

Masywna zatorowość płucna leczona zredukowaną dawką alteplazy u chorej z ostrą niewydolnością nerek

Massive pulmonary embolism treated with a reduced dose of alteplase in a patient with acute renal failure

Waldemar Elikowski¹, Małgorzata Małek¹, Ilona Bar-Letkiewicz¹, Stanisław Kawczyński², Ryszard Prędko³

¹ Oddział Chorób Wewnętrznych, Szpital Miejski ZOZ, Poznań – Nowe Miasto

² Oddział Intensywnej Opieki Medycznej, Szpital Miejski ZOZ, Poznań – Nowe Miasto

³ Oddział Urologii, Szpital Miejski ZOZ, Poznań – Nowe Miasto

Abstract

There are some doubts whether in a severe renal failure the dose of alteplase should not be modified, especially when its plasma clearance may be decreased by liver ischemia. The authors present a case of a 67-year old woman with massive pulmonary embolism (PE) and acute renal failure (creatinine 580 $\mu\text{mol/l}$) of a mixed etiology (renal calculus with hydronephrosis and shock as PE presentation). Alteplase administration (10 mg bolus followed by reduced to 50 mg two hours infusion) resulted in hemodynamic stabilization but was complicated by gross subcutaneous hematomas, intensive epistaxis and hematuria, and hemoglobin decrease which required blood transfusions.

Key words: massive pulmonary embolism, thrombolysis, acute renal failure, bleeding complications

Kardiologia Polska 2008; 66: 885-888

Wstęp

W najnowszym piśmiennictwie podkreśla się, że niewydolność nerek pogarsza rokowanie chorych z zatorowością płucną (PE) [1, 2] – analogicznie jak w zawale serca [3], jednocześnie odsetek powikłań krwotocznych związanych ze stosowanym w żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej (VTE) leczeniem wzrasta proporcjonalnie do pogarszającej się funkcji nerek [1, 2].

Postępowaniem z wyboru w masywnej PE jest tromboliza lub embolektomia. W wytycznych dotyczących postępowania w PE nie wymienia się niewydolności nerek jako przeciwwskazania do trombolizy [4–7]. Zarówno alteplaza, jak i streptokinaza nie są wydalane przez nerki. Poza tym oba leki, zwłaszcza alteplaza, charakteryzują się krótkim okresem półtrwania (5 vs 23 min) [8]. W piśmiennictwie brak jednak szerszych obserwacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa trombolizy przy istotnie podwyższonym stężeniu kreatyniny (także w zawale serca), a w uznanych podręcznikach nefrologii i kardionefrologii nie ma sugestii co do potrzeby modyfikowania dawki trombolityku w takiej sytuacji [8–10].

W opisie działania alteplazy, której drogą eliminacji jest wątroba, zwraca się jedynie uwagę, że ograniczenie dla jej stosowania mogą stanowić zaburzenia hemostazy, również te, które towarzyszą ciężkiej chorobie nerek lub wątroby. Z drugiej strony w przebiegu wstrząsu wiktającego PE może dojść do niedokrwienia wielonarządowego z uszkodzeniem zarówno nerek, jak i wątroby [11].

Celem opisu niniejszego przypadku jest zwrócenie uwagi na problem niewydolności nerek u chorych z PE, zwłaszcza w kontekście leczenia trombolitycznego najcięższych jej postaci.

Opis przypadku

Kobieta 67-letnia, z wieloletnim wywiadem cukrzycowym i nadciśnieniowym, została przyjęta do kliniki urologii z powodu silnych bólów w prawej okolicy lędźwiowej, związanych z kamicą moczowodową powikłaną wodonerczem oraz zmniejszenia dobowej diurezy (na granicy anurii). W badaniu przedmiotowym stwierdzono: ciśnienie tętnicze 150/90 mmHg, częstotliwość pracy serca 80/min. Stężenie kreatyni-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Waldemar Elikowski, Oddział Chorób Wewnętrznych, Szpital Miejski ZOZ, Poznań – Nowe Miasto, ul. Szwajcarska 3, 61-285 Poznań, tel.: +48 61 873 91 58, +48 501 410 461, faks: +48 61 873 91 60, welikowski@wp.pl

