

# Zatorowość płucna w XX i XXI wieku – porównanie zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2000 i 2008 roku

Pulmonary embolism in the XX<sup>th</sup> and XXI<sup>st</sup> century – a comparison of the ESC guidelines from 2000 and 2008

Monika Piechowiak, Piotr Chruściel, Magdalena Rembek, Jarosław Drożdż

Klinika Kardiologii, I Katedra Kardiologii i Kardiochirurgii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Kardiologia Polska 2009; 67: 1023-1029

## Wstęp

Zatorowość płucna (ZP) jest dość częstym ostrym stanem w kardiologii, którego rozpoznanie jest nierzadko trudne ze względu na niejednoznaczny obraz kliniczny.

W październiku 2008 r. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) na łamach *European Heart Journal* opublikowało najnowsze standardy postępowania diagnostycznego i leczenia ostrej postaci ZP. Dokument jest skoncentrowany na dostępnych obecnie metodach diagnostyki, ocenie prognostycznej oraz terapii ZP.

## Ocena kliniczna i stan hemodynamiczny

W wytycznych z 2008 r. zrezygnowano z podziału ZP na masywną, niemasywną oraz submasywną i zaproponowano klasyfikację chorych do grup wysokiego lub niewysokiego ryzyka na podstawie występowania lub braku klinicznych wskaźników wczesnej, 30-dniowej śmiertelności.

W grupie wysokiego ryzyka, wyodrębnianej klinicznie na podstawie wstrząsu lub hipotensji, definiowanych jako obniżenie wartości skurczowego ciśnienia tętniczego < 90 mmHg lub spadek ciśnienia tętniczego o > 40 mmHg w ciągu 15 min, po wykluczeniu arytmii, hipowolemii lub sepsy, 30-dniową śmiertelność ocenia się na powyżej 15%. Podobnie jak w 2000 r. zwrócono uwagę na znaczenie objawów klinicznych: hipotonii i wstrząsu, jako wskaźników wysokiego ryzyka wczesnego zgonu. Badanie ICOPER w 90-dniowej obserwacji wykazało, iż wskaźnik śmiertelności u pacjentów ze skurczowym ciśnieniem tętniczym < 90 mmHg wynosił 52,4% (95% CI 43,3–62,1%), dla porównania – u chorych z prawidłowym ciśnieniem tętniczym – 14,7% (95% CI 3,3–16,2%). W badaniu MAPPET wykazano,

że spadek ciśnienia skurczowego < 90 mmHg lub redukcja ciśnienia w ciągu 15 min o 40 mmHg wiązały się z 15,2-procentową, a wstrząs z 24,5-procentową śmiertelnością wewnątrzszpitalną [1–3].

Grupę chorych niewysokiego ryzyka, w zależności od obecności wskaźników dysfunkcji prawej komory (RV) oraz markerów uszkodzenia mięśnia sercowego, podzielono na podgrupę pośredniego i niskiego ryzyka. Do grupy pośredniego ryzyka należą chorzy, u których obecny jest przynajmniej jeden wskaźnik uszkodzenia RV lub uszkodzenia mięśnia sercowego, śmiertelność w tej grupie wynosi 3–15%. Pacjenci niskiego ryzyka to chorzy, u których nie stwierdza się ani uszkodzenia RV, ani wzrostu stężenia markerów uszkodzenia mięśnia sercowego, śmiertelność 30-dniowa w tej grupie oceniana jest na mniej niż 1%.

Opracowanie prostych schematów oceny klinicznego prawdopodobieństwa wystąpienia ZP, mających zastosowanie w praktyce, pozwoli z pewnością na szybsze wdrażanie odpowiedniej diagnostyki obrazowej i skutecznego leczenia. Obecnie najczęściej stosowane są dwa schematy: pierwszy został opracowany przez Wellsa i wsp., drugi – zwany genewskim – opiera się na danych z badania podmiotowego oraz przedmiotowego (Tabela I). Na podstawie sumy uzyskanych punktów chorych kwalifikuje się do 3 grup – niskiego (9%), umiarkowanego (30%) i wysokiego prawdopodobieństwa (68%) rozpoznania ZP. W zmodyfikowanej skali genewskiej uzyskanie łącznie  $\geq 11$  pkt przemawia za wysokim klinicznym prawdopodobieństwem ZP, 4–10 pkt to prawdopodobieństwo umiarkowane, 0–3 pkt – niskie. W trzypoziomowej skali Wellsa zdobycie  $\geq 7$  pkt jest równoznaczne z wysokim prawdopodobieństwem ZP, 2–6 pkt – z umiarkowanym, a 0–1 pkt – z ni-

---

## Adres do korespondencji:

dr n. med. Monika Piechowiak, Klinika Kardiologii, I Katedra Kardiologii i Kardiochirurgii, Uniwersytet Medyczny, ul. S. Sterlinga 1/3, 91-425 Łódź, tel.: +48 42 664 42 38, faks: +48 42 633 15 58, e-mail: monikap8@poczta.et.pl

Praca wpłynęła: 02.12.2008. Zaakceptowana do druku: 11.02.2009.

