

EFECTELE TERAPIEI TROMBOLITICE ÎN EMBOLIA PULMONARĂ CU RISC INTERMEDIAR-CRESCUT

The effect of the thrombolytic therapy in intermediary-high risk pulmonary embolism

Ion Alexandru Cristian^{1,2}, Prof. Dr. Crina Sinescu^{1,2}

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

²Clinica de Cardiologie, Spitalul Clinic de Urgență „Bagdasar Arseni”, București

REZUMAT

Obiective. Obiectivul acestui studiu este reprezentat de analiza impactului terapiei trombolitice în embolia pulmonară (EP) cu risc intermediar-crescut. Analiza s-a concentrat pe impactul asupra markerilor imagistici și biochimici de disfuncție ventriculară dreaptă precum și pe impactul asupra mortalității și instabilității hemodinamice.

Materiale și metodă. În studiul actual am introdus pacienți cu prim episod de embolie pulmonară acută cu risc intermediar-crescut, selectați fie pentru terapia trombolitică (alteplaza – t-PA – plus heparină nefracționată), fie pentru terapia clasică cu heparină nefracționată (HNF). Pacienții incluși în grupul studiu nu au prezentat contraindicații pentru terapia trombolitică, au fost în vârstă de sub 75 de ani, nu prezentau insuficiență renală severă – clearance creatinină >30 ml/min/m² în grupul trombolizat – sau sindroame anemice severe – hemoglobină > 10 g/dl în grupul trombolizat. Restul pacienților (37) au fost incluși în grupul control. Au fost determinați la admisie și la 3 zile din momentul includerii markerii ecocardiografici de disfuncție VD și valoarea Nt pro BNP ca marker biologic de disfuncție VD la admisie și 7 zile.

Rezultate. Markerii de disfuncție VD au fost ameliorați semnificativ statistic în grupul tratat cu terapie trombolitică asociată terapiei cu heparină nefracționată comparativ cu pacienții tratați cu terapie clasică. Efectul pe mortalitate al terapiei trombolitice a fost nesemnificativ statistic, dar efectul pe stabilitatea hemodinamică a atins semnificația statistică. Rata hemoragiilor majore a fost redusă în grupul trombolizat, nefiind o creștere semnificativă comparativ cu grupul tratat clasic.

Discuții. Efectul terapiei trombolitice asupra markerilor ecografici și biochimici de disfuncție VD demonstrează efectul benefic al acestei terapii comparativ cu terapia clasică. Impactul asupra mortalității nu a fost semnificativ statistic, iar efectul asupra instabilității hemodinamice este corelat cu efectul asupra markerilor de disfuncție ventriculară dreaptă menționați.

Concluzii. Efectul pozitiv al terapiei trombolitice în EP cu risc intermediar este evident din datele prezentate, esențială fiind alegerea corectă a subgrupului de pacienți la care raportul risc/beneficiu să fie acceptabil.

Cuvinte cheie: embolie pulmonară, risc intermediar-crescut, tromboliză, markeri ecografici, ventricul drept

ABSTRACT

Objectives. The objective of this study is to assess the impact of the thrombolytic therapy in patients with intermediary-high risk PE. The analysis was focused on the impact on echocardiographic and biochemical markers of right ventricle (RV) pressure overload and also on mortality and haemodynamic instability.

Materials and methods. In the present, study we selected patients with intermediary-high risk pulmonary embolism, selected either for thrombolytic therapy (alteplase – t-PA – plus unfractionated heparin) or for therapy only with unfractionated heparin (UFH). The patients included in the study group did not have contraindications for thrombolysis, were younger than 75 years old, did not have severe renal failure – creatinine clearance > 30 ml/min/m² – or severe anemic syndromes – haemoglobin > 10 g/dl in thrombolysed group. The rest of the patients were included in the control group. The echocardiographic markers of right ventricle were determined on admission and on 3 days, Nt pro BNP value was assessed on admission and on 7 days as a marker of right ventricular (RV) pressure overload. As a statistical tool for comparing the evolution of the markers in the 2 groups the t-test assuming equal variances was used.