Praca wpłynęła: 24.01.2008. Zaakceptowana do druku: 13.02.2008.

ny w osoczu wynosiło 400 $\mu\text{mol/l}$. W drugim dniu hospitalizacji stan chorej uległ znacznemu pogorszeniu – wystąpiła nagła, nasilona duszność spoczynkowa oraz zastąpienie z chwilową utratą przytomności. W trakcie konsultacji kardiologicznej stwierdzono kliniczne objawy wstrząsu: ciśnienie tętnicze 60/30 mmHg, HR 130/min, częstotliwość oddechów 30/min, powłoki blade, zimne, całkowity brak diurezy. W badaniu echokardiograficznym rejestrowano klasyczne objawy masywnej PE: cechy przeciążenia prawej komory serca ze zwiększonym do 1,2 indeksem wymiaru prawej do lewej komory serca (iRV/LV), skrócony do 55 ms czas akceleracji przepływu w tętnicy płucnej (AcT), podwyższone do 65 mmHg ciśnienie skurczowe w prawej komorze (RVSP). W badaniu ultrasonograficznym kończyn dolnych stwierdzono wykładniki zakrzepicy żył głębokich kończyny dolnej lewej. W badaniach laboratoryjnych stężenie kreatyniny wzrosło do 580 $\mu\text{mol/l}$, stężenie D-dimeru wynosiło $>20 \mu\text{g/dl}$ (norma $<0,5$), a w gazometrii stwierdzono kwasicę (BE – 9 mmol/l), hipoksemię (6,3 kPa), obniżoną saturację tlenem (79%) oraz hipokapnię (3,3 kPa). Obserwowano także hiperkaliemię (6,2 mmol/l) oraz wzrost aktywności aminotransferaz powyżej 100 U/l. Na oddziale intensywnej terapii wdrożono mechaniczną wentylację (w trybie SIMV) i zastosowano jednocześnie leczenie trombolityczne tkankowym aktywatorem plazminogenu (alteplaza, tPA). Rozważano podanie leku wg klasycznego protokołu (bolus 10 mg, a następnie dwugodzinna infuzja 90 mg) lub w jednorazowej dawce 50 mg (wg brytyjskich zaleceń leczenia wstrząsu w PE), ostatecznie – uwzględniając całość obrazu klinicznego – podano 10 mg leku w bolusie i następnie 50 mg w dwugodzinnej infuzji. W trakcie monitorowania stanu chorej uwzględniano możliwość zwiększenia dawki leku w razie nieskuteczności zastosowanego schematu. Pod koniec wlewu alteplazy zaobserwowano stabilizację hemodynamiczną umożliwiającą zmniejszenie dawek katecholamin (norepinefryna, dobutamina), a następnie ich odstawienie oraz poprawę parametrów gazometrycznych, pozwalającą stopniowo odstąpić od mechanicznej wentylacji. Równocześnie stosowano leczenie wyrównujące kwasicę i zaburzenia elektrolitowe, nawodnienie (m.in. wlew 10% glukozy z insuliną), inhibitor pompy protonowej, leki rozkurczowe (w kontrolnym badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej stwierdzono odblokowanie prawej nerki i ustąpienie wodonercza). Leczenie trombolityczne było powikłane wystąpieniem rozległych krwiaków podskórnych oraz przemijającym, ale intensywnym krwawieniem z błony śluzowej nosa i dróg moczowych. Spadek hemoglobiny o 33% (z 8,0 do 5,3 mmol/l) wymagał przetoczenia 3 jednostek masy erythrocytarnej. Stwierdzono także przejściowe obniżenie liczby płytek krwi (135–80–173 G/l). W trakcie dalszego leczenia heparyną pod kontrolą APTT, a następnie dostupnym antykoagulantem wg INR, nie obserwowano nowych powikłań krwotocznych. Nastąpiła systematyczna normalizacja parametrów nerkowych (w kolejnych dniach diureza wynosiła 3000–4000 ml) i wątrobowych oraz znaczna poprawa wskaźników echokardiograficznych (AcT 110 ms, RVSP 40 mmHg, iRV/LV 0,7). W 14. dobie od zastosowania trombolizy chora została wypisana do domu w stanie do-

