

## SAVREMENA TERAPIJA PULMONALNIH EMBOLIJA CURRENT TREATMENT OF PULMONARY EMBOLISM

Sažetak: Pulmonalne embolije su učestale. Blagovremeno je potrebno započeti tretman antikoagulantima. Terapija kod hemodinamički stabilnih pacijenata se sastoji od nefrakcionog heparina ili niskomolekularnih heparina uporedom s kumarinskim derivatom. Duzina terapije zavisi od individualnih faktora. Pošto se sve češće koriste nefrakcioni heparini, kućni tretman je moguć. Ipak, preduslovi moraju da postoje. Trombolitici se daju samo pacijentima koji su hemodinamički nestabilni. U slučaju signifikantnog krvavljenja toku terapije postoji indikacija za primenu vena cava inferior filter.

Ključne reči: pulmonalne embolije; tretman; antikoagulanti.

Abstract: Pulmonary embolism is a common disease. Because mortality of untreated disease is high therapy with anticoagulants need to be started as soon as diagnosis is confirmed. Standard treatment of patients with hemodynamically stable pulmonary embolism consists of initial treatment with unfractionated heparin or low-molecular weight heparin, as well as treatment with vitamin K antagonists during a period depending on variable risk factors. Hometreatment of pulmonary embolism is often suitable.

Instable patients are treated with fibrinolytics. Bleeding is not only the main side effect of anticoagulants but also a reason to search for alternatives.

Key words: Pulmonary embolism; treatment; anticoagulants.

I. Bank, MD, PhD, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Department of Vascular Medicine, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, Netherlands, I.Bank@amc.uva.nl

### *Uvod*

Pulmonalne embolije (PE) i trombi nastali u dubokom venskom sistemu se smatraju istim kliničkim entitetom tj. venskim tromboembolizmom. Većina pacijenata s proksimalnom dubokom venskom trombozom noge ima PE, bilo simptomatski ili nesimptomatski.

PE mogu da budu fatalne i zato su se do skoro uvek tretirale u toku strogog bolničkog lečenja. Poslednjih godina se lečenje dosta promenilo, tako da je tretman izvan bolnice sve češće moguć, između ostalog i zbog činjenice da su antikoagulanti sve jednostavniji i sigurniji u upotrebi, i da postoji sve više naučnih i kliničkih dokaza da je tretman stabilnog pacijenta sa dubokom venskom trombozom takođe uspešan izvan bolnice (1).

Ovde će biti izneto nekoliko bitnih aspekata za svakodnevnu kliničku praksu savremenog tretmana PE.

### *PE*

Zastupljenost venskog tromboembolizma je 2 - 4 /1000 godišnje (2). PE ima učestalost 1-2 / 1000 godišnje (3). Po podacima iz doba pre korišćenja antikoagulanata znamo da je mortalitet bez

terapije oko 25% (4). Dok terapija traje mortalitet je 3% - 7% tokom prvih 6 meseci terapije (5;6). Druge češće potencijalne komplikacije PE su recidiv PE i pulmonalna hipertenzija.

### ***Antikoagulant***

Antikoagulant zaustavlja dalji rast tromba i sprečavaju fragmentaciju primarnog tromba i tako indikuju prevenciju (dalje) embolizacije.

*Nefrakcioni heparin* aktivira antitrombin, čime se inaktiviraju uglavnom faktor IIa (trombin) i faktor Xa (7). Nažalost, nije moguće predvideti njegovu farmakokinetiku. Takođe je potrebno davati nefrakcioni heparin u kontinuitetu zbog kratkog poluživota vremena heparina tako da je bolničko lečenje neizbežno.

*Niskomolekularni heparini kao što su* Nadroparin i Enoxaparin se sastoje od heparinskih fregmenata s niskom molekularnom težinom (8). Ovi lekovi imaju jaču antifaktor Xa aktivnost i istovremeno slabije deluju na trombin nego što to čini klasični heparin. Farmakokinetički profil tako omogućava da se ovi lekovi daju jednom do dva puta dnevno subkutano. Potrebno je svakako voditi računa o pacijentima s renalnom insuficijencijom kao i o pacijentima s povećanom težinom. Dalje je potrebno voditi računa o dozi kod trudnica koje su sve češće tretirane ovim lekovima (9).

*Kumarinski derivati* ili antagonisti vitamina K, imaju efekat na faktore II, VII, IX i X, čime sprečavaju formiranje fibrina (10). Ovi preparati su oralni, ali efekat mora da se redovno kontroliše, što zbog mogućnosti suboptimalnog tretmana, što zbog relativno visokog rizika od krvarenja. Protrombinsko vreme izraženo u INR-u se redovno prati.

