

Zatorowość płucna AD 2019 — czego możemy się spodziewać po kolejnych wytycznych?

Pulmonary embolism AD 2019: what can we expect from forthcoming guidelines?

Marcin Tomasz Welnicki¹, Anna Sylwia Adamska-Welnicka²

¹III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

²Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

STRESZCZENIE

Od opublikowania ostatnich wytycznych dotyczących diagnostyki i leczenia zatorowości płucnej (PE) minęło już 5 lat. Zagadnienia określone wówczas jako „obszary niepewności” to przede wszystkim wskazania do leczenia zatorowości drobnych naczyń oraz stosowanie doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K. Wydaje się jednak, że obecnie wiele aspektów diagnostyki i terapii PE wymaga aktualizacji. Niniejszy artykuł powstał na kanwie wykładu o tym samym tytule wygłoszonego podczas X Konferencji Czasopisma „Choroby Serca i Naczyń”.

Choroby Serca i Naczyń 2019, 16 (2): 143–146

Słowa kluczowe: przekłatkowa ultrasonografia płuc, reguła PERC, zatorowość drobnych naczyń

ABSTRACT

It has been four years since the publication of the latest guidelines on the diagnosis and treatment of pulmonary embolisms. Issues identified then as areas of uncertainty were, principally, indications for the treatment of a small vessel

embolism and the use of non-vitamin K antagonists as oral anticoagulants. It seems, however, that after four years many aspects of the diagnosis and therapy of pulmonary embolisms need updating. This article is based on a lecture of the same title delivered during the 10th Conference of the Journal “Choroby Serca i Naczyń”.

Choroby Serca i Naczyń 2019, 16 (2): 143–146

Key words: transthoracic lung ultrasound, PERC rule, small vessel embolism

Przewidywanie treści nowych, nieopublikowanych wytycznych zawsze przypomina „wróżenie z kart”. Od 2014 roku wiedza na temat zatorowości płucnej (PE, *pulmonary embolism*) znacznie się pogłębiła, chociażby w zakresie doświadczenia z zastosowaniem doustnych leków przeciwkrzepliwymi niebędącymi antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*). Zebraliśmy już więc pewne spostrzeżenia i mamy swoje oczekiwania. W subiektywnej ocenie dwojga internistów w nowym dokumencie warto by przede wszystkim rozwinąć zagadnienia zaliczone w 2014 roku do obszarów niepewności, tj. zasady leczenia zatorowości drobnych naczyń oraz rolę NOAC w terapii [1]. Patrząc na oba problemy szerzej, można dostrzec, że doprecyzowania wymagają zarówno zasady leczenia, jak i diagnostyki PE, zwłaszcza w pewnych szczególnych grupach pacjentów.

W wytycznych z 2014 roku wprowadzono uproszczone skale Wellsa i genewską [1]. W swoich pierwotnych

Adres do korespondencji:

dr n. med. Marcin Tomasz Welnicki
III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Międzyleski Szpital Specjalistyczny w Warszawie
ul. Bursztynowa 2, 04–749 Warszawa
e-mail: welnicki.marcin@gmail.com