brym. W trakcie 6-miesięcznej obserwacji poszpitalnej stan chorej pozostawał stabilny, a wykładniki zakrzepicy żył głębokich lewej kończyny dolnej uległy całkowitej regresji.

Dyskusja

Zarówno PE, jak i niewydolność nerek rozpoznawane są u istotnego odsetka najcięższej chorych [12, 13], jednak sama niewydolność nerek nie stanowi czynnika ryzyka VTE. Na podstawie badań autopsyjnych Mossey i wsp. rozpoznali PE u 30% zmarłych w szpitalu, ale w grupie z ciężką niewydolnością nerek, ze stężeniem kreatyniny powyżej 5 mg/dl (442 $\mu\text{mol/l}$), odsetek ten wynosił poniżej 10% [14]. Różnice te wiążano z wpływem niewydolności nerek na parametry hemostazy.

Przyczyną niewydolności nerek u chorych z niemasywną PE jest zwykle przewlekła choroba nerek o umiarkowanym stopniu zaawansowania. Z danych rejestru RIETE wynika, że klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min stwierdza się u 5,6% chorych z VTE [2]. Z kolei w masywnej PE może wystąpić ostra niewydolność nerek (ARF) wynikająca z ciężkiej dysfunkcji prawej komory serca i wtórnego zmniejszenia rzutu lewej komory z niedokrwieniem narządowym. Według Kuchera i wsp. stężenie kreatyniny w surowicy powyżej 200 $\mu\text{mol/l}$ można obserwować 3-krotnie częściej w masywnej PE w porównaniu z PE bez zaburzeń hemodynamicznych (15 vs 5%) [11]. Ostrą niewydolność nerek definiuje się najczęściej jako nagłe upośledzenie ich czynności ze wzrostem stężenia kreatyniny >25 –50% lub $>44,2 \mu\text{mol/l}$. Według klasyfikacji RIFLE (ang. *Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage*) trzeci stopień ciężkości ARF rozpoznaje się przy 3-krotnym wzroście stężenia kreatyniny lub przy stężeniu wynoszącym powyżej 355 $\mu\text{mol/l}$ z jednoczesnym ostrym jego wzrostem $>44,2 \mu\text{mol/l}$. Kryterium objętości wydalanego moczu jest wówczas diureza poniżej 0,5 ml/kg/godz. przez 24 godz. lub anuria przez 12 godz. [15]. W prezentowanym przez nas przypadku mechanizm ARF był złożony: przednerkowy (niedokrwienie w przebiegu wstrząsu) i pozanerkowy (blokada odpływu moczu). Istotne znaczenie miała też zapewne wieloletnia cukrzyca i nadciśnienie tętnicze, które są uznanymi czynnikami ryzyka ostrej i przewlekłej niewydolności nerek [15].

Toksyny uremiczne, zarówno w ostrej, jak i przewlekłej niewydolności nerek, sprzyjają zaburzeniom hemostazy, powodując m.in. aspirynopodobny defekt płytek krwi, ale także zmiany ilościowe i czynnościowe białek, np. czynnika von Willebranda, predysponujące do wystąpienia skazy [16, 17]. Utajone zaburzenia hemostazy związane z niewydolnością nerek mogą się ujawnić wskutek działania leku trombolitycznego [18]. Wydaje się, że największe niebezpieczeństwo krwawień dotyczy przede wszystkim chorych z objawami niedokrwienia narządowego, w którym dochodzi do uszkodzenia wątroby, czego efektem może być m.in. znaczny wzrost aktywności aminotransferaz (nierzadko powyżej 1000 U/l). Uszkodzenie komórek wątrobowych zaburza syntezę białek kaska-