**Tabela I.** Ocena prawdopodobieństwa wystąpienia różnych postaci zatorowości płucnej na podstawie skal genewskiej i Wellsa

Zmodyfikowana skala genewska		Skala Wellsa	
Objaw	Liczba punktów	Objaw	Liczba punktów
wiek > 65 lat	+1	przebyty epizod ŻChZZ	+1,5
wywiad ŻChZZ	+3	tętno > 100/min	+1,5
operacja lub złamanie < 1 miesiąca	+2	niedawna operacja/unieruchomienie	+1,5
nowotwór złośliwy	+2	kliniczne objawy ŻŻG	+3
jednostronny ból kończyny dolnej	+3	krwioplucie	+1
krwioplucie	+2	nowotwór	+1
czynność serca		inna niż ZP przyczyna – mniej prawdopodobna	+3
• 75–94/min	+3		
• ≥ 95/min	+5		
ból na przebiegu żyły głębokiej lub niesymetryczny obrzęk kończyny dolnej	+4		

ŻChZZ – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, ŻŻG – zapalenie żył głębokich

skim; w zmodyfikowanej dwupoziomowej skali liczba uzyskanych punktów 0–4 czyni rozpoznanie ZP mało prawdopodobnym, większa liczba punktów – bardziej prawdopodobnym [4, 5].

## Diagnostyka

### D-dimery

D-dimery, stanowiące produkt rozpadu włóknika, są markerem nasilenia procesów krzepnięcia w organizmie. Ze względu na niewielką swoistość tego markera – podwyższenie jego stężenia obserwujemy m.in. w nowotworach, ciąży, stanach zapalnych czy martwicy tkanki – na jego podstawie możemy rozpoznać aktywację układu koagulologicznego, co czyni rozpoznanie ZP jedynie jednym z możliwych. Swoistość D-dimerów w rozpoznawaniu ZP zmniejsza się wraz z wiekiem, a u osób po 80. roku życia jest mniejsza niż 10%.

Standardowo oznacza się stężenia D-dimerów za pomocą wysoce czułych testów ilościowych ELISA. Prawidłowe stężenie D-dimerów oznaczone ilościowymi testami ELISA o wysokiej czułości pozwala z dużym prawdopodobieństwem na wykluczenie ZP u chorych zakwalifikowanych na podstawie obrazu klinicznego do grupy niskiego lub umiarkowanego ryzyka.

### Angiografia

Angiografia jest stosowana już ponad 40 lat w diagnostyce ZP. Jako badanie inwazyjne niesie ze sobą ryzyko zgonu (0,2%), a także powikłań krwotocznych, szczególnie u chorych leczonych trombolizą. Z tego powodu powinna być wykonywana tylko w wybranych przypadkach, gdy wyniki badań nieinwazyjnych są niejednoznaczne.

### Tomografia komputerowa

Spiralna tomografia komputerowa (CT) umożliwia dokładną ocenę tętnic płucnych od pnia płucnego do tętnic segmentowych i subsegmentowych. Tomografia komputerowa jednorzędowa (SDCT) nie jest dobrym narzędziem wykluczającym ZP – jej czułość ocenia się na ok. 70%, swoistość na ok. 90%. Czułość i swoistość wielorzędowej CT (MDCT) została oceniona w badaniu PIOPED II i wynosi odpowiednio 83 i 96%. Na tej podstawie wg wytycznych z 2008 r. jedynie MDCT może być użyta jako jedyny test wykluczający ZP i jest badaniem pierwszego rzutu w diagnostyce ZP [6, 7].

U pacjentów z niskim oraz pośrednim prawdopodobieństwem obecności zatoru płucnego ujemny wynik CT ma negatywną wartość predykcyjną (NPV) wynoszącą 89–96%, u pacjentów z wysokim prawdopodobieństwem tylko 60%. Pozytywna wartość predykcyjna (PPV) u pacjentów z pośrednim lub wysokim prawdopodobieństwem jest bardzo wysoka i wynosi 96%.

### Scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna płuc

Scyntygrafia płuc (V/Q scan) jest bezpiecznym badaniem diagnostycznym wykorzystywanym w rozpoznawaniu ZP. Ocenia się, że diagnostycznie wiarygodny wynik scyntygraficzny u chorego z podejrzeniem ZP uzyskuje się jedynie w 30–50% przypadków.

Obecność zmian w scyntyigrafii u chorych z wysokim prawdopodobieństwem przemawia za ZP, scyntygrafia bez zmian pozwala natomiast wykluczyć ZP u chorych niskiego ryzyka. Ostatnie badania (PIOPED i PIOPED II) zmierzają do ustalenia kryteriów postępowania w zależności od ryzyka zgonu chorych z ZP oraz w ogóle prawdopodobieństwa jej występowania. W poprzednich wytycznych scyntygrafia by-

ta preferowana u pacjentów z podejrzeniem niemasywnej ZP, obecnie pozostaje wciąż ważną metodą diagnostyczną, lecz z powodu częstych niediagnostycznych wyników w grupie niewysokiego ryzyka zalecane są jako pierwsze inne badania diagnostyczne – stężenie D-dimerów, uciskowa ultrasonografia żył kończyn dolnych (CUS), CT [8–10].

### Echokardiografia

Echokardiografia pozwala uwidocznic cechy dysfunkcji RV u chorych z ZP w co najmniej 25% przypadków. Metaanalizy wykazują ponad 2-krotny wzrost śmiertelności u pacjentów z dysfunkcją RV. Obok cech dysfunkcji RV istnieją ponadto dwa markery związane ze zwiększoną śmiertelnością w ZP: obecność prawo-lewego przecieku przez przetrwały otwór owalny (PFO) i przytoczona w nowych wytycznych obecność zatoru w jamach prawego serca. Poprzednie wytyczne nie określały znaczenia prognostycznego oraz wyboru strategii postępowania w razie obecności materiału zatorowego w jamach prawego serca. Aktualne wytyczne jednoznacznie wskazują, że obecność materiału zatorowego w jamach prawego serca istotnie zwiększa ryzyko zgonu, a także ryzyko nawrotu ZP u nieleczonych chorych i nakazują wdrożenie w takiej sytuacji trombolizy lub embolektomii, przy czym ta ostatnia jest postępowaniem z wyboru u chorych z PFO.

U pacjentów ze wstrząsem lub hipotensją brak echokardiograficznych cech dysfunkcji RV praktycznie wyklucza podejrzenie ZP jako przyczynę niestabilności hemodynamicznej.

U pacjentów niewysokiego ryzyka jedynie całkowicie prawidłowy obraz w badaniu echokardiograficznym może być uznany za wskaźnik niskiego ryzyka obecności ZP. Wśród pacjentów z niepowiększoną RV i zachowaną jej funkcją śmiertelność wewnątrzszpitalna jest niska, oceniana na < 1%. U pacjentów stabilnych hemodynamicznie, u których ZP jest jedynie podejrzewana, badanie echokardiograficzne nie jest zalecane [11–14].

Nowe wytyczne wskazują na przydatność echokardiografii tkankowej, która wyróżnia się wysoką specyficznością i czułością (do 92%) w rozpoznawaniu ZP. Ze względu na ograniczoną liczbę danych metoda ta nie jest jeszcze uznany standardem postępowania.

### Uciskowa ultrasonografia żył kończyn dolnych

Uciskowa ultrasonografia żył kończyn dolnych zastąpiła wenografię w diagnostyce m.in. zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych (DVT). U pacjentów z ZP badanie metodą CUS pozwala zobrazować źródło zatorowania w 30–50% przypadków proksymalnej DVT. Czułość tej metody przekracza 90%.

### Markery uszkodzenia mięśnia sercowego

W nowych wytycznych po raz pierwszy zwrócono uwagę na znaczenie markerów martwicy mięśnia sercowego

w ocenie wczesnej śmiertelności u chorych z ZP. Nowe standardy co prawda nie podają dokładnych kryteriów postępowania terapeutycznego zależnie od uzyskanych wartości markerów martwicy mięśnia serca, przytaczają jedynie znaczenie podwyższonych wartości markerów w przewidywaniu śmiertelności u chorych z ZP.