Results. The right ventricle dysfunction markers were statistically significant improved in the study group treated with thrombolytic therapy and unfractionated heparine compared to patients from the group treated with unfractionated heparine alone. The thrombolytic effect on mortality was statistically insignificant but the effect on haemodynamic stability reached the statistical significance. The major bleeding rate was higher in

Adresa de corespondență:

Ion Alexandru Cristian, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, Str. Dionisie Lupu nr. 37, București

E-mail: cristianionmed@yahoo.com

the thrombolysed group, not being significant compared to the control group, receiving unfractionated heparine alone.

Discussions. The effect of the thrombolytic therapy on biochemical and imagistic markers of RV dysfunction demonstrates the benefit of the therapy compared to classic therapy. The impact on mortality was not statistical significant but the effect on haemodynamic instability is correlated with the effect on biochemical and imagistic markers of RV dysfunction.

Conclusion. The benefic effect of the thrombolytic therapy in patients with intermediary-high risk pulmonary embolism is obvious from the presented data. The most important element is the wright selection of the patients in which the risk/benefit ratio is acceptable.

Keywords: pulmonary embolism, intermediary-high risk, thrombolysis, echocardiographic markers, right ventricle

INTRODUCERE

Embolia pulmonară cu risc intermediar-crescut este o afecțiune heterogenă asociată cu risc de mortalitate la 7 zile, variind între 2-20% (1). În ghidul ESC 2014 pentru managementul emboliei pulmonare este recomandată terapia trombolitică pentru pacienții cu embolie pulmonară cu risc intermediar-crescut. Această categorie de pacienți este definită prin scor de severitate clinică PESI > 65, prezența semnelor de disfuncție ventriculară dreaptă (VD) atât ecocardiografic, cât și biochimic (creșterea valorilor peptidului natriuretic cerebral (BNP) și Nt pro BNP). Beneficiul terapiei trombolitice în EP cu risc intermediar constituie un subiect de dezbatere în acest moment.

Într-o meta-analiză a 7 studii, 1.631 de pacienți cu EP cu risc intermediar au fost analizați, incluzând 808 pacienți trombolizați și 823 în grupul tratat cu anticoagulante (2). Mortalitatea precoce la 30 de zile de la evenimentul index indiferent de cauză a fost mai mică în grupul trombolizat comparativ cu grupul tratat cu anticoagulante (2,2% vs. 3,8%; OR, 0,60; 95% CI, 0,34-1,06), dar diferența nu a fost semnificativă statistic ($p = 0,08$). Toate studiile incluse au demonstrat omogenitate bună (I² 0%). Comparând cele 2 grupuri din punct de vedere al evenimentelor de instabilitate hemodinamică, în grupul trombolizat au fost observate 33 de evenimente și 116 în grupul anticoagulat. Rata instabilității hemodinamice a fost mai mică în grupul trombolizat comparativ cu grupul tratat cu anticoagulante (4,1% vs. 14,1%, OR 0,28; 95% CI 0,18-0,41, $p < 0,00001$). Studiile incluse nu au demonstrat heterogenitate și pentru această metaanaliză a fost folosit modelul efectelor fixe. În ceea ce privește recurența EP la 30 de zile de la randomizare sau pe durata spitalizării, 6 studii au raportat acest indicator. Au fost analizați 1.548 de pacienți, 768 din grupul trombolizat și 780 din grupul doar cu terapie anticoagulantă. Complicațiile hemoragice au fost studiate în 6 studii, fiind incluși 1.595 de pacienți,

790 cu terapie trombolitică și 805 cu terapie anticoagulantă. Nu au fost diferențe semnificative cu privire la incidența hemoragiilor majore între cele 2 grupuri (8,5% în grupul trombolizat, 2,4% în grupul tratat cu anticoagulante, $p = 0,25$). Rata sângerărilor minore a fost mai mare în grupul trombolizat comparativ cu cel tratat doar cu anticoagulante (29,9% vs. 7,7%, OR 5,33; $p < 0,0001$). Sângerările majore au fost definite ca sângerări intracerebrale, sângerări fatale, scădere a valorilor hemoglobinei de peste 4 g/dl, necesitând metode intervenționale pentru controlul hemoragiei.

Ca obiectiv secundar a fost analizată recuperarea funcției VD în primele 3 zile. Markerii utilizați au fost diametrul telediastolic al VD, raportul între diametrele telediastolice VD/VS și presiunea medie în artera pulmonară. Markerii au fost evaluați ecocardiografic pentru evaluarea disfuncției VD la pacienții cu embolie pulmonară cu risc intermediar. În grupul trombolizat, diametrul telediastolic al VD și raportul între diametrele telediastolice VD/VS au fost semnificativ scăzute la 24, 48 și 72 de ore comparativ cu grupul tratat doar cu anticoagulante ($p < 0,05$).