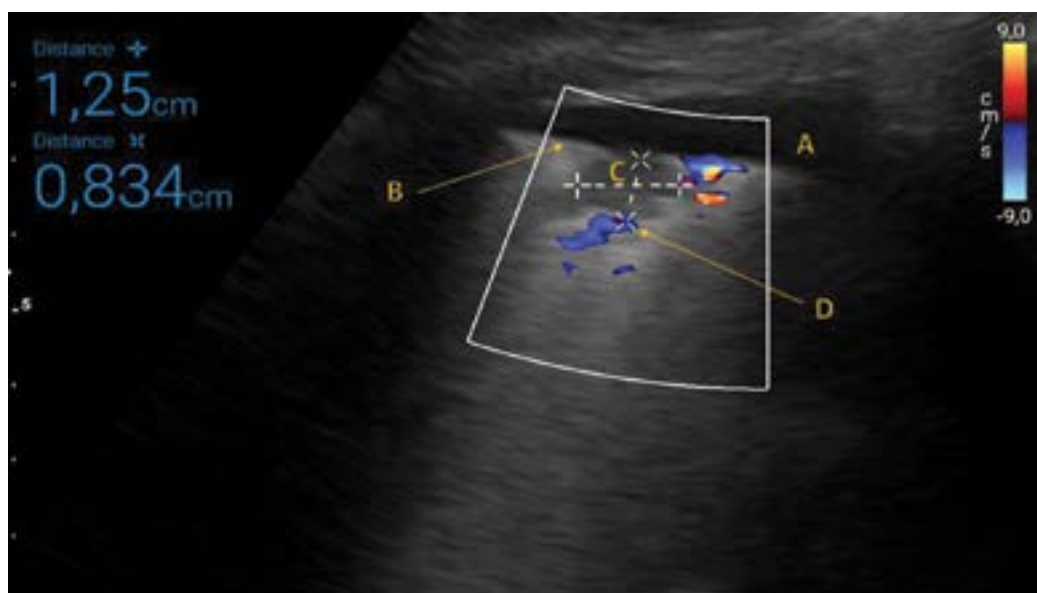
wersjach zawierały one punktacje ułamkowe. Praktyczniejsza jest skala Wellsa (ma 7 zamiast 9 zmiennych, jedną wartość dla częstości rytmu serca [HR, *heart rate*]). Dużą jej zaletą, ale jednocześnie potencjalną pułapką, jest odwołanie się do intuicji i doświadczenia lekarza („alternatywna diagnoza mniej prawdopodobna niż PE”). Jeśli spełniona zostanie tylko ta przesłanka, to decydujące znaczenie w dalszym toku diagnostycznym będzie miało stężenie D-dimeru [1]. Może być ono jednak niespecyficznie podwyższone w wielu przypadkach klinicznych. Doherty [2] w takiej sytuacji proponuje zastosowanie reguły PERC (*Pulmonary Embolism Rule-out Criteria*) i odpowiedzenie sobie na pytania, czy:

- wiek wynosi poniżej 50 lat;
- HR jest mniejsza niż 100/min;
- wysycenie krwi tętniczej tlenem (SatO₂) przekracza 95%;
- nie występuje krwiopłucie;
- nie stosowano estrogenów;
- nie wykonywano zabiegów chirurgicznych i (lub) nie doszło urazów w ostatnich 4 tygodniach;
- w wywiadzie nie stwierdza się przebytej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE, *venous thromboembolism*);
- nie występują asymetryczne obrzęki.

Jeśli pacjent według skali Wellsa uzyskałby co najwyżej 1 punkt (lub ≤ 4 pkt. w tradycyjnej wersji skali),

a w regule PERC wszystkie warunki byłyby spełnione (8 odpowiedzi na „tak”), to można by odstąpić od wykonania badania stężenia D-dimeru i uznać PE za wykluczoną [2].

Diagnostykę PE warto także uzupełnić o przekłatkowe badanie ultrasonograficzne płuc (LUS, *lung ultrasound*). Praktyczna rola LUS w diagnostyce PE została uwzględniona już w protokole BLUE (*Bedside Lung Ultrasound in Emergency*) [3]. Odnoszą się do niej także wytyczne LUS *point-of-care* z 2012 roku oraz polskie rekomendacje dotyczące zastosowania LUS w chorobach wewnętrznych (POLLUS-IM, *Polish Recommendations for Lung Ultrasound in Internal Medicine*) [4, 5]. Badanie LUS staje się szczególnie przydatne, jeśli angiografia metodą tomografii komputerowej (angio-CT, *angiography computed tomography*) jest przeciwwskazana (ciąża, ciężkie uszkodzenie nerek) lub nieosiągalna w danym momencie. W przypadku uwidocznienia konsolidacji podopłucnowej można określić, czy ma ona charakter zapalny, niedodmowy czy też zawałowy [4]. W polskim dokumencie POLLUS-IM dokładnie opisano cechy konsolidacji zawałowej: zwykle zmiana ma owalny kształt, wyraźny zarys, w badaniu metodą kolorowego doplera uwidacznia się amputowane naczynie przy podstawie zmiany (tzw. *vascular sign*), nad konsolidacją, lokalnie, obecna jest niewielka objętość płynu w jamie opłucnowej (ryc. 1). Prawidłowy wynik badania LUS nie



Rycina 1. Typowa konsolidacja podopłucnowa w przebiegu zatorowości płucnej; A — płyn w jamie opłucnowej, B — linia opłucnej, C — owalna, hipoechogeniczna konsolidacja podopłucnowa, D — amputowane u podstawy konsolidacji naczynie (*vascular sign*). Badanie wykonano metodą kolorowego doplera sondą Convex z użyciem aparatu Philips Lumify (zbiory własne III Kliniki Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego)

wyklucza jednak PE [5]. W protokole BLUE przyjęto założenie, że w przypadku ostrej duszności i uzyskania prawidłowego obrazu w badaniu LUS należy przede wszystkim przeprowadzić różnicowanie między zaostrzeniem obturacyjnej choroby płuc oraz PE, uzupełniając badanie LUS o ocenę żył kończyn dolnych w ultrasonograficznym (USG) teście uciskowym [3–5]. Nazerian i wsp. [6] uwzględnili te sugestie w modyfikacji skali Wellsa, uzupełniając ją o LUS (stwierdzenie typowych konsolidacji premiowano 3 pkt.). Spośród 446 pacjentów z podejrzeniem PE rozpoznanie potwierdzono u 25% osób. Uzupełnienie skali Wellsa o LUS zwiększało czułość oceny z 57,6% do 69,6% i specyficzność z 68,2% do 88,2%. Autorzy badania oszacowali, że uzupełnienie oceny klinicznej o USG żył kończyn dolnych, LUS i oznaczenie stężenia D-dimeru pozwoliłoby uniknąć konieczności wykonania badania angio-CT u 50% w porównaniu z 27% osób w przypadku zastosowania standardowej obecnie procedury diagnostycznej [6].

Badanie LUS może także zwiększyć liczbę rozpoznanych subsegmentalnej i obwodowej PE. Postępowanie w takich przypadkach wciąż wzbudza jednak kontrowersje. W 2017 roku autorzy polskiego konsensusu uznali, że wykrycie izolowanej skrzepliny zlokalizowanej w tętnicy subsegmentalnej stanowi przesłankę do zastosowania leczenia przeciwzakrzepowego przez 3 miesiące, jeśli:

- pacjent przebywa w szpitalu z powodu innej patologii;
- chory jest unieruchomiony;
- współistnieje nowotwór złośliwy;
- stwierdzono małą rezerwę płucno-sercową;
- występują objawy kliniczne PE i wyklucza się ich powiązanie z inną patologią [7].

Stanowisko to jest wyważone i pozostaje w zgodzie z opiniami zagranicznych ekspertów [8]. Według Federico i wsp. [9] ryzyko zgonu lub nowego epizodu zakrzepowo-zatorowego u pacjentów z zatorowością w obrębie naczyń subsegmentalnych, którzy wstępnie w tradycyjnej skali Wellsa uzyskali przynajmniej 4 punkty, jest ponad 5-krotnie wyższe niż w grupie kontrolnej (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*]: 5,5; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidencny interval*]: 2,4–12,6; $p < 0,001$). Warto uwzględnić te dane w nowych wytycznych.

Kolejnym interesującym zagadnieniem jest zastosowanie gazometrii krwi tętniczej w diagnostyce PE. W wytycznych z 2014 roku wspomina się tylko o wartości SatO_2 poniżej 90%, która jest negatywnym czynnikiem rokowniczym uwzględnionym w skali PESI

[1]. Wielu klinicystów uważa natomiast, że stwierdzenie hipoksemii z hipokapnią jest patognomiczne dla PE. W rzeczywistości jednak zasadowica oddechowa występuje w wielu innych chorobach, a u pacjentów z licznymi schorzeniami płuc (zapaleniem, płynem w jamach opłucnowych czy obturacją) niedostosowanie wentylacji pęcherzykowej do przepływu płucnego może mieć bardziej złożony charakter. Rodger i wsp. [10] oraz Matsukota i wsp. [11] w swoich badaniach nie zidentyfikowali żadnego parametru gazometrycznego, który miałby wystarczającą siłę predykcyjną do wykluczenia PE. Massoti i wsp. [12] dowodzą z kolei, że u pacjentów w podeszłym wieku istnieje związek między ciężką hipokseją oraz pęcherzykowo-tętniczną różnicą ciśnień parcjalnych tlenu ($A-a \text{DO}_2$) a występowaniem PE. Jednocześnie autorzy ci zauważają, że zasadowica oddechowa w przebiegu PE pojawia się rzadziej u osób sędziwych niż u młodych [12]. Gazometria krwi tętniczej jest oczywiście bardzo ważnym badaniem, jej wynik nie pozwala jednak wykluczyć ani potwierdzić PE.

Pozostaje więc kwestia leczenia. Obecnie nikt chyba nie ma wątpliwości, że w nowych wytycznych znaczenie NOAC będzie większe niż antagonistów witaminy K (VKA, *vitamin K antagonists*). Dyskusyjna pozostaje kwestia zamiany leczenia heparyną drobnocząsteczkową (LMWH, *low-molecular-weight heparin*) na riiwaroksaban lub apiksaban. Oba leki są podawane w zwiększonych dawkach przez pierwszy okres terapii — 21 dni w przypadku riiwaroksabanu i 7 dni w przypadku apiksabanu. Intuicyjnie stosuje się często zasadę:

- riiwaroksaban 2 razy 15 mg przez 30 dni minus liczba dni leczenia terapeutyczną dawką LMWH lub
- apiksaban 2 razy 10 mg przez 7 dni minus liczba dni leczenia terapeutyczną dawką LMWH.

Należałoby usankcjonować takie lub inne postępowanie odpowiednim zapisem w wytycznych. Wyzwaniem pozostaje również leczenie przeciwkrzepliwych pacjentów z chorobami onkologicznymi, u których stwierdzono VTE. Ryzyko jej wystąpienia w tej populacji jest 4–6-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej [13]. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa wraz z zakażeniami stanowią drugą pod względem częstości przyczynę zgonów pacjentów onkologicznych. W praktyce wyzwaniem jest nie tylko diagnostyka VTE, lecz także leczenie pacjentów z tą chorobą. Autorzy polskich wytycznych dotyczących pacjentów z chorobami onkologicznymi zalecają stosowanie w pierwszej kolejności LMWH w dawce terapeutycznej przez 1–3 miesiące od rozpoznania,

a następnie w dawce zmniejszonej do 75–80% do 6. miesiąca [13]. Po tym okresie można rozważyć stosowanie VKA, nie zaleca się jednak stosowania NOAC. W przypadku stosujących wcześniej NOAC z powodu migotania przedsionków u pacjentów onkologicznych, u których stwierdzono chorobę zakrzepowo-zatorową, wskazana jest konwersja do LMWH. Dotychczas w badaniach wykazano, że leki z grupy NOAC obniżają ryzyko progresji i nawrotu VTE, były to jednak oceny retrospektywne, a grupę kontrolną stanowili chorzy przyjmujący najpierw LMWH, a następnie VKA. W badaniu SELECT-D (*Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial*) rivaroksaban powodował z kolei więcej powikłań krwotocznych niż dalteparyna [14]. Być może trwające wciąż badania CALLISTO (*Cancer Associated thrombosis-expLoring soLutions for patIentS through Treatment and prevention with rivarOxaban*) dostarczą nowych danych na temat rivaroksabanu. W przededniu publikacji nowych wytycznych są już natomiast dostępne interesujące dane dotyczące apiksabanu. W badaniu AVERT, w porównaniu z placebo, apiksaban o 59% obniżał ryzyko wystąpienia VTE u pacjentów onkologicznych zakwalifikowanych do chemioterapii. Krwawienia w grupie otrzymującej apiksaban występowały 2-krotnie częściej, komparatorem było jednak placebo, fakt ten nie powinien więc dziwić [15]. Z kolei w badaniu ADAM-VTE, służącym porównaniu apiksabanu i dalteparyny, nie wykazano istotnych różnic pod względem bezpieczeństwa leczenia. W grupie otrzymującej apiksaban mniej było natomiast nawrotów VTE. Nie bez znaczenia jest również fakt, że pacjenci wyraźnie preferowali leczenie doustne [16].

Podsumowując, w nowych wytycznych dotyczących PE spodziewamy się ostatecznego wykluczenia VKA na rzecz stosowania NOAC. Liczymy również na rozbudowanie części poświęconej leczeniu pacjentów z chorobami onkologicznymi oraz zatorowości drobnych naczyń. Oczekujemy wreszcie uwzględnienia w diagnostyce możliwości, jakie daje badanie LUS. Czas pokaże, czy nowe wytyczne spełnią w tym zakresie nasze oczekiwania.

Piśmiennictwo

1. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, et al. Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i postępowania w ostrej zatorowości

ci płucnej w 2014 roku. *Kardiologia Polska*. 2014; 72(11): 997–1053, doi: 10.5603/kp.2014.0211.

2. Doherty S. Pulmonary embolism: an update. *Aust Fam Physician*. 2017; 46(11): 816–820, indexed in Pubmed: 29101916.
3. Lichtenstein DA, Mezière GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol. *Chest*. 2008; 134(1): 117–125, doi: 10.1378/chest.07-2800, indexed in Pubmed: 18403664.
4. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, et al. International Liaison Committee on Lung Ultrasound (ILC-LUS) for International Consensus Conference on Lung Ultrasound (ICC-LUS). International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med*. 2012; 38(4): 577–591, doi: 10.1007/s00134-012-2513-4, indexed in Pubmed: 22392031.
5. Buda N, Kosiak W, Radzikowska E, et al. Polish Committee on Lung Ultrasound (PC-LUS) for POLLUS-IM. Polish recommendations for lung ultrasound in internal medicine (POLLUS-IM). *J Ultrason*. 2018; 18(74): 198–206, doi: 10.15557/JoU.2018.0030, indexed in Pubmed: 30451402.
6. Nazerian P, Volpicelli G, Gigli C, et al. Ultrasound Wells Study Group. Diagnostic performance of wells score combined with point-of-care lung and venous ultrasound in suspected pulmonary embolism. *Acad Emerg Med*. 2017; 24(3): 270–280, doi: 10.1111/acem.13130, indexed in Pubmed: 27859891.
7. Tomkowski W, Kuca P, Urbanek T, et al. Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa — wytyczne profilaktyki, diagnostyki i terapii. *Konsensus Polski 2017*. *Acta Angiol*. 2017; 23(2): 73–113.
8. Carrier M, Klok FA. Symptomatic subsegmental pulmonary embolism: to treat or not to treat? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017; 2017(1): 237–241, doi: 10.1182/asheducation-2017.1.237, indexed in Pubmed: 29222261.
9. Angriman F, Ferreyro BL, Posadas-Martinez ML, et al. Wells score and poor outcomes among adult patients with subsegmental pulmonary embolism: a cohort study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015; 21(6): 539–545, doi: 10.1177/1076029614559772, indexed in Pubmed: 25424529.
10. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, et al. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162(6): 2105–2108, doi: 10.1164/ajrccm.162.6.2004204, indexed in Pubmed: 11112122.
11. Matsuoka S, Kurihara Y, Yagihashi K, et al. Quantification of thin-section CT lung attenuation in acute pulmonary embolism: correlations with arterial blood gas levels and CT angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2006; 186(5): 1272–1279, doi: 10.2214/AJR.05.0047, indexed in Pubmed: 16632718.
12. Masotti L, Ceccarelli E, Cappelli R, et al. Arterial blood gas analysis and alveolar-arterial oxygen gradient in diagnosis and prognosis of elderly patients with suspected pulmonary embolism. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000; 55(12): M761–M764, indexed in Pubmed: 11129400.
13. Wojtkiewicz MZ, et al. Guidelines for the prevention and treatment of venous thromboembolism in patients with cancers treated conservatively. *Oncol Clin Pract*. 2016; 12: 67–91.
14. Young A i wsp., ASH 2017: Abstrakt 625. <http://www.clinicaltrialsresults.org> (26.12.2018).
15. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al. AVERT Investigators. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2019; 380(8): 711–719, doi: 10.1056/NEJMoa1814468, indexed in Pubmed: 30511879.
16. McBane RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher J, et al. Apixaban, dalteparin, in active cancer associated venous thromboembolism, the ADAM VTE trial. *Blood*. 2018; 132: 421.