Wiadomo, że uszkodzenie mięśnia RV w ZP jest przyczyną wzrostu stężenia troponin w osoczu. Podobnie jak w OZW, zgodnie ze standardem postępowania należy rozważyć wykonanie ponownego oznaczenia stężenia troponin po 6–12 godz., jeśli pierwszy wynik jest negatywny. Wzrost stężenia troponin jest objawem rokowniczo niekorzystnym i jak udowodniono, wiąże się z wysoką śmiertelnością wczesną (szpitalną) i późną (pozaszpitalną). W jednym z badań wykazano, że do podwyższenia stężenia troponin dochodzi u ok. 50% chorych z maszyną ZP i wiąże się to ze wzrostem śmiertelności szpitalnej do 44% w porównaniu z 3-procentową śmiertelnością w grupie chorych z wynikiem ujemnym. Podwyższone stężenie troponin w obserwacji 3-miesięcznej wskazuje na ok. 3,5-krotny wzrost ryzyka zgonu z różnych przyczyn. Większość badań wskazuje, iż podwyższenie stężenia troponin ma wysoką NPV, wynoszącą ok. 99–100%, w ocenie wczesnej śmiertelności. Podobnie nowszy marker uszkodzenia miokardium, jakim jest białko wiążące kwasy tłuszczowe, przy wartości progowej 6 ng/ml w ocenie ryzyka wczesnego zgonu u chorych z ZP negatywny wynik jest związany z wysokim NPV, wynoszącym 96–100%, PPV wynosi w tym przypadku 23–37%.

Według nowych wytycznych stratyfikacja ryzyka u chorych z ZP może być jeszcze dokładniejsza przy jednoczesnym oznaczaniu markerów uszkodzenia miokardium i stężenia NT-proBNP. Wykazano, że wzrost stężenia zarówno troponin, jak i NT-proBNP u chorych z ZP w obserwacji 40-dniowej wiąże się z ponad 30-procentową śmiertelnością. Chorzy, u których nie doszło do wzrostu troponin, a jedynie wartość stężenia NT-proBNP jest podwyższona, należą do grupy o pośrednim ryzyku zgonu, wynoszącym 3,7%.

Nowe wytyczne wskazują również na dużą przydatność rokowniczą troponin w powiązaniu z wynikiem badania echokardiograficznego. W jednym z badań wskaźnik RV/LV > 0,9 wspólnie ze wzrostem stężenia troponiny wiązała się z wysoką, 38-procentową śmiertelnością 30-dniową, natomiast zachowana funkcja RV i brak podwyższenia markerów w badaniach laboratoryjnych cechuje chorych o bardzo dobrym rokowaniu. Trwają badania mające ocenić korzyści z zastosowania trombolizy u chorych z echokardiograficznymi cechami uszkodzenia RV i wzrostem markerów martwicy mięśnia sercowego.

### Dodatkowe czynniki ryzyka

Znamy wiele wskaźników z badań laboratoryjnych, m.in. poziom kreatyniny, saturacja i/lub ciśnienie parcjalne tlenu, wykorzystywanych do oceny prognostycznej chorych z ZP. Istnieje kilka skal stratyfikacji długoterminowe-

**Tabela II.** Skala Aujesky'ego z 2005 r. zawierająca czynniki ryzyka zgonu wg ustalonej punktacji

Czynnik	Punktacja [pkt/rok]
Wiek	1
Płeć męska	10
Nowotwór	30
Niewydolność serca	10
Przewlekła choroba płuc	10
Akcja serca > 110/min	20
Skurczowe ciśnienie tętnicze < 100 mmHg	30
Częstość oddechów > 30/min	20
Temperatura ciała < 36°C	20
Dezorientacja, letarg, stupor, śpiączka	60
SaO <sub>2</sub> < 90%	20

go ryzyka, dwie z nich oceniane są przez ekspertów jako szczególnie przydatne. Są to skala opracowana przez Aujesky'ego i wsp. oraz zmodyfikowana skala genewska. Ta ostatnia bierze pod uwagę 6 czynników – nowotwór, hipotensję < 90 mmHg, przebytą chorobę zakrzepową żył kończyn dolnych, cechy zakrzepicy w badaniu ultrasonograficznym, niewydolność serca i hipoksemię (PaO<sub>2</sub> < 8 kPa). Skala Aujesky'ego z 2005 r. uwzględnia 11 czynników i dzieli chorych na 5 grup ryzyka zgonu w okresie 30-dniowym zależnie od liczby uzyskanych punktów: poniżej 65 pkt – ryzyko zgonu równe 0; 66–85 pkt – 1%; 86–105 pkt – 3,1%; 106–125 pkt – 10,4%; wartość powyżej 126 pkt – ryzyko 24,4%. Zestaw czynników związanych z oceną ryzyka zgonu zawiera Tabela II.

Na podstawie najnowszej pracy Aujesky'ego z 2006 r. nowe wytyczne wskazują na bardzo wysoką NPV, wynoszącą 99%, w przewidywaniu zgonu z różnych przyczyn w 3-miesięcznej obserwacji dla stężenia D-dimerów poniżej 1500 µg/l.

