

Doporučené postupy vycházejí ze soudobých poznatků lékařské vědy a považují se za postupy lege artis. Jedná se však o doporučení, nikoliv předpisy, proto je nutný individuální přístup u každého nemocného. Ošetřující lékař může použít jiný postup, musí však v dokumentaci řádně zdůvodnit, proč se od doporučeného postupu odchýlil.

## **Doporučení diagnostiky, léčby a prevence plicní embolie, verze 2007**

**Prof. MUDr J. Widimský, DrSc., FESC \***, **Prof. MUDr J. Malý, CSc \*\***, **Prof. MUDr P. Eliáš, CSc \*\*\***, **prim. MUDr O. Lang, \*\*\*\***, **prim. MUDr P. Franc \*\*\*\*\***, **MUDr K. Roztočil, CSc \*\*\*\*\***

\* Klinika kardiologie IKEM, Praha 4 Krč (přednosta prof. MUDr J. Kautzner, CSc, FESC)

\*\* Přednosta II. interní kliniky FN Hradec Králové,

\*\*\* Přednosta Radiologické kliniky FN Hradec Králové

\*\*\*\* Přednosta Kliniky nukleární medicíny, UK 3.LF FNKV Praha

\*\*\*\*\* Primář interního oddělení Nemocnice Chrudim

\*\*\*\*\* Oddělení transplantační chirurgie (přednosta prof. MUDr M Adamec), IKEM Praha 4 Krč

### **Obsah**

#### **1.0 Výskyt akutní plicní embolie**

#### **2.0 Patogeneze**

##### **2.1 Klinické rizikové faktory**

##### **2.2 Laboratorní rizikové faktory**

##### **2.3 Skríníng laboratorních rizikových faktorů**

#### **3.0 Patofyziologie**

### **4. Diagnostika**

#### **4.1 Anamnéza**

#### **4.2 Klinický obraz a průběh**

##### **4.2.1 Akutní masivní plicní embolie**

##### **4.2.2 Akutní submasivní plicní embolie**

##### **4.2.3 Akutní malá plicní embolie**

##### **4.2.4 Plicní infarkt**

##### **4.2.5 Chronická tromboembolická plicní hypertenze**

##### **4.2.6 Klinická stratifikace rizika akutní plicní embolie**

##### **4.2.6 Subakutní masivní plicní embolie**

##### **4.2.7 Stanovení klinické pravděpodobnosti (zjednodušený model podle Wellse a spol. 2000**

##### **4.2.8 Stanovení klinické pravděpodobnosti podle Wickiho a spol. 2001**

### **5. Pomocné laboratorní metody**

#### **5.1 EKG**

#### **5.2 RTG hrudníku**

#### **5.3 D-dimery**

#### **5.4 Krevní plyny**

#### **5.5 Echokardiografie (P. Franc)**

##### **5.5.1 Echokardiografie v diagnostice akutní plicní embolie**

##### **5.5.2 Echokardiografie v diferenciální diagnostice dušnosti a oběhové nestability**

##### **5.5.3 Echokardiografie v posouzení závažnosti a krátkodobé prognózy nemocného s akutní plicní embolií.**

- 5.5.4 Echokardiografie před propuštěním nemocného do domácího ošetření
- 5.6 Srdeční biomarkery
  - 5.6.1 Troponiny
  - 5.6.2 Natriuretické peptidy: Brain Natriuretic Peptide (BNP) a N-terminal (NT)-proBNP
- 5.7 Diagnóza žilní trombózy (K. Roztočil)
- 5.8 Zobrazovací metody
  - 5.8.1 Spirální CT angiografie (P. Eliáš)
  - 5.8.2 Plicní scintigrafie (J. Lang)
  - 5.8.3 Magnetická rezonance
  - 5.8.4 Plicní arteriografie
- 5.9 Hemodynamické vyšetření
- 6.0 Diagnostická strategie
- 7. Diferenciální diagnóza akutní plicní embolie
- 8.0 Prognóza
- 9.0 Léčba
  - 9.1 Podpurná léčba při akutní masivní plicní embolii
  - 9.2 Trombolytická léčba u masivní plicní embolie komplikované srdeční zástavou
  - 9.3 Trombolytická léčba u pacientů bez srdeční zástavy
    - 9.3.1 Indikace trombolytické léčby
    - 9.3.2 Kontraindikace trombolytické léčby
  - 9.4 Plicní embolektomie
  - 9.5 Mechanická léčba katétrem
  - 9.6 Léčba heparinem (J. Malý)
  - 9.7 Léčba nízkomolekulárním heparinem (J. Malý)
  - 9.8 Sekundární prevence plicní embolie kumariny (J. Malý)
  - 9.9. Léčba žilní trombózy (K. Roztočil)
    - 9.9.1 Antikoagulační léčba
    - 9.9.2 Ambulantní léčba žilní trombózy
    - 9.9.3 Trombolytická léčba
    - 9.9.4 Další léčba
    - 9.9.5 Lokální a podpurná léčba.
  - 9.10 Prevence kaválním filtrem
- 10. Prevence (J. Malý)
  - 10.1 Fyzikální metody
  - 10.2 Farmakologická prevence:
    - 10.3 Prevence v některých specifických oblastech
      - 10.3.1 Všeobecná chirurgie
      - 10.3.2 Operace u maligních onemocnění
      - 10.3.3 Větší ortopedické operace
      - 10.3.4 Elektivní neurochirurgické operace
      - 10.3.5 Ischemické mozkové cévní příhody
      - 10.3.6 Různé způsoby prevence žilní trombózy a plicní embolie v souvislosti se stupněm rizika tromboembolie.
      - 10.3.7 Prevence žilní tromboembolie u interních nemocných
- 11. Posudkové hledisko
- 12. Plicní embolie a žilní trombóza v graviditě (J. Malý)
  - 12.1. Diagnostika
  - 12.2 Prevence a léčba

### **13. Netrombotické plicní embolie**

#### **13.1 Tuková plicní embolie**

#### **13.2 Amniová embolie**

#### **13.3 Vzduchová embolie**

### **14. Paradoxní embolie**

### **15. Septická embolie**

### **16. Nádorové embolie**

### **Akutní plicní embolie.**

Akutní plicní embolie vzniká nejčastěji důsledkem náhlé tromboembolické obstrukce části plicního cévního řečiště. Ojedinele může být i důsledkem jiných příčin (embolie tuková, embolie vzduchem, embolie plodovou vodou).

#### **1.0 Výskyt**

Výskyt plicních embolií není přesně znám. Roční výskyt hluboké žilní trombózy a plicní embolie činