

Strategija lečenja plućne tromboembolije

Slobodan Obradović¹, Boris Džudović¹, Siniša Rusović², Danijela Vraneš¹, Bojana Subotić¹, Ratković Nenad¹, Nebojša Antonijević³, Goran Koraćević⁴

¹Klinika za urgentnu internu medicinu, ²Institut za radiologiju, Vojnomedicinska akademija, Medicinski fakultet Univerziteta odbrane, Beograd, Institut za kardiovaskularne bolesti, ³Klinički centar Srbije, Beograd, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Klinika za kardiologiju, ⁴Klinički centar Niš, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu.

Uvod

Prema preporukama Evropskog društva kardiologa iz 2014 godine¹ strategija lečenja plućne tromboembolije (PTE) zasniva se na proceni rizika od umiranja po kome se bolesnici dele u tri grupe. Visok rizik predstavljaju bolesnici sa PTE koji su hipotenzivni (navodi se granica sistolnog arterijskog krvnog pritiska od 90 mmHg), srednji rizik imaju bolesnici sa disfunkcijom desne komore a bez hipotenzije i nizak rizik su bolesnici koji nemaju disfunkciju desne komore i nisu hipotenzivni. Osnovna strategija lečenja je reperfuziona terapija za bolesnike sa visokim rizikom, antikoagulantna terapija i monitoring za pacijente sa intermedijarnim rizikom i antikoagulantna terapija i brz otpust iz bolnice ili kompletno ambulantno lečenje za bolesnike sa niskim rizikom.

Plućna tromboembolija visokog rizika

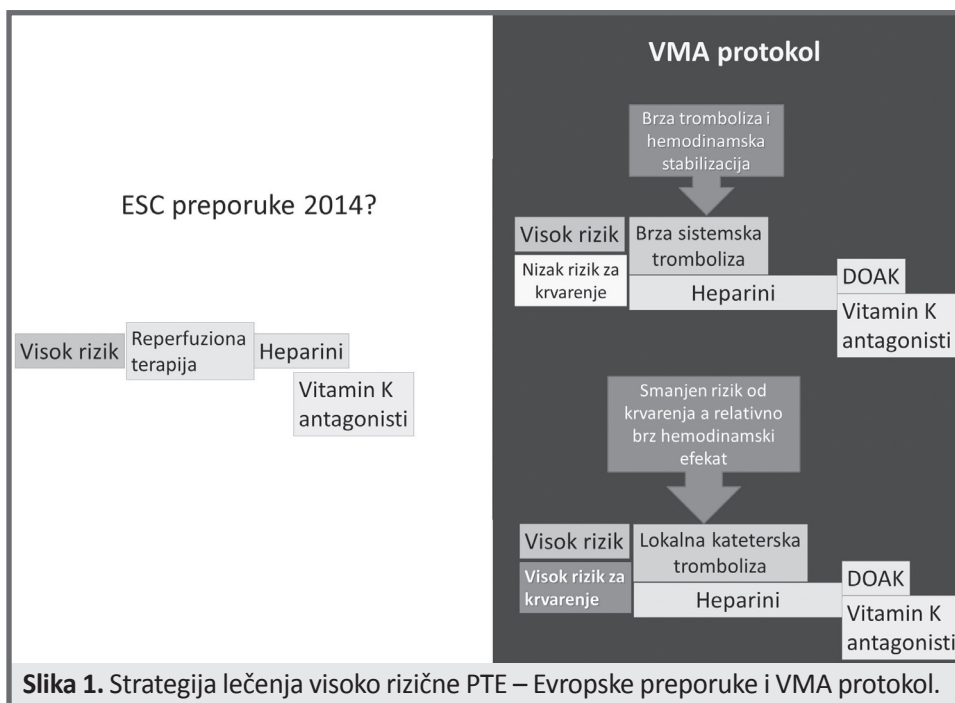
Nekoliko veoma važnih problema je ostalo nerešeno kada je u pitanju lečenje bolesnika sa PTE. Ako pođemo od

bolesnika sa visokim rizikom, primena novih oralnih anti-koagulantnih (NOAK) lekova i njihovo uvođenje nije definisano. Naime ovi lekovi nisu testirani kod ove grupe bolesnika pošto je „visok rizik“ bio jedan od kriterijuma za isključivanje u studijama gde su se ispitivali NOAK lekovi²⁻⁴. Kada se završi inicijalna faza lečenja trombolitičkom terapijom kod ove grupe bolesnika i pacijenti su na heparinu (nekom od oblika) još par dana ne postoji razlog da se ovi lekovi ne uključe bolesnicima. Tako, mi predlažemo da se započinjanje terapije sa NOAK lekovima može započeti najranije 48 sati (slika 1) nakon davanja trombolitika kada je njihovo sistemsko dejstvo minimalno i kada možemo da procenimo kliničko stanje bolesnika⁵.

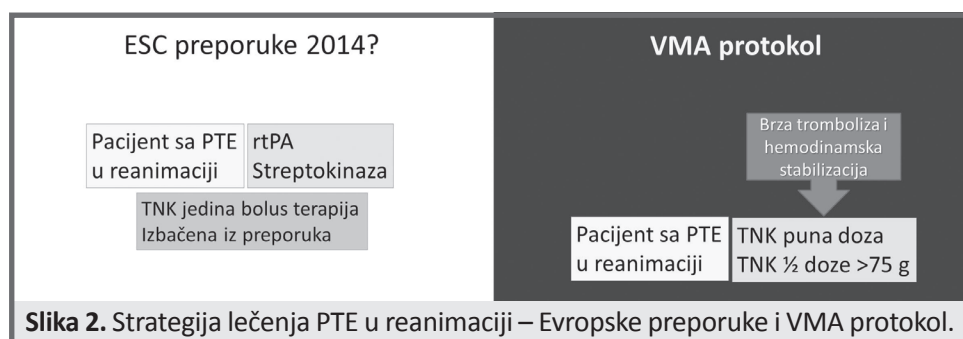
Poseban problem predstavljaju bolesnici koji dolaze u reanimaciji. Prema preporukama tenekteplaza, jedina bolus trombolitička terapija nije preporučena u lečenju PTE², a upravo tenekteplazu je najjednostavnije primeniti kod bolesnika sa PTE u reanimaciji.

Plućna tromboembolija intermedijarnog rizika

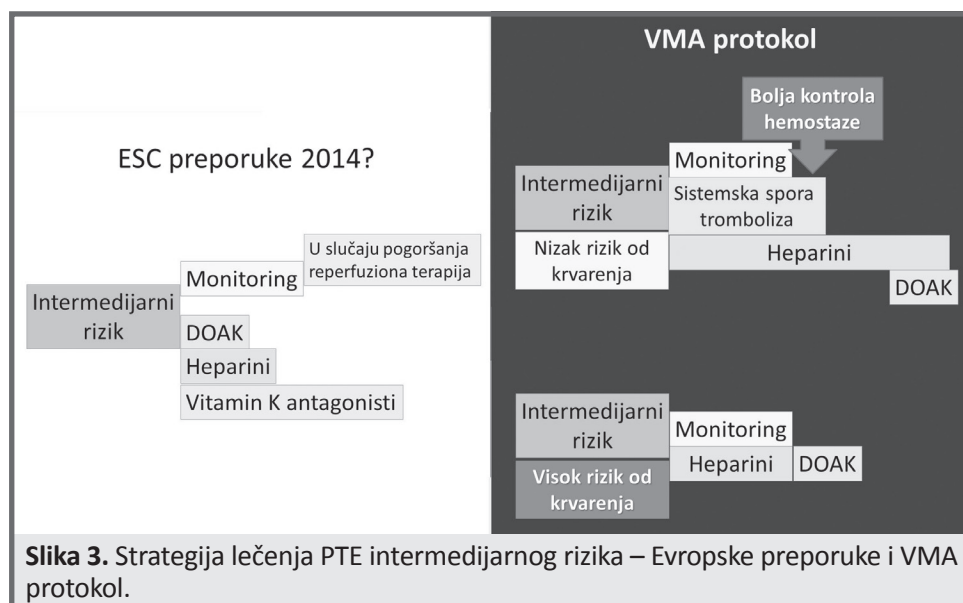
Kod bolesnika sa intermedijarnim rizikom se ne savetuje započinjanje terapije sa trombolizom već antikoagulantna terapija i monitoring pacijenata¹. Ova preporuka uglavnom potiče iz rezultata PEITHO studije⁶ koja je ispitala upotrebu tenekteplaze u inicijalnom lečenju bolesnika sa intermedijarnim rizikom PTE. Studija je pokazala da tenekteplaza vrlo malo smanjuje primarni kombinovani ishod smrt i pogoršanje stanja koje zahteva eskalaciju terapije, a da značajno povećava rizik za velika krvarenja uključujući i intrakranijalna krvarenja. Međutim selekcija bolesnika u ovoj studiji je bila takva da su ovakvi rezultati sasvim



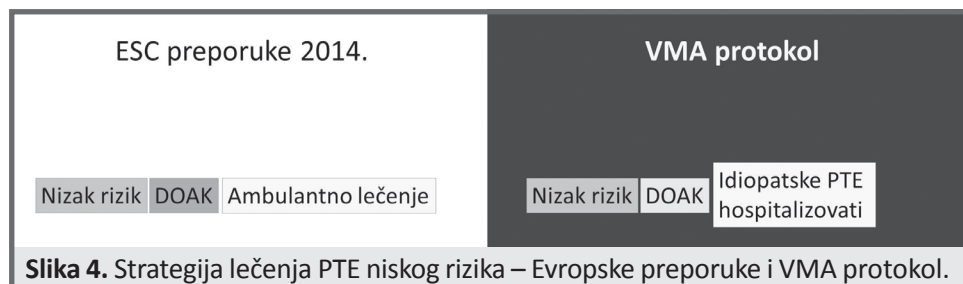
očekivani. Naime kriterijumi za definisanje intermedijarnog rizika su bili suviše blagi (bila je potrebna jedna ehokarakteristika uz bilo koju povišenu vrednost troponina). Sa druge strane više od jedne trećine su bili bolesnici stariji od 74 godine. Na ovaj način kohortu pacijenata su činili bolesnici sa lakšom intermedijarnom PTE (manja korist od reperfuzije) i sa visokim rizikom za krvarenje, naročito intrakranijalnim. Osim toga korištena je i puna doza tenekteplaze iako je već bilo poznato iz STREAM studije⁷ gde se tenekteplaza davala prehospitalno kod bolesnika sa infarktom miokarda sa ST elevacijom da ova doza ima neprihvatljivo visok rizik od intrakranijalnog krvarenja pa je upravo zbog toga u ovoj studiji urađena korekcija protokola i smanjenje na pola doze tenekteplaze. Da pacijenti iz PEITHO studije predstavljaju kohortu nižeg rizika govori i podatak da je tridesetodnevni mortalitet u ovoj studiji 2,4% u grupi koja je primala tenekteplazu, a da je mortalitet pacijenata koji bi trebali da imaju isti intermedijarni rizik iz meta-analize⁸ gde je prikazana ehokardiografska procena rizika u PTE i gde je jednome-sečni mortalitet bio 13,7%. Ova ogromna disproporcija između pacijenata sa „istim“ rizikom govori upravo tome da su pacijenti iz PEITHO studije bili niskog rizika. Osim navedenog, nekoliko meta-analiza⁹⁻¹¹ koje su objavljene posle objavljivanja preporuka pokazuje ili smanjenje ili trend ka smanjenju mortaliteta sa trombolitičkom terapijom u intermedijarnom riziku PTE i da je za povećano krvarenje pre svega odgovorna primena tenekteplaze a ne drugih trombolitičkih protokola koji se koriste u lečenju PTE. Takođe je pokazano da naročito veliku korist od ove terapije mogu imati mlađi bolesnici (mlađi od 65 g) kod kojih je smanjen mortalitet, recidiv PTE uz malo povišen rizik od značajnih krvarenja. Meta-analize primene trombolitika u PTE pokazale su da tenekteplaza nosi i najveći rizik za intrakranijalno krvarenje što je naročito bitno za starije bolesnike. Prilikom pisanja poslednjih preporuka napravljen je presedan i za klasu III je proglašena primena svih trombolitičkih protokola kod pacijenata sa intermedijarnim rizikom iako se ta preporuka zasniva na samo jednoj – PEITHO studiji u kojoj je korištena tenekteplaza. Ovaj trombolitik nije najbolji izbor baš za pacijente sa intermedijarnim rizikom gde nije neophodno punu



Slika 2. Strategija lečenja PTE u reanimaciji – Evropske preporuke i VMA protokol.



Slika 3. Strategija lečenja PTE intermedijarnog rizika – Evropske preporuke i VMA protokol.



Slika 4. Strategija lečenja PTE niskog rizika – Evropske preporuke i VMA protokol.

dozu trombolitika dati u vidu bolusa jer tako je nemoguće postići kontrolu hemostaze. Sporiji protokoli su najmanje jednako efikasni a omogućavaju praćenje važnih parametara kao što su krvna slika, hematokrit, fibrinogen, hemodinamika i na najmanji znak da je došlo do krvarenja može se terapija prekinuti i primeniti mere za zaustavljanje krvarenja. Drugi problem vezan za bolesnike sa intermedijarnim rizikom PTE je što preporuke sa podjednakom snagom preporučuju nove oralne antikoagulanse kod ove grupe bolesnika. Ovaj pristup nosi potencijalnu opasnost da nakon uvođenja rivaroksabana i apiksabana kojima se može započeti terapija bez prethodne primene heparina, dođe do hemodinamskog pogoršanja pacijenta što iziskuje trombolitičku terapiju, a kombinacija trombolitika i NOAK lekova je potpuno neispitano polje pogotovo kod teških pacijenata.

Plućna tromboembolija niskog rizika

Generalno kod ove grupe bolesnika se predlaže odmah uvođenje oralne antikoagulantne terapije za šta su najpogodniji rivaroksaban i apiksaban i po mogućnošću

dozu trombolitika dati u vidu bolusa jer tako je nemoguće postići kontrolu hemostaze. Sporiji protokoli su najmanje jednako efikasni a omogućavaju praćenje važnih parametara kao što su krvna slika, hematokrit, fibrinogen, hemodinamika i na najmanji znak da je došlo do krvarenja može se terapija prekinuti i primeniti mere za zaustavljanje krvarenja. Drugi problem vezan za bolesnike sa intermedijarnim rizikom PTE je što preporuke sa podjednakom snagom preporučuju nove oralne antikoagulanse kod ove grupe bolesnika. Ovaj pristup nosi potencijalnu opasnost da nakon uvođenja rivaroksabana i apiksabana kojima se može započeti terapija bez prethodne primene heparina, dođe do hemodinamskog pogoršanja pacijenta što iziskuje trombolitičku terapiju, a kombinacija trombolitika i NOAK lekova je potpuno neispitano polje pogotovo kod teških pacijenata.

Plućna tromboembolija niskog rizika

Generalno kod ove grupe bolesnika se predlaže odmah uvođenje oralne antikoagulantne terapije za šta su najpogodniji rivaroksaban i apiksaban i po mogućnošću

ambulantno lečenje (slika 4) naročito kod jasno provociranih PTE koje ne iziskuju dalju dijagnostiku. Ono što ostaje problem za sve pacijente sa PTE jeste dijagnostički postupak kod bolesnika sa neprovociranom PTE. Tu se od slučaja do slučaja mora pristupiti eventualnoj dijagnostici uzroka bolesti. Progresivna i recidivantna bolest govori u prilog malignoj etiologiji. Kod mlađih žena u fertilnom periodu verovatno bi bilo važno ispitati da li postoji prisustvo urođenih ili stečenih trombofilija jer to može kasnije imati važnu ulogu kod trudnoće i peripartalno, a i u slučaju sterilnosti i infertiliteta.

Dužina davanja oralne antikoagulantne terapije

Prema preporukama kod provocirane PTE treba davati 3 meseca OAK a kod neprovocirane najmanje 3 meseca. Treba imati u vidu da kod skoro 40% bolesnika sa neprovociranom PTE dolazi do recidiva bolesti unutar 10 godina. Sa druge strane do sada korišteni vitamin K antagonisti imaju mnogo mana za dugotrajno korišćenje uz česta predoziranja i krvarenja od kojih je intrakranijalno daleko najopasnije. NOAK lekovi su jednostavniji za dugotrajnu primenu uz sigurno značajno manju učestalost intrakranijalnog a verovatno i drugih oblika značajnih krvarenja u odnosu na vitamin K antagoniste. Tako da sada odnos korist/šteta/kvalitet života omogućava mnogo dužu primenu NOAK nakon neprovocirane PTE, tako da je i ovde individualni pristup postao značajan.