Factorii asociați cel mai frecvent cu reacțiile hemoragice majore au fost vârsta înaintată peste 75 de ani și disfuncția renală severă (3). Un alt studiu prospectiv anterior a demonstrat că terapia trombolitică aplicată acestui grup de pacienți a redus incidența complicațiilor clinice pe durata spitalizării, iar acest efect s-a menținut la 6 luni față de evenimentul index. Pe de altă parte, în 2007 rezultatele a 2 metaanalize nu susțin utilizarea terapiei trombolitice la pacienții cu EP fără risc crescut.

Chatterjee și colaboratorii au raportat că terapia trombolitică la pacienții cu EP cu risc intermediar a fost asociată cu rate scăzute ale mortalității globale (OR 0,48, 95% CI 0,25-0,92) și riscuri crescute de sângerări, inclusiv intracerebrale (OR 3, 95% CI 2,07-4,92) (6). Analiza riscului hemoragic este esențială în cazul asocierii terapiei fibrinolitice la pacienții cu EP cu risc intermediar. Vârsta înaintată

(6-8), indexul de masă corporală crescut (6) sau subponderalitatea (8) sunt asociate cu creșterea riscului de complicații hemoragice.

MATERIALE ȘI METODE

În acest studiu am inclus pacienți cu EP acută cu risc intermediar-crescut, caracterizați prin scor de severitate clinică PESI > 65, disfuncție ecografică de VD (relevată fie prin dilatare VD ca urmare a suprasolicitării de presiune VD, prin disfuncție sistolică longitudinală VD (evaluată prin TAPSE) sau prin scăderea vitezei miocardice contractile) și disfuncție VD relevată prin probe biologice (N terminal pro – BNP > 300 pg/ml). Pacienții incluși trebuie să prezinte criteriile de includere și să nu prezinte nici un criteriu de excludere. Criteriile de includere sunt: 1. primul episod de embolie pulmonară din viață; 2. persoane peste 18 ani; 3. persoane care înțeleg studiul și sunt de acord să facă parte din el – consimțământ informat.

Criteriile de excludere: 1. Risc hemoragic crescut secundar unor afecțiuni sangvine: hemofilia, trombocitopenie severă < 50.000/mm³; 2. Disfuncție sistolică severă de ventricul stâng evaluată prin fracția de ejeție a VS < 30%; 3. Valvulopatii severe posibil asociate cu hipertensiune pulmonară secundară: stenoză mitrală strânsă, regurgitare mitrală semnificativă, stenoză aortică strânsă, insuficiență aortică severă; 4. Embolia pulmonară în antecedente; 5. Prezența unor afecțiuni care limitează speranța de viață la sub 1 an: neoplazii în stadiu terminal; 6. Persoane în incapacitatea de a-și exercita consimțământul informat.

În total au fost selectați 65 de pacienți cu EP, cu risc intermediar-crescut. Pacienții au fost evaluați din punct de vedere al disfuncției ventriculare drepte la admisie atât prin parametrii ecocardiografici, cât și biochimici. Parametrii ecocardiografici de disfuncție ventriculară dreaptă utilizați au fost raportul diametru telediastolic VD/VS > 1, diametru telediastolic VD > 40 mm, excursia sistolică a inelului tricuspidian – TAPSE – < 16 mm, viteza S a contracției miocardice prin TDI < 10 cm/s, severitatea regurgitării tricuspidiene – RT-. Parametrul biochimic utilizat pentru evaluarea disfuncției ventriculare drepte a fost reprezentat de Nt – pro BNP. Acești markeri pot fi corelați pornind de la principalul mecanism fiziopatologic din embolia pulmonară. Suprasolicitarea de presiune determină dilatarea de ventricul drept, iar creșterea diametrului telediastolic al VD va crește stresul parietal, direct proporțional cu presiunea și raza și invers proporțional cu grosimea peretelui. Creșterea presiunii in-

traventriculare va determina, de asemenea, și creșterea secreției de Nt pro BNP.

