużego ryzyka została podzielona na pacjentów z ryzykiem umiarkowanym i małym. Do grupy umiarkowanego ryzyka zaliczani są pacjenci bez hipotonii, ale z cechami dysfunkcji PK lub cechami uszkodzenia mięśnia sercowego. Dysfunkcję PK można rozpoznać na podstawie badania echokardiograficznego (powiększenie wymiaru PK, hipokineza lub cechy przeciążenia PK),

powiększenia wymiaru PK w spiralnej tomografii komputerowej, podwyższonego stężenia peptydów natriuretycznych (BNP lub NT-proBNP) albo podwyższonego ciśnienia w PK w badaniu hemodynamicznym. Markerami uszkodzenia mięśnia sercowego są natomiast podwyższone stężenia troponiny T lub I. Użyteczność pozostałych biomarkerów martwicy miokardium wymaga jeszcze potwierdzenia. Pacjenci z grupy umiarkowanego ryzyka wymagają hospitalizacji i często, przynajmniej na początku, ścisłego monitorowania. Natomiast pacjenci z małym ryzykiem mogą być wcześniej wypisywani ze szpitala, a w niektórych przypadkach można rozważyć nawet leczenie ambulatoryjne.

Złotym standardem w diagnostyce ZP pozostaje arteriografia tętnic płucnych, jednak wielorzędowa spiralna tomografia komputerowa (sTK) umożliwia bardzo dobrą wizualizację skrzeplin w tętnicach płucnych, co w połączeniu z dostępnością i krótkim czasem badania powoduje, że coraz częściej staje się metodą z wyboru w diagnostyce ZP. Jej wadami są konieczność stosowania środków kontrastowych oraz promieniowanie. Swistość sTK jest bardzo duża, jednak czułość w dużej mierze zależy od używanego sprzętu. Aparaty starszej generacji, jednorzędowe, pozwalają na wiarygodne uwidocznienie skrzeplin tylko do poziomu tętnic segmentalnych. Natomiast wielorzędowe tomografy komputerowe (cztery i więcej rzędy detektorów) umożliwiają stwierdzenie skrzeplin nawet w tętnicach subsegmentalnych. W badaniu CHRISTOPHER obejmującym 3306 pacjentów stwierdzono, że strategia oparta na ocenie klinicznego prawdopodobieństwa ZP, stężenia d-dimerów oraz sCT pozwala na skuteczne i bezpieczne potwierdzenie lub wykluczenie ZP, decydujące o podjęciu lub nie leczenia przeciwzakrzepowego, u pacjentów z podejrzeniem tej choroby [12]. Wyniki tej obserwacji potwierdzają opublikowane ostatnio wyniki metaanalizy, która wykazała, że częstość występowania ZP w ciągu 3 miesięcy od wykluczenia tego rozpoznania jedynie na podstawie prawidłowego wyniku tomografii wynosi 1,2% (95% PU 0,8-1,8%) [13].

W ostatnim czasie pojawiło się kilka publikacji wskazujących na prawdopodobnie częściowo wspólną patogenezę miażdżycy i ŻChZZ. W około 3-letniej prospektywnej obserwacji 360 pacjentów z ZP stwierdzono, że incydenty sercowo-naczyniowe występują istotnie częściej u chorych z idiopatyczną ZP niż w ZP związanej z przejściowymi czynnikami ryzyka (RR 2,0, 95% PU 1,20-3,34, $p=0,006$) [14]. Co ciekawe, wydaje się, że podając leki uważane dotychczas za typowo przeciwmiażdżycowe, można zmniejszać nie tylko częstość zawałów serca i udarów mózgu, ale także ŻChZZ. W badaniu JUPITER obejmującym 17 802 pacjentów w grupie otrzymującej rosuwastatinę w profilaktyce pierwotnej częstość ŻChZZ była mniejsza niż w grupie placebo (HR 0,57, 95% PU 0,37-0,86, $p=0,007$) [15].

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 (18): 2276-315.
2. Di NM, Squizzato A, Rutjes AW, et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (2): 296-304.
3. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost* 2009; 101 (5): 886-92.
4. Le GG, Righini M, Roy PM, et al. Value of D-dimer testing for the exclusion of pulmonary embolism in patients with previous venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2006; 166 (2): 176-80.
5. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006; 355 (17): 1780-9.
6. Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2003; 22 (4): 649-53.
7. Kaczynska A, Kostrubiec M, Ciurzynski M, Pruszczyk P. B-type natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Clin Chim Acta* 2008; 398 (1-2): 1-4.
8. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007; 116 (4): 427-33.
9. Binder L, Pieske B, Olschewski M, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation* 2005; 112 (11): 1573-9.
10. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, et al. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2005; 26 (20): 2166-72.
11. Kucher N, Wallmann D, Carone A, et al. Incremental prognostic value of troponin I and echocardiography in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2003; 24 (18): 1651-6.
12. van BA, Buller 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 (2): 172-9.
13. Mos IC, Klok FA, Kroft LJ, de RA, et al. Safety of ruling out acute pulmonary embolism by normal CT pulmonary angiography in patients with an indication for CT: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2009.
14. Becattini C, Agnelli G, Prandoni P, et al. A prospective study on cardiovascular events after acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2005 January; 26 (1): 77-83.
15. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009 April 30; 360 (18): 1851-61.