dy krzepnięcia, najszybciej krytycznego jej składnika – czynnika VII, ze względu na kilkugodzinny tylko okres jego półtrwania. W eksperymentalnie wywołanym uszkodzeniu wątroby u szczurów, w przeciwieństwie do doświadczalnego uszkodzenia nerek, klirens osoczowy alteplazy zmieniał się w sposób istotny [19]. W tym momencie warto przypomnieć, że definicja masywnej PE nie jest synonimem wstrząsu występującego w ok. 20% ciężkiej PE, obejmuje bowiem także chorych z hipotonią, którzy nie wymagają katecholamin, poza małą dawką dobutaminy [20], i u których prawdopodobnie nie dochodzi do istotnej zmiany farmakokinetyki alteplazy.

Krwawienia podczas leczenia trombolitykami (aktywatorami plazminogenu) wynikają głównie z obniżenia stężenia fibrynogenu (fibryny) oraz wpływu zwiększonego stężenia produktów degradacji fibrynogenu na formowanie skrzepu włóknikowego, często w połączeniu z uszkodzeniem ściany naczyniowej. Zwiększona produkcja plazminy powoduje dodatkowo upośledzenie funkcji (głównie agregacji) płytek krwi. Przemiana plazminogenu do plazminy na powierzchni płytek krwi sprzyja degradacji glikoproteiny IB (upośledzając interakcję płytek z czynnikiem von Willebranda), oraz fibrynogenu (upośledzając interakcję między płytkami). Poza tym plazmina zaburza uwalnianie kwasu arachidonowego z błony płytkowej, zmniejszając produkcję tromboksanu [17]. Wydaje się, że u chorych z niewydolnością nerek trombolitykiem z wyboru powinna być alteplaza, ponieważ nie wpływa, w przeciwieństwie do streptokinazy, na systemową fibrynolizę, ma bardzo krótki okres półtrwania i szybki początek działania [8]. Alteplaza jest metabolizowana w komórkach wątrobowych w mechanizmie, w którym pośredniczą receptory tPA.

Ryzyko powikłań krwotocznych związane z wpływem trombolityku na parametry hemostazy [18], dodatkowo zmienionej przez niewydolność nerek [17] oraz przez niedokrwiennie uszkodzenie wątroby [11], ulega zwielokrotnieniu. Częstość powikłań krwotocznych obserwowanych w masywnej PE, leczonej we wstępnej fazie zarówno trombolitycznie, jak i wyłącznie heparyną, jest kilkakrotnie większa niż w grupie chorych bez zaburzeń hemodynamicznych [21]. Wystąpienie istotnych powikłań krwotocznych w prezentowanym przez nas przypadku sugeruje, że w zaawansowanej niewydolności nerek (stężenie kreatyniny >300 $\mu\text{mol/l}$, być może >500 $\mu\text{mol/l}$), przy jednoczesnych wykładnikach ciężkiego niedokrwienia narządowego, stosowanie trombolizy – jakkolwiek jest postępowaniem ratującym życie – powinno uwzględniać ewentualną modyfikację dawki leku. Podanie alteplazy w postaci 50 mg bolusa jest wg metaanalizy Capsticka i Henry'ego nieco mniej skutecznym sposobem leczenia masywnej PE w porównaniu z 2-godzinną infuzją leku [22]. Nie ma danych, jaki może być wpływ takiego sposobu dawkowania leku na powikłania krwotoczne w razie ciężkiej, zwłaszcza ostrej, niewydolności nerek. Także obserwacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa trombolizy u chorych z zawałem serca i ciężką niewydolno-

ścią nerek są ograniczone, ponieważ w badaniach klinicznych ta grupa chorych była często wykluczana z leczenia reperfuzyjnego [23, 24].

Odrębnym problemem u chorych z PE i niewydolnością nerek jest wykonywanie tomografii komputerowej – w razie wątpliwości diagnostycznych. W prezentowanym przez nas przypadku obraz kliniczny nie budził na szczęście takich wątpliwości, przeciwwskazania do podania kontrastu były oczywiste, a poważny stan chorej wymagał niezwłocznego wdrożenia trombolizy.

Wnioski

Nawet umiarkowana niewydolność nerek u chorego z niemasywną PE zwiększa ryzyko powikłań krwotocznych leczenia PE. Ryzyko to wzrasta przy ciężkiej (zwłaszcza ostrej) niewydolności nerek i w masywnej PE przebiegającej ze wstrząsem oraz po zastosowaniu leczenia trombolitycznego, które jest jednocześnie optymalnym postępowaniem terapeutycznym w takiej sytuacji klinicznej. Przy bardziej zaawansowanej dysfunkcji nerek trombolitykiem z wyboru jest prawdopodobnie alteplaza. Warto rozważyć w indywidualnych przypadkach zastosowanie zredukowanej dawki leku, monitorując jej skuteczność w uzyskiwaniu reperfuzji krążenia płucnego.

Piśmiennictwo

1. Falgá C, Capdevila JA, Soler S, et al. Clinical outcome of patients with venous thromboembolism and renal insufficiency. Findings from the RIETE registry. *Thromb Haemost* 2007; 98: 771-6.
2. Gibson CM, Pinto DS, Murphy SA, et al. Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in acute myocardial infarction with subsequent mortality. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1535-43.
3. Monreal M, Falgá C, Valle R, et al. Venous thromboembolism in patients with renal insufficiency: findings from the RIETE Registry. *Am J Med* 2006; 119: 1073-9.
4. 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.
5. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. *Thorax* 2003; 58: 470-83.
6. Büller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 401-28.
7. Zawilska K, Brożek J, Jaeschke R, et al. Wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Aktualizacja 2005. *Med Prakt* 2005; 6 supl.
8. Becker RC, Spencer FA. Fibrinolytic and antithrombotic therapy. Theory, practice and management. *Oxford University Press* 2006.
9. Imiela J, Filipiak KJ. Zasady stosowania i dawkowania leków kardiologicznych w niewydolności nerek. In: Pasierski T, Myśliwiec M, Imiela J (ed.). *Kardionefrologia. Medical Tribune Polska* 2006; 455-61.
10. Aronoff GR, Burnett WM, Berns JS. Drug prescribing in renal failure. Dosing guidelines for adults and children. *ACI Press* 2007.
11. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, et al. Massive pulmonary embolism. *Circulation* 2006; 113: 577-82.
12. Carlborn DJ, Davidson BL. Pulmonary embolism in the critically ill. *Chest* 2007; 132: 313-24.

13. Pruchnicki MC, Dasta JF. Acute renal failure in hospitalized patients: part I. *Ann Pharm* 2002; 36: 1261-7.
14. Mossey RT, Kasabian AA, Wilkes BM, et al. Pulmonary embolism low incidence in chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1982; 142: 1646-8.
15. Książek A, Jaroszyński AJ. Układ krążenia w ostrej niewydolności nerek. In: Pasierski T, Myśliwiec M, Imiela J (ed.). *Kardionefrologia. Medical Tribune Polska* 2006; 295-310.
16. Małyszko J, Małyszko JS, Pawlak D, et al. Hemostasis, platelet function and serotonin in acute and chronic renal failure. *Thromb Res* 1996; 83: 351-61.
17. Lopez JA, Thiagarajan. Acquired disorders of platelet function. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, et al (ed.). *Hematology. Basic principles and practice. Elsevier, Churchill Livingstone* 2005; 2347-67.
18. Moser M, Nordt T, Peter K, et al. Platelet function during and after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction with reteplase, alteplase, or streptokinase. *Circulation* 1999; 100: 1858-64.
19. Martin U, Sponer G, Strein K. Influence of hepatic and renal failure on pharmacokinetic properties of the novel recombinant plasminogen activator BM 06.022 in rats. *Drug Metab Dispos* 1993; 21: 236-41.
20. 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.
21. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, et al. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism. A meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004; 110: 744-9.
22. Capstick T, Henry MT. Efficacy of thrombolytic agents in the treatment of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2005; 26: 864-74.
23. Fox KA, Antmann EM, Montalescot G, et al. The impact of renal dysfunction on outcomes in the EXTRACT-TIMI 25 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2249-55.
24. Tessone A, Gottlieb S, Barbash IM, et al. Underuse of standard care and outcome of patients with acute myocardial infarction and chronic renal insufficiency. *Cardiology* 2007; 108: 193-9.