Odată selectați și evaluați la admisie, atât din punct de vedere al scorului PESI, cât și a markerilor imagistici și biochimici, pacienții au fost împărțiți în 2 grupuri, criteriile de selecție fiind prezentate mai jos: grupul studiu (28 de pacienți cu terapie trombolitică și cu heparină nefracționată sub control aPTT) și grupul control (37 de pacienți primind doar terapie cu heparină nefracționată cu controlul aPTT). Tromboliticul utilizat a fost fibrinospecific, t-PA, doza 10 mg bolus și 90 mg în 2h, în paralel cu heparina nefracționată. Pacienții incluși în grupul trombolizat nu prezentau contraindicații pentru terapie trombolitică, nu prezentau disfuncție renală severă – definite ca Cl Creatinină < 30 ml/min/m² –, nu prezentau sindroame anemice de etiologie incertă – definite ca Hb < 10g/dl –, vârstă sub 75 de ani. Aceste criterii au fost asociate în studiile efectuate cu creșterea ratei de complicații hemoragice, motiv pentru care acești pacienți nu au primit terapie trombolitică, fiind incluși în grupul de terapie clasică.

Ulterior, markerii ecocardiografici au fost reevaluați la 72 de ore, comparați cu valorile inițiale din cadrul grupului, dar și cu grupul opus, din punct de vedere al variației față de valoarea de bază și a semnificației statistice a acestei variații. Markerii biochimici au fost repetați la 7 zile și comparați cu valorile de la admisie. De asemenea, au fost analizate mortalitatea și instabilitatea hemodinamică în cadrul grupurilor amintite. Pentru analiza statistică am utilizat testele t-test presupunând variații inegale și Fischer.

REZULTATE

1. Analiza markerilor ecografici de disfuncție ventriculară dreaptă

Primul marker evaluat a fost reprezentat de diametrul telediastolic al VD. Diametrul telediastolic al VD crește în EP cu risc intermediar-crescut ca mecanism adaptativ la suprasolicitarea de presiune a ventriculului drept. Rezultatul este creșterea stresului parietal direct proporțional cu diametrul cavității, având în vedere că în acut hipertrofierea miocardică nu poate fi mobilizată ca mecanism adaptativ. În grupul studiu s-a observat o scădere a diametrului telediastolic al VD cu 22,08% față de bază (p < 0,0001), comparativ cu 11,49% în grupul control (p < 0,001), această diferență fiind semnificativă statistic (p < 0,03). În același timp, raportul diametru telediastolic VD/VS a fost supraunitar la 15 dintre pacienții din grupul studiu (53,57%) și la 19

din grupul control (50%), el normalizându-se în urma terapiei la 60% dintre subiecții inițiali în grupul studiu vs. 44,44% dintre subiecți în grupul control ($p 0,042$) (Fig. 1).

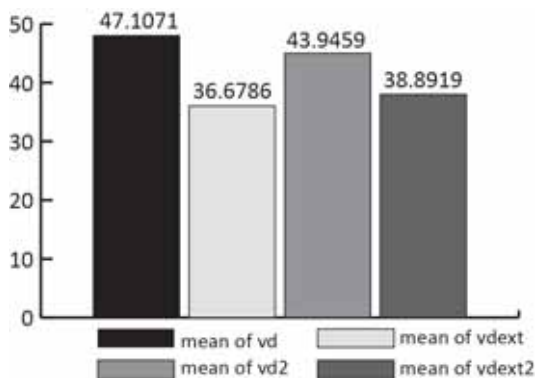


FIGURA 1. Evoluția diametrului telediastolic VD în grupul trombolizat (mean of VD) vs. grupul control (mean of VD2)

Cu privire la evoluția TAPSE în grupul studiu s-a remarcat creșterea TAPSE cu 48,72% comparativ cu 25,9% în grupul control ($p 0,02$). Această modificare este concordantă cu efectele terapiei trombolitice asupra restului markerilor de disfuncție ventriculară dreaptă. Velocitatea contracției miocardice a prezentat o creștere cu 61,54% în grupul studiu vs. 28,62% în grupul control ($p 0,03$), acest marker fiind mai specific pentru disfuncția ventriculară dreaptă în studiile analizate decât evaluarea prin modul M – TAPSE. (Fig. 2)