Komentarz

dr n. med. Marcin Kurzyna
Klinika Chorób Wewnętrznych Klatki Piersiowej
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

OSTRA ZATOROWOŚĆ PŁUCNA – CZAS NA RACJONALNE PODEJŚCIE DO DIAGNOSTYKI

Napisanie komentarza do artykułu poglądowego dwójga wybitnych znawców problematyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, opublikowanego w jednym z najbardziej szanowanych pism medycznych, nie jest łatwym zadaniem. Co więcej, wydaje mi się, że obszerny komentarz mógłby odwieść niektórych z Szanownych Czytelników od przeczytania tego niezmiernie ciekawego artykułu. Artykułu, napisanego dwa lata po ogłoszeniu wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących diagnostyki i leczenia ostrej zatorowości płucnej (ZP), przygotowanych między innymi przez prof. Giancarlo Agnellię. Trudno dyskutować i komentować treść, która doskonale podsumowuje aktualny stan wiedzy dotyczący diagnostyki, oceny rokowania i leczenia ZP. Warto odnotować, że przez dwa lata, które upłynęły od prezentacji wytycznych, wiedza dotycząca diagnostyki i leczenia ZP nie uległa istotnym zmianom. Należy jedynie wspomnieć o przełomie, który ma szansę dokonać się w najbliższym czasie w przewlekłym leczeniu przeciwzakrzepowym ZP. Po wielu latach

poszukiwań nowe leki z grupy bezpośrednich inhibitorów trombiny (dabigatran) i doustnych inhibitorów aktywnego czynnika X (riwaroksaban, apiksaban) mają szansę zastąpić leki skuteczne, ale uciążliwe w stosowaniu – acenokumarol i warfarynę.

Pozwolę sobie zatem na bardziej ogólną refleksję dotyczącą diagnostyki ZP, a odnosząc się do polskiej rzeczywistości. Chciałbym zwrócić uwagę na jedną z licznych pojawiających się w pierwszej części artykułu. Autorzy piszą, że częstość obiektywnego potwierdzenia ZP w populacji pacjentów z jej klinicznym podejrzeniem wynosi około 20%, a w Stanach Zjednoczonych nawet mniej. Wynika z tego, że ZP częściej wykluczamy, niż potwierdzamy. Dane z Ogólnopolskiego Rejestru Zatorowości Płucnej ZATPOL pokazują jednak, że odsetek potwierdzeń ZP wśród pacjentów z jej klinicznym podejrzeniem w Polsce wynosi aż 65%. Na pierwszy rzut oka wydawać by się mogło, że trafność oceny klinicznej w naszym kraju jest większa i, parafrazując słowa znanej reklamy, można byłoby triumfalnie ogłosić, że „nasza kiełbasa przegoniła ich kiełbasę”. Niestety tak nie jest! Nieswoiste objawy powodują, że podejrzenie ZP musi dotyczyć

większej grupy pacjentów, nawet tych, u których ostatecznie nie będzie potwierdzona. Jest to powszechnie akceptowany stan rzeczy. Jeśli podejrzenie ZP jest stawiane zbyt rzadko, to ryzykujemy pominięcie pacjentów, których leczenie mogłoby istotnie zmienić ich rokowanie.

Doświadczenie ZATPOL-u uczy, że w Polsce zbyt rzadko podejrzewamy ZP u pacjentów, u których objawy są mało charakterystyczne i/lub słabo nasilone. Zatorowość płucna funkcjonuje w naszej świadomości jako choroba ciężka, powodująca nagły zgon, przebiegająca ze wstrząsem, a przynajmniej ze spadkiem ciśnienia tętniczego. Zdaniem wielu lekarzy stosunkowo dobry stan pacjenta wyklucza ZP. A przecież duże statystyki pokazują dobitnie, że tak nie jest! Zatorowość płucna dużego ryzyka (dawniej nazywana masywną) to nie więcej niż 10% wszystkich przypadków ZP (w Polsce wg ZATPOL-u – 15%).

Kilkanaście miesięcy temu z uwagą śledziłem doniesienia prasowe dotyczące tragicznej śmierci znanej polskiej lekkoatletki. Wiele osób od razu wskazywało na ZP jako prawdopodobną przyczynę zgonu młodej wysportowanej kobiety, która zmarła nagle w czasie treningu. Podejrzenia potwierdzono wkrótce badaniem autopsyjnym. Okazało się jednak również, że „problemy z oddychaniem” występowały od wielu tygodni, a obrzęk i bolesność łydki co najmniej kilka dni wcześniej. Jaka szkoda, że nie pomyślano o ZP na tym etapie. Może udałoby się uniknąć tragedii?

Należy się również zastanowić, czy prowadząc akcję edukacyjną, nie wykreowaliśmy obrazu ZP jako „cichego zabójcy młodych kobiet”? Może przyszedł czas na pokazanie również innej twarzy ZP? Choroby powodującej bardziej przewlekłe i mniej nasilone objawy – duszność, ograniczenie tolerancji wysiłku, niespecyficzne bóle w klatce piersiowej czy niejasne zmiany w radiogramie klatki piersiowej, współistniejące lub nie z objawami ze strony kończyn dolnych. Choroby, która nierzadko przebiega rzutami, dając nam czas i szansę na postawienie właściwego rozpoznania i włączenie odpowiedniego leczenia. Pewne – chciałyby się powiedzieć – „medialne hasła”, już dość dobrze zapisały się w naszej świadomości. W ZATPOL-u wywiad zazywania leków hormonalnych lub długotrwałej podróży lotniczej zmniejszał ryzyko nieprawidłowego prowadzenia procesu diagnostycznego. To oczywiście dobrze, ale z drugiej strony obecność przewlekłej niewydolności serca lub przewlekła choroba płuc około dwukrotnie takie ryzyko zwiększały! Troszcząc się o młode kobiety, nie zapominajmy o osobach hospitalizowanych na oddziałach internistycznych i kardiologicznych, u których oprócz niewątpliwych chorób przewlekłych ZP może stać się dodatkowym czynnikiem prowadzącym do pogorszenia ich stanu zdrowia. Jeśli ZP nie jest przyczyną hospitalizacji lub też zostanie obiektywnie wykluczona, to nie należy zapominać o konieczności stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej w tej grupie pacjentów.

Jak w takim razie radzić sobie z ZP w codziennej praktyce? Racjonalnie! Nie należy się tej choroby bać. Strach przed ZP powoduje, że nie widzimy jej w ogóle, albo odwrotnie – widzimy ją u każdego pacjenta. Nie należy pomijać ZP w diagnostyce różnicowej, nawet jeśli nie jest ona najbardziej prawdopodobną przyczyną dolegliwości pacjenta. Jeśli wykluczmy przyczyny bardziej prawdopodobne lub epidemiologicznie częstsze, to wtedy możemy wrócić do rozstrzygnięcia obecności ZP. Bo przecież przesadą byłoby wzywianie do podejrzenia ZP u każdego pacjenta z bólem w klatce piersiowej lub dusznością.

Niestety największym i nierozwiązanym dotychczas problemem diagnostyki ZP pozostaje brak prostego i bezpiecznego testu pozwalającego na jej wykluczenie u większości pacjentów, u których ta choroba nie występuje. Takim testem jest u pacjentów z podejrzeniem zawału serca elektrokardiogram wspierany przez oznaczanie stężenia markerów martwicy miokardium. Zaważmy, że na wstępnym etapie diagnostyki ZP dzielimy populację pacjentów z podejrzeniem ZP na grupy małego, pośredniego i dużego klinicznego prawdopodobieństwa. Nawet jeśli włączymy do oceny klinicznego prawdopodobieństwa EKG, gazometrię krwi tętnicznej, zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej czy nawet echokardiografię, to nadal nie jesteśmy w stanie wykluczyć ZP. Nieprzypadkowo nie ma grupy „zerowego” klinicznego prawdopodobieństwa. Używane w celu wykluczenia ZP oznaczenie stężenia d-dimeru w surowicy dość dobrze zdaje egzamin w populacji pacjentów ambulatoryjnych. Z kolei u chorych hospitalizowanych, obarczonych chorobą nowotworową lub u kobiet ciężarnych swoistość tego testu jest na tyle mała, że niektórzy kwestionują zasadność jego wykonywania. U pozostałych pacjentów, chcąc postępować zgodnie z wytycznymi, jesteśmy zmuszeni do wykonywania tomografii komputerowej lub scyntygrafii perfuzyjnej płuc. To z kolei wiąże się z ryzykiem związanym z podaniem kontrastu i stosowaniem promieniowania jonizującego. Nadzieje związane z zastosowaniem angiografii płucnej metodą rezonansu magnetycznego w diagnostyce ZP niestety zawiodły.

Na zakończenie jeszcze raz gorąco zachęcam do lektury artykułu Giancarlo Agnelliiego i Ceciliii Beccatini – na pewno znajdziecie tam Państwo wiele praktycznych wskazówek, jak radzić sobie z ZP. Wskazówek, które są zgodne z zasadami medycyny opartej na dowodach naukowych. Aktualne standardy diagnostyki ZP dają możliwość stworzenia własnych algorytmów postępowania w zależności od lokalnej dostępności poszczególnych testów diagnostycznych. W kolejnych etapach wszystko pozostaje w Państwa rękach, bo jak pokazuje ZATPOL, postawienie diagnozy zgodnie z wytycznymi ponad dwukrotnie zmniejsza śmiertelność w grupie pacjentów z podejrzeniem ZP! Takich właśnie pozytywnych doświadczeń z diagnostyką i leczeniem ZP Państwu życzę.