Lečenje plućne tromboembolije - VMA protokoli

Kada je u pitanju strategija lečenja PTE visokog i intermedijarnog rizika mislimo da je neophodno pre započinjanja lečenja odrediti i rizik za krvarenje (slika 1 i 3). U tom smislu koristimo modifikovani HAS-BLED skor¹² (hipertenzija preko 160 mmHg je isključena kao kriterijum, A – abnormal liver and renal function je ostao kao isti kriterijum, S – stroke je ostao, dodato je još jedno S – surgery unutar 3 nedelje koje je dato 3 poena, B – je podeljeno na 1 poen ako je krvarenje bilo pre više od mesec dana i 2 poena ako je krvarenje bilo unutar mesec dana, L – labilan INR je izbačen jer su pacijenti najčešće bez vitamin K antagonista u trenutku prijema sa PTE, E je podeljen na 1 poen ako su bolesnici stari između 65-74 godine i 2 poena ako su stariji, D – drugs su lekovi – aspirin, drugi antitrombotični lekovi, NSAID, kortikosteroidi i citostatici). Pacijenti su zatim podeljeni u 3 grupe prema riziku od krvarenja – 0 i 1 nizak, 2 srednji i 3 i više visok. Pacijenti sa visokim rizikom PTE i visokim rizikom od krvarenja bi bili lečeni lokalnom – kateterskom trombolizom, dok bi ostali bolesnici iz ove grupe primali ili brze trombolitičke protokole (ako imaju nizak rizik od krvarenja) ili sporu sistemsku trombolizu ako su intermedijarnog rizika. Bolesnici sa intermedijarnim rizikom PTE bi bili na antikoagulantnoj terapiji ako imaju visok ili intermedijarni rizik za krvarenje i tek u slučaju hemodinamskog pogoršanja bi se primenila reperfuziona terapija.

Uvođenje NOAK nakon trombolize smo vršili tako što su nakon trombolize bolesnici bili još najmanje 24-48 sati na nefrakcionisanom heparinu u infuziji ili niskomolekularnom heparinu ukoliko su potpuno stabilni i onda je zapo-

četeo uvođenje NOAK-a⁵.

Dijagnostički algoritam kod bolesnika sa na prvi pogled idiopatskom PTE zavisi od starosti bolesnika i kliničke slike. Kod bolesnika mlađih od 60 godina se radi PCR na najvažnije trombofilije a kod starijih bolesnika CT grudnog koša i abdomena, eho abdomena, osnovni tumorski markeri i ginekološki pregled sa pregledom dojki kod žena.

Za procenu dužine davanja OAK kod bolesnika sa neprovociranom PTE koristimo se HAS-BLED skorom, gde se terapija isključuje kod bolesnika u periodu od 3-6 meseci nakon uvođenja ukoliko je HAS-BLED 3 i više. Pred isključivanje terapije i mesec dana kasnije se odrede i D-dimer i ukoliko je koncentracija u krvi manja od duple normalne granice onda se terapija prekida.

Literatura

1. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, Gibbs JS, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitil P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35(43):3030-80.
2. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *New Engl J Med* 2013;369:799-808.
3. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky J, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Cohen A, Berkowitz SD, Bounameaux H, Davidson BL, Misselwitz F, Gallus AS, Raskob GE, Schellong S, Segers A. EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012 Apr 5;366(14):1287-97.
4. Sam Schulman, M.D., Clive Kearon, M.D., Ajay K. Kakkar, M.D., Patrick Mismetti, M.D., Sebastian Schellong, M.D., Henry Eriksson, M.D., David Baanstra, M.Sc., Janet Schnee, M.D., and Samuel Z. Goldhaber, M.D., for the RE-COVER Study Group. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361:2342-52.
5. Obradovic S, Dzudovic B, Vukotic S, Vranes D, Subotic B, Koracevic G and Antonijevic N. Comparison of rivaroxaban and vitamin K antagonists anticoagulation therapy after thrombolysis in patients with intermediate and high-risk pulmonary embolism. *ESC 2015 London*. *Eur Heart J* 2015;36:1136.
6. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2014; 370:1402-11.
7. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, et al. Fibrinolysis or Primary PCI in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2013; 368:1379-87.
8. Cho JH, Kutti Sridharan G, Kim SH, Kaw R, Abburi T, Irfan A, Kocheril AG. Right ventricular dysfunction as an echocardiographic prognostic factor in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2014;14(64):1-9.
9. Gao GY, Yang P, Liu M, Ding M, Liu GH, Tong YL, Yang CY, Meng FB. Thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism: A meta-analysis. *Thromb Res*. 2015 Nov;136(5):932-7.
10. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky RL, Sardar P, Kumbhani DJ, Mukherjee D, Jaff MR, Giri J. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA*. 2014 Jun 18;311(23):2414-21.
11. Marti C, John G, Konstantinides S, Combescurie C, Sanchez O, Lankeit M, Meyer G, Perrier A. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2015 Mar 7;36(10):605-14.
12. Dzudovic B, Obradovic S, Ratkovic N, Milic V, Vranes D, Torbica L, Sipic M. Modified HAS BLED score for the assessment of bleeding risk in patients with pulmonary embolism. *ESC 2016, Rome*. *Eur Heart J* 2016. In press.