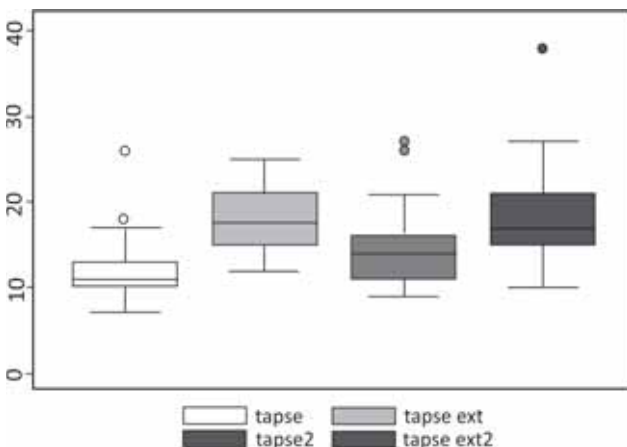


FIGURA 2. Evoluția valorilor TAPSE înainte și după terapie la 72 de ore în grupul de studiu (tapse) și grupul control (tapse2)

Severitatea regurgitării tricuspidiene a prezentat o evoluție concordantă cu cea a markerilor de disfuncție ventriculară dreaptă anterior, cu o scădere a gradientului VD-AD cu 44,68% în grupul studiu vs. 22,18% în grupul control ($p 0,002$). (Fig. 3)

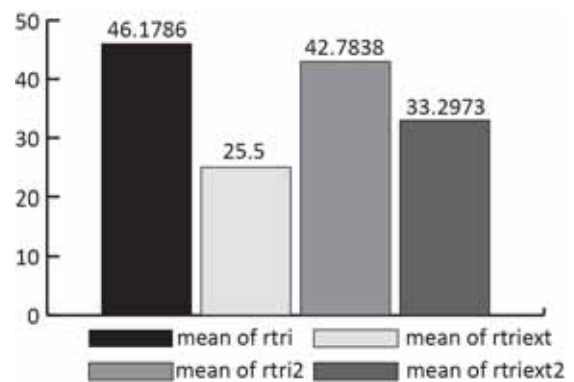


FIGURA 3. Variația valorilor regurgitării tricuspidiene în grupul studiu (rtri) vs. grupul control (rtri2)

2. Analiza markerilor biochimici de disfuncție ventriculară dreaptă

Markerul biochimic de disfuncție ventriculară dreaptă utilizat a fost reprezentat de Nt pro BNP. Evoluția nivelelor serice ale Nt pro BNP la 7 zile în cele 2 grupuri a fost concordantă cu evoluția markerilor ecocardiografici de disfuncție ventriculară dreaptă, relevând în fapt ameliorarea suprasolicitării de presiune a VD. Astfel, Nt pro BNP a prezentat o scădere de 66,89% în grupul studiu comparativ cu 43,84% în grupul control ($p 0,006$) (Fig. 4).

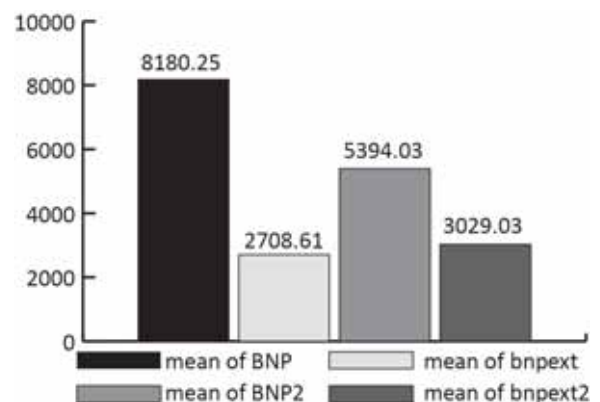


FIGURA 4. Evoluția valorilor Nt pro BNP în grupul studiu (mean of BNP) comparativ cu grupul control (mean of BNP2)

3. Efectul asupra mortalității și stabilității hemodinamice

Impactul pe mortalitatea la 7 zile nu a fost semnificativ statistic deși diferența între cele 2 grupuri a fost importantă (6,89% în grupul studiu vs. 12,82% în grupul control, $p 0,12$), dar semnificativ statistic a fost efectul asupra instabilității hemodinamice (10,25% în grupul studiu comparativ cu 17,94% în grupul control, $p 0,03$). Rata sângerărilor majore a fost 6,89% în grupul studiu, neexistând sângerări majore în grupul control, diferență ne semnificativă statistic – $p 0,32$.