Trenutno su novi antikoagulant u razvitku ili u upotrebi. Međutim, ovog trenutka u nekim zemljama se već koriste pentasaharidi. Pentasaharidi su potpuno sintetički proizvedeni i imaju uglavnom efekat na faktor Xa. Prvi lečeni pacijenti sa PE pentasaharidom su nedavno opisani u jednoj posebno velikoj studiji (11).

Trombolitici kao što su streptokinaza ili alteplaza stimulišu formiranje plasmina čime fibrin u trombu bude delimično rastvoren. Ovi preparati se uglavnom daju sistemski, dok u nekim slučajevima mogu da se daju i lokalno. Ipak je indikacija za trombolizu dosta diskutabilna (12). Uglavnom pacijenti koji su hemodinamski nestabilni imaju indikaciju za ovakav tretman.

### ***Prva epizoda PE***

Tokom inicijalne faze tretmana se daju nefrakcioni heparin ili niskomolekularni heparini. Istovremeno se počinje i sa terapijom kumarinskim derivatom. Heparini se daju u toku najmanje 5 dana, sve dok kumarinska terapija ne bude adekvatna (INR dva puta za redom 2.0-3.0) (13). Što se tiče heparina, aktivisano parcijalno tromboplastinsko vreme (APTT) mora dostići 1.5-2.5 puta početnu vrednost. Niskomolekularni heparini se sve češće daju stabilnim pacijentima sa PE, iako nekolicina stručnjaka smatra da još uvek nema dovoljno dokaza za njihovu efikasnost u stabilnim pacijentima sa PE (13;14). Ipak, i metaanalize kao i praksa pokazuju da su obe terapije efikasne (15;16).

Ako se uspešno započne terapija s niskomolekularnim heparinima, i ako pored toga ima uslova u dobro organizovanom zdravstvenom sistemu, onda je kućna terapija moguća kao što je dokazano u Kanadi i kao što se sve više čini u zemljama Zapadne Evrope (14;17).

### ***Recidiv PE i dužina tretmana***

Recidivi se u principu leče na isti način kao i prva epizoda PE, iako je dužina tretmana signifikantno produžena. Dužina tretmana zavisi pre svega od rizika recidiva kao i rizika krvarenja (13;18;19).

Rizik fatalnih PE nakon prestanka tretmana je otprilike 0.5% godišnje dok je rizik signifikantnog krvarenja toku jedne godine tretmana otprilike 1.0%. Oko 3% pacijenata će dobiti recidiv posle *lege artis* tretirane epizode PE (20). Faktori koji su obično uzrok (recidiv) PE su pored, na primer, operativnih zahvata, imobilizacije, korišćenje estrogena ili trudnoće takođe nasledeni faktori. Nasledene trombofilne anomalije su između ostalog deficijencija antitrombina i faktor V Leiden mutacija (18). Stečeni trombofilni faktori su između ostalih maligniteti, povišeni faktor VIII ili prisustvo antifosfolipidnih antitela i lupus antikoagulant.

Prva epizoda PE koja je nastala posle operacije, traume, imobilizacije ili porođaja, kao i u toku korišćenja antikonceptivne ili nakon korišćenja intravenoznog katetera se tretira u periodu od 3 do 6 meseci dok se takozvane idiopatske PE tretiraju 12 meseci (21). Ako je malignitet u pitanju, tretman se daje doživotno ili do izlečenja maligniteta. Prvi recidiv PE se tretira 12 meseci, dok se prvi recidiv u kombinaciji s urođenom trombofilnom anomalijom, kao i drugi recidiv PE, često tretiraju doživotno. Ipak je i danas diskutabilno da li je potrebno svakog pacijenta testirati na trombofilne anomalije (19). Individualno se odstupa od ovih preporuka, na primer, ako pacijent ima (relativnu) kontraindikaciju za terapiju antikoagulantima. Niži intenzitet terapije kumarinima (INR 1.5-2.0) se uglavnom ne savetuje iz razloga što je efekat minimalan a rizik krvarenja i dalje prisutan (22).

### **Hemodinamički nestabilne PE**

Terapija izbora kod masivne (hemodinamički nestabilne) PE je tromboliza (12).

Nažalost, postoji svega jedna (mala) randomizovana studija koja dokazuje da je ova terapija efikasna, dok s druge strane ne postoji ni alternativa za ovu terapiju (23). Ne zna se ni šta je dobro uraditi ako dat trombolitik nema efekta. Neki smatraju da se onda daje još jedna doza trombolitika, ili da se predloži embolektomija (24;25). Embolektomija se, ipak, primenjuje samo u centrima sa puno iskustva, i to kod pacijenata koji imaju kontraindikaciju za antikoagulate, ili intrakardijalni tromb (26). U tim centrima mortalitet dostiže 40%.

U svakom slučaju, nakon doze trombolize je potrebno dati heparin i kumarine za ostatak terapije.