### Strategie postępowania

W razie podejrzenia ZP w grupie chorych wysokiego ryzyka badaniem pierwszego rzutu jest CT, a gdy CT nie jest dostępne – alternatywnie badanie echokardiograficzne przezklatkowe (TTE) lub przezprzełykowe (TEE).

W grupie niewysokiego ryzyka strategię postępowania opierają się na klinicznym prawdopodobieństwie wystąpienia ZP. Gdy prawdopodobieństwo wystąpienia ZP jest wysokie, jako pierwsze wykonuje się CT. W przypadku niskiego lub pośredniego prawdopodobieństwa ZP oznacza się stężenia D-dimerów, a w razie dodatniego wyniku w drugiej kolejności wykonuje się CT. Ujemny wynik CT wyklucza obecność zatoru w grupie chorych z niskim prawdopodobieństwem ZP.

W porównaniu z wytycznymi z 2000 r. wykorzystanie w diagnostyce scyntygrafii albo CUS jest zarezerwowane

przede wszystkim dla pacjentów z przeciwwskazaniami do CT (uczulenie na kontrast, niewydolność nerek).

## Leczenie

### Tromboliza i pierwotna antykoagulacja

Nowe wytyczne jednoznacznie podkreślają wybitną korzyść ze stosowania fibrynolizy u chorych wysokiego ryzyka, możliwość jej rozważenia w grupie pośredniego ryzyka i brak wskazań do takiej terapii u chorych niskiego ryzyka.

Oprócz od dawna stosowanych leków trombolitycznych, wspomniano o pozytywnych wstępnych wynikach terapii z dwoma nowymi pochodnymi tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA): rete- i tenekteplazy, w leczeniu ZP. Wspomniano również o możliwości znanego z wcześniejszych badań łącznego stosowania heparyny i alteplazy oraz niedopuszczalności takiego postępowania w trakcie leczenia streptokinazą bądź urokinazą.

Największym problemem podczas stosowania fibrynolizy jest ryzyko krwawienia, które wydaje się istotnie mniejsze dzięki coraz powszechniejszemu zastosowaniu nieinwazyjnych metod diagnostycznych.

Podkreślono, że największe korzyści z terapii trombolitycznej odnoszą chorzy, u których taką terapię wdrożono w pierwszych 48 godz. występowania objawów ZP. U chorych z symptomatyczną ZP korzyść z zastosowania fibrynolizy może być widoczna nawet w 6–14 dni od początku objawów. Przewaga stosowania fibrynolizy nad heparyną dotyczy jednak kilku pierwszych dni [15].

Nowe wytyczne we wstępnej antykoagulacji zdecydowanie przedkładają heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH) nad heparyną niefrakcjonowaną (UFH). Dopuszczone do stosowania LMWH to enoksaparyna lub tinzaparyna, ponadto u chorych onkologicznych – dalteparyna.

Na podstawie wyników badań porównujących stosowanie UFH z fondaparynuksiem, nowe wytyczne wskazują, iż bezpośredni inhibitor czynnika Xa stał się dopuszczalną alternatywą dla LMWH. Fondaparynuks nie powoduje małopłytkowości indukowanej heparyną (HIT), wobec tego oznaczanie poziomu płytek podczas jego stosowania nie jest konieczne. Przeciwwskazaniami do zastosowania fondaparynuksu, podobnie jak w przypadku LMWH, są ciężka niewydolność nerek oraz ciąża.

Heparyna niefrakcjonowana powinna być stosowana u chorych z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), u kobiet w ciąży oraz u chorych niestabilnych hemodynamicznie, a także u pacjentów z wysokim ryzykiem powikłań krwotocznych.

Ostatnie metaanalizy nie potwierdzają powszechnej opinii o mniejszym ryzyku wystąpienia HIT w trakcie leczenia LMWH w porównaniu z UFH, dlatego też uważa się, że najbezpieczniejszą alternatywą dla obu leków jest fondaparynuks. Potwierdzono zgodnie, że istnieje obowiązek monitorowania ilości płytek u chorych leczonych heparynami.



Terapia heparynami powinna być kontynuowana co najmniej przez 5 dni. W tym okresie, najlepiej w dniu rozpoczęcia podawania heparyn, należy włączyć do leczenia doustne antykoagulanty z docelowym poziomem wskaźnika INR 2–3.

Nie ma jednoznacznego standardu postępowania co do leczenia doustnymi antykoagulantami pacjentów o wysokim prawdopodobieństwie ZP z prawidłowym obrazem w MDCT. Kontrowersyjny wydaje się również problem leczenia pojedynczego zakrzepu w tętnicy subsegmentowej w badaniu MDCT.

W razie obecności materiału zatorowego w jamach prawego serca i przeciwwskazań do trombolizy alternatywną metodą leczenia jest embolektomia lub fragmentacja zakrzepu.

Nowe wytyczne bardzo ostrożnie dopuszczają u niektórych chorych z grupy niskiego ryzyka prowadzenie leczenia w warunkach domowych.

W wytycznych z 2008 r. wspomina się o przyszłych możliwościach leczenia doustnymi inhibitorami czynnika II i X, obecnie leki te pozostają w fazie badań.

### Embolektomia płucna

Embolektomia płucna jest skuteczną metodą terapeutyczną u chorych z wysokim ryzykiem ZP, u których leczenie trombolityczne jest przeciwwskazane lub nieskuteczne. W przeszłości uważano, iż jest to metoda obciążona wysoką śmiertelnością okołoperacyjną, obecnie odsetek wczesnych zgonów u osób z niewydolnością prawokomorową i bez objawów wstrząsu waha się pomiędzy 6 a 8%. Problemem terapeutycznym przy wyborze tej metody może być wzmożone krwawienie u chorych przyjmujących wcześniej leki trombolityczne.

### Przezkórna embolektomia

Przezkórne usuwanie lub rozkruszanie skrzeplin w dużych tętnicach płucnych jest alternatywną metodą chirurgiczną u chorych wysokiego ryzyka, u których leczenie trombolityczne było przeciwwskazane lub nieskuteczne.

### Wspomaganie hemodynamiczne i oddechowe

Obecnie znamy szereg leków wpływających korzystnie na hemodynamikę krążenia oraz układ oddechowy u chorych z ZP.

Oprócz udowodnionego wpływu leczenia płynami czy wlewami amin katecholowych (dopamina, dobutamina), aktualne wytyczne wskazują na wartość lewosimendanu jako leku zwiększającego rzut serca oraz zmniejszającego ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej.

Istotne znaczenie mają również antagoniści endoteliny oraz inhibitory fosfodiesterazy 5. W kilku dużych badaniach klinicznych wykazano istotną poprawę stanu hemodynamicznego oraz parametrów gazometrycznych po zastosowaniu tlenu azotu w inhalacjach.

Podawane w inhalacjach prostacykliny wpływały wyraźnie na redukcję nadciśnienia płucnego. W eksperymentalnych pracach podobny wpływ wywierał doustnie podawany sildenafil.

### Filtry żyłne

Filtry umieszczone w żyłę głównej dolnej stosowane są głównie u chorych z przeciwwskazaniami do leczenia trombolitycznego, u pacjentów z ciężką postacią ZP lub z nawrotami choroby. Trwają badania oceniające ryzyko i ewentualne korzyści ze stosowania filtrów żylnych.

### Profilaktyka wtórna

Lekami z wyboru w przewlekłym leczeniu ZP pozostają doustne antykoagulanty.

U chorych po pierwszym w życiu incydencie ZP z odwracalnymi czynnikami ryzyka prawdopodobieństwo kolejnego epizodu wynosi 2,5% na rok, u chorych z idiopatyczną postacią ZP jest wyższe i wynosi 4,5% na rok. U pacjentów, u których usunięto czynniki ryzyka, terapia doustnymi antykoagulantami powinna być prowadzona dokładnie 3 miesiące. Chorzy z idiopatyczną postacią ZP lub zakrzepicą żylną w proksymalnym odcinku żył głębokich kończyn dolnych powinni być leczeni co najmniej 3 miesiące doustnym antykoagulantem, następnie należy rozważyć korzyści i ryzyko przedłużonej antykoagulacji. Istnieje wiele czynników ryzyka nawrotu ZP, do najważniejszych z nich należą: kolejny epizod żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, obecne przeciwciała antylipidowe, trombofilia dziedziczna, płeć męska, rezydualna zakrzepica w proksymalnych odcinkach żył kończyn dolnych. Czynniki podwyższonego ryzyka krwawienia to: przebyte krwawienie z przewodu pokarmowego, wiek > 75 lat, udar mózgu pochodzenia niesercowego, przewlekła niewydolność nerek lub choroba wątroby, stosowanie terapii przeciwplatekowej, poważne choroby ostre i przewlekłe, słaba kontrola poziomu antykoagulacji. Chorzy z niskim ryzykiem krwawienia powinni stosować doustną antykoagulację przez czas nieokreślony.

U chorych, którzy przeżyli kolejny incydent idiopatycznej ZP lub DVT, leczenie należy kontynuować przez czas nieokreślony. Podobne zalecenie dotyczy chorych z zespołem antykardiolipinowym, u których stwierdza się obecność przeciwciał przeciwko czynnikom i komórkom biorącym udział w hemostazie (*lupus anticoagulant*), nosicieli mutacji genetycznych: niedoboru białka C i S, homozygot czynnika V Leiden i wariantu protrombiny G20210A (heterozygoty nie odnoszą korzyści z przedłużonej antykoagulacji).

Osobny problem stanowi ZP wśród osób z chorobą nowotworową. Roczne ryzyko ZP w tej grupie chorych wynosi ok. 20%. Udowodniono korzystniejsze wyniki stosowania LMWH (dalteparyna) niż doustnych antykoagulantów w profilaktyce wtórnej w tej grupie. Czas prowadzenia wtórnej profilaktyki po incydencie ZP powinien wynosić

u pacjentów onkologicznych 3–6 miesięcy, następnie należy rozważyć leczenie doustnym antykoagulantem lub kontynuację terapii LMWH przez czas nieokreślony, ewentualnie możliwe jest jej zaprzestanie po zakończeniu leczenia onkologicznego.

Bezpośredni inhibitor trombiny – dabigatran, oraz inhibitory czynnika Xa – riwaroksaban, apiksaban – nowe doustne leki niewymagające kontroli laboratoryjnej przyjmowanych dawek w leczeniu przewlekłym i wtórnej profilaktyce ZP są dopiero w fazie badań.

## Przypadki szczególne

### Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne jest stosunkowo rzadkim, ale ciężkim powikłaniem ZP. Częstość jego występowania ocenia się na 0,5–5%. Przez miesiące i lata materiał zatorowy jest zastępowany przez tkankę łączną i wrasta w tętnice płucne, co prowadzi do przewlekłego zmniejszania światła naczynia i rozwoju prawokomorowej niewydolności serca. W leczeniu zachowawczym stosuje się analogi prostacyklin, antagonistów endoteliny, inhibitory fosfodiesterazy 5.

Nowe wytyczne podkreślają, że nieznany jest wpływ czasu stosowania doustnej antykoagulacji w zapobieganiu rozwojowi przewlekłego zatorowo-zakrzepowego nadciśnienia płucnego.

Chirurgiczną metodą leczenia tego powikłania jest endarterektomia płucna, która daje doskonałe wyniki i powinna być postępowaniem z wyboru, jeśli tylko są możliwości wykonania zabiegu.

### Zatorowość płucna u kobiet w ciąży

Zatorowość płucna nadal pozostaje jedną z głównych przyczyn zgonów kobiet w ciąży. O ile w 2000 r. nie było dokładnych danych, o tyle wytyczne z 2008 r. dokładnie określają częstość tego powikłania na 0,3–1 na 1000 porodów, głównie po cięciach cesarskich.

Zarówno wcześniejsze, jak i aktualne wytyczne kładą wyraźny nacisk na obraz kliniczny, a właściwie na ubogość objawów. Wśród symptomów najczęściej występuje uczucie braku tchu, które powinno być szczególnie uważnie rozpatrywane.

Diagnostyka ZP w ciąży nie różni się od diagnostyki w innych populacjach pacjentów, trzeba jednak pamiętać o uszkadzającym wpływie promieniowania rentgenowskiego na płód. Stężenia D-dimerów mogą być nieco niższe u ciężarnych z ZP aniżeli w innych grupach. Tomografia komputerowa ma przewagę nad angiografią tętnic płucnych ze względu na mniejsze narażenie płodu na promieniowanie X. Dopuszczalne dawki promieniowania podczas CT w poszczególnych trymestrach ciąży zostały w wytycznych z 2008 r. dokładnie określone.

Leczenie ZP w ciąży opiera się głównie na heparynie, zarówno UFH, jak i LMWH. Obie nie przechodzą przez łożysko i nie dostają się do mleka matki w dużych ilościach.

Od 2000 r. powstało wiele prac oceniających LWMH w leczeniu ZP u kobiet w ciąży, w których nie potwierdzono ich negatywnego wpływu na przebieg ciąży. Dawkowanie LWMH powinno być dokładnie dostosowane od masy ciała ciężarnej. Fondaparynuks nie jest obecnie lekiem dopuszczonym do stosowania w ciąży. Doustne antykoagulanty natomiast przechodzą przez łożysko i mogą uszkadzać ośrodkowy układ nerwowy płodu, z tego względu leków tych nie należy stosować w 1. i 3. trymestrze ciąży. Po porodzie heparynę można zastąpić doustnymi antykoagulantami – zalecenia mówią o kontynuowaniu terapii przez 3 miesiące. W razie przedawkowania antykoagulantów karmiącym matkom można bezpiecznie podawać antagonistów witaminy K.