Komentarz redakcyjny

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Wrabec

Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, Oddział Kardiologiczny, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny, Wrocław



Komentowana praca całkowicie spełnia moje oczekiwania dotyczące artykułów kierowanych do działu *Chorzy trudni typowi*, którego misją jest nauczanie poprzez publikowanie opisów postępowania w trudnych przypadkach, wspartych możliwie szerokim omówieniem aktualnego piśmiennictwa.

Zarówno zator tętnicy płucnej, jak i ostra niewydolność nerek są tak często spotykane, jak trudne, a co dopiero gdy występują jednocześnie. Interesując się od dawna szczególnie zatorowością płucną, nigdy nie spotkałem przypadku takiej jak opisana koincydencji. Opisana w pracy chora miała szczęście, że trafiła do ośrodka bardzo doświadczonego (pracownicy są autorami artykułów właśnie z tych dziedzin) zarówno w zatorowości płucnej, koagulologii, jak i nefrologii [1, 2]. Tylko taki ośrodek mógł w skrajnie pilnym przypadku od razu podjąć – i podjął – właściwe decyzje terapeutyczne.

Czytając prace pochodzące z oddziałów wewnętrznych, tak jak komentowana, coraz częściej odnoszę wrażenie, że specjalizacja w poszczególnych wąskich dziedzinach medycyny, w tym interny czy nawet kardiologii, choć nieunikniona wobec dokonującego się postępu, nie zawsze wychodzi na zdrowie pacjentom. Bo przecież nasi coraz starsi chorzy mają coraz więcej chorób jednocześnie. Na wąsko sprofilowanych

oddziałach (a w Polsce oddziałów chorób wewnętrznych jest coraz mniej) musi ich nieraz leczyć po kilku specjalistów (jeżeli NFZ to sfinansuje i nie trzeba będzie odsyłać chorych „do kolegi”). Obawiam się, że częściej jednak pomija się „nie swoje choroby”.

I jeszcze jedno. Mamy ambicję, by wszystkich chorych leczyć zgodnie z wytycznymi czy też standardami. Są one oparte na twardych punktach końcowych wynikających z międzynarodowych wieloośrodkowych prób klinicznych. Tymczasem całe grupy, niekiedy najciężej chorych, także starych, są z tych badań wyłączone. Na oddziały przyjmowanych jest ich wielu, o czym wiemy choćby z rejestrów, a standardy o nich milczą – żeby się co do tego upewnić, trzeba przewertować kilkadziesiąt stron druku. A czy na pewno zawsze nas stać na leczenie według europejsko-amerykańskich standardów?

Moich młodszych kolegów uczę, że znajomość i stosowanie standardów, których potrzeby nie neguję, nie zwalnia lekarza od samodzielnego myślenia i kierowania się w postępowaniu przede wszystkim zdrowym rozsądkiem.

Piśmiennictwo

1. Elikowski W, Rzeźniczak M, Słomczyński M. Głęboka małopłytkowość po zastosowaniu abciximabu w ostrym zawale serca. Zakrzepica w stencie po ustąpieniu trombocytopenii. *Kardiol Pol* 2005; 62: 44-7.
2. Elikowski W, Hanszke E, Biczysko W. Leczenie przeciwplatekcyjne może ujawnić wrodzoną skazę krwotoczną. Aspirynopodobny defekt płytek krwi nie chroni przed miażdżycą. *Kardiol Pol* 2007; 65: 985-91