Isto tako je nejasno da li treba stabilne pacijente s disfunkcijom desne srčane komore lečiti trombolizom (1). Bitan argument je da trombolitici nemaju efekta na mortalitet ili morbiditet nakon prvih nedelja terapije, dok je rizik veliki u vidu intracerebralnog krvarenja u 1.5 - 3.0% (12).

### ***Vena Cava inferior filter***

U slučaju apsolutne kontraindikacije za terapiju antikoagulantima može pacijentu da se plasira vena cava filter koji zaustavlja veće fragmente tromba iz vena karlice ili donjih ekstremiteta (16). Filter može takođe da se primeni u slučaju recidiva u toku adekvatne terapije antikoagulantima (13). Ipak, potrebno je imati na umu da će nakon nekoliko dana već filter moći da trombozira sa svim posledicama toga. Zato i pored unetog filtera i dalje treba što pre započeti terapiju antikoagulantima.

## ***Zaključak***

Tretman PE nije mnogo različit u odnosu na tretman duboke venske tromboze, pogotovu što je moguće gotovo svakog pacijenta lečiti niskomolekularnim heparinima. Tretman zavisi od težine oboljenja kao i od individualnih karakteristika, u pogledu rizika recidiva i rizika krvarenja. Trajanje antikoagulantne terapije mora takođe biti individualizovano. Trombolitici se u principu daju samo hemodinamski nestabilnim pacijentima. Ako ima za to uslova dosta pacijenata može biti lečeno izvan bolnice.

## **Bibliografija**

- (1) Becattini C, Agnelli G, Emmerich J, et al.: Initial treatment of Venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2006; 96: 242-250.
- (2) Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, et al.: A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis with a defined urban population. *J Intern Med* 1992; 232: 155-160.
- (3) Goldhaber SZ.: Pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998; 339: 93-104.
- (4) Barritt DW, Jordan SC.: Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet* 1960;18: 1309-1312.
- (5) Carson JL, Kelly MA, Duff A, et al.: The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992; 326: 1240-1245.
- (6) Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M.: Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386-1389.
- (7) Hirsh J.: Heparin. *N Engl J Med* 1991; 324: 1565-1574.
- (8) Weitz J.: Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997; 337: 688-698.
- (9) Sanson B, Lensing A, Prins M.: Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost* 1999; 81: 668-672.
- (10) Hirsh J.: Oral anticoagulant drugs. *N Engl J Med* 1991; 324: 1865-1872.
- (11) Buller H.R., Davidson BL, Decousus H, et al.: Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 1695-1702.
- (12) ten Wolde M, Koopman MM, Buller H.R.: Fibrinolytic therapy in venous thromboembolism. 2003. United Kingdom, Martin Dunitz Ltd. Fibrinolytic therapy in clinical practice. Verheugt, F. ed.
- (13) Sohne M, ten Wolde M, van Beek EJ.: Pulmonary embolism. 2005. United Kingdom, Techset. Functional Lung Imaging. Lipson, D. A. and van Beek, E. J. eds.
- (14) Wells PS, Kovacs MJ, Bormanis J, et al.: Expanding eligibility for outpatient treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism with low-molecular-weight heparin: a comparison of patient selfinjection with homecare injection. *Archives of Internal Medicine* 1998, 1809-1812.
- (15) 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;140:175-183.
- (16) Piazza G, Goldhaber SZ.: Acute pulmonary embolism. Part II: treatment and prophylaxis. *Circulation* 2006;114: 42-47.
- (17) The Columbus investigators. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997; 337: 657-662.
- (18) Bank I., Middeldorp S., Buller H.R.: Hereditary and acquired thrombophilia. *Sem Resp Crit Care Med* 2000; 21: 483-491.
- (19) Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, et al.: The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:393-398.

- (20) van Belle A, 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;295:172-179.
- (21) Schulman S, Wahlander K, Lundstrom T, et al.: Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *N Engl J Med* 2003;349:1713-1721.
- (22) 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: 1425-1434.
- (23) Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, de Lourdes GM, et al.: Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism:a randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis* 1995; 2: 227-229.
- (24) Kapelanski DP, Macoviak JA, Jamieson SW.: Surgical intervention in the treatment of pulmonary embolism and chronic pulmonary hypertension. Oudkerk M, van Beek EJ, ten Cate JW, eds. *Pulmonary Embolism*. 2006. Berlin, Blackwell Wissenschaft.
- (25) Meneveau N, Seronde MF, Blonde MC, et al.: Management of unsuccessful thrombolysis in acute pulmonary embolism. *Chest* 2006;129: 1043-1050.
- (26) Gulba DC, Schmid C, Borst HG, et al.: Medical compared with surgical treatment for massive pulmonary embolism. *Lancet* 1994; 343: 576-577.