DISCUȚII

Rezultatele studiului actual sunt concordante cu rezultatele studiilor anterioare cu privire la impactul terapiei trombolitice pe mortalitate și stabilitate hemodinamică în EP cu risc intermediar-crescut. Deși ne semnificativ statistic, efectul pe mortalitate este important având în vedere rata mortalității de 6,89% în grupul studiu comparativ cu 12,82% în grupul control. Lipsa semnificației statistice se poate datora unui număr scăzut de pacienți. Impactul pe stabilitatea hemodinamică este însă semnificativ statistic, ducând în acest mod la scăderea complicațiilor posibile pe perioada admisie la pacienții cu embolie pulmonară. Urmărirea parametrilor ecografici de disfuncție VD oferă justificare pentru ameliorarea clinică, având în vedere că toți parametrii de suprasolicitare de VD au fost ameliorați de terapia trombolitică semnificativ statistic. Parametrii cei mai specifici pentru suprasolicitarea ventriculară dreaptă sunt reprezentați de raportul diametrelor telediastolice VD/VS și viteza contracției miocardice. Parametrii cu specificitate crescută – rezistență vasculară pulmonară estimată ecografic – nu pot fi calculați în acut, având în vedere necesarul unei tehnici laborioase. Rata scăzută de hemoragii în grupul studiu s-a datorat selecției riguroase a pacienților, excluzând subgrupele dovedite în studiile anterioare cu risc hemoragic crescut, pacienții cu disfuncție renală severă și cei cu vârstă peste 75 de ani

CONCLUZII

1. Embolia pulmonară cu risc intermediar este o afecțiune heterogenă, cu prognostic diferit.
2. Terapia trombolitică este recomandată pacienților cu EP cu risc intermediar-crescut.
3. Efectele terapiei trombolitice asupra markerilor de disfuncție VD (TAPSE, raport diametre telediastolice VD/VS, viteză S prin TDI, diametru VD, severitate regurgitare tricuspidiană) în EP cu risc intermediar sunt semnificativ statistic superioare celor obținute prin terapia clasică.
4. Efectele terapiei trombolitice asupra markerilor biochimici de disfuncție VD (Nt pro BNP) sunt concordante cu efectele asupra markerilor ecografici.
5. Efectul pe mortalitate a terapiei trombolitice nu este semnificativ statistic, dar diferența importantă între cele 2 grupuri – 6,89% grup studiu vs. 12,82% grup control – face ca acest efect să fie important.
6. Efectul pe stabilitatea hemodinamică este semnificativ statistic, în acest mod fiind scăzută rata complicațiilor pe perioada spitalizării.
7. Selecția corectă a pacienților, prin excluderea celor cu disfuncție renală severă și a celor peste 75 de ani din grupul trombolizat, a generat o rată scăzută a complicațiilor hemoragice, cu o singură hemoragie majoră în grupul trombolizat – 1 AVC hemoragic.

BIBLIOGRAFIE

1. **Stavros V. Konstantinides et al.** 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism; *EurHeartJ* Volume 35, Issue 43, 14 November 2014
2. **Quixia Xu, Ke Huang et al.** Initial thrombolysis treatment compared with anticoagulation for acute intermediate-risk pulmonary embolism: a meta-analysis *J Thorac Dis.* 2015 May; 7(5): 810–821.0
3. **Konstantinides S. et al.** Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism: results of a multicenter registry; *Circulation.* 1997 Aug 5; 96(3):882-8.
4. **Fei J., Tang Y. et al.** Thrombolytic and anticoagulant therapy for acute submassive pulmonary embolism; *Exp Ther Med.* 2014 Jan; 7(1):103-108.
5. **Chatterjee S. et al.** 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.
6. **Meyer G. et al.** Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism; *N Engl J Med.* 2014 Apr 10; 370(15):1402-11
7. **Mikkola K.M. et al.** Increasing age is a major risk factor for hemorrhagic complications after pulmonary embolism thrombolysis; *Am Heart J.* 1997 Jul; 134(1):69-72.
8. **Zhang Z. et al.** Lower dosage of recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) in the treatment of acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis; *Thromb Res.* 2014 Mar; 133(3):357-63