### Zatorowość płucna a nowotwory

W wytycznych z 2008 r. zaakcentowano problem występowania ZP u chorych onkologicznych, zwłaszcza otrzymujących chemioterapię. Związek pomiędzy rozwojem nowotworu i aktywacją procesów koagulacji znany jest od czasów Trousseau i odgrywa ogromną rolę w rozwoju guza i powstawaniu przerzutów. Nie należy jednak rutynowo poszukiwać ogniska nowotworu u pacjentów z pierwszym epizodem niewyjaśnionej ZP.

Istnieją prace, które dowodzą, że heparyny oraz inne leki antykoagulologiczne mają działanie przeciwrakowe.

### Niezakrzepowa zatorowość płucna

Nowe wytyczne zwracają uwagę na możliwość niezakrzepowej ZP, zatorowości septycznej w przebiegu np. infekcyjnego zapalenia wsierdza obejmującego zastawkę trójdzielną, zwłaszcza u narkomanów czy po implantacji układu stymulującego do prawego serca. Ponadto możliwe są zatory jatrogenne spowodowane np. uszkodzeniem przewodnika czy filtra implantowanego do żyły głównej. Wreszcie, należy pamiętać o możliwości zatorowania tłuszczowego, powietrznego, nowotworowego oraz rzadkiego powikłania występującego w ciąży – zatoru płynem owodniowym.

## Podsumowanie

W najnowszych wytycznych europejskich dotyczących postępowania w ZP zwrócono uwagę na nowy kliniczny podział pacjentów ze względu na ryzyko zgonu na grupę wysokiego i niewysokiego ryzyka. Omówiono dokładnie nieinwazyjne metody diagnostyczne, ze szczególnym zwróceniem uwagi na przydatność MDCT w diagnostyce zarówno u chorych wysokiego, jak i niewysokiego ryzyka. Dużą rolę w ocenie ryzyka wczesnego zgonu odgrywają podwyższone wskaźniki uszkodzenia mięśnia sercowego: troponiny i NT-proBNP, szczególnie w powiązaniu z cechami uszkodzenia RV w badaniu echokardiograficznym. Trwają badania mające dokładnie ocenić przydatność stosowania trombolizy u chorych z prawidłowym ciśnieniem

tętnicznym, cechami dysfunkcji RV w badaniu echokardiograficznym i podwyższonymi stężeniami troponin. W nowych wytycznych po raz pierwszy zwrócono uwagę na znaczenie w ocenie ryzyka wczesnego zgonu poziomu FABP. Nowe wytyczne podkreślają zastosowanie leczenia trombolitycznego przede wszystkim u chorych wysokiego ryzyka, możliwość jego stosowania u pacjentów pośredniego ryzyka i brak wskazań do stosowania trombolizy u chorych niskiego ryzyka. Wytyczne wskazują na przewagę LMWH nad UFH w leczeniu ZP, z podkreśleniem korzyści z leczenia fondaparynuksem. Należy wspomnieć o nowych lekach stosowanych w leczeniu niedomogi oddechowo-kръżeniowej, przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniu płucnym, warto wymienić kilka z nich: lewosimendan, analogi prostacyklin, antagonistów endoteliny czy inhibitory fosfodiesterazy 5.

### Piśmiennictwo

1. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301-36.
2. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M, et al. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386-9.
3. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1165-71.
4. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000; 83: 416-20.
5. 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.
6. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005; 352: 1760-8.
7. Stain PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006; 354: 2317-27.
8. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. *JAMA* 1990; 263: 2753-9.
9. Perrier A, Miron MJ, Desmarais S, et al. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism: is it a valid option in patients with normal results of lower limb venous compression ultrasonography? *Arch Intern Med* 2000; 160: 512-6.
10. Sostman HD, Stain PD, Gottschalk A, et al. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study. *Radiology* 2008; 246: 941-6.
11. McConnell MV, Solomon SD, Rayan MD, et al. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1996; 78: 469-73.
12. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, et al. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart* 2001; 85: 628-34.
13. Pruszczyk P, Torbicki A, Pacho R, et al. Noninvasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism: transoesophageal echocardiography vs. spiral CT. *Chest* 1997; 112: 722-8.
14. Torbicki A, GalieN, Covezoli A, et al. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2245-51.
15. Angelli G, Becattini C, Kirschstein T. Thrombolysis vs. heparin the treatment of pulmonary embolism: a clinical outcome-based meta analysis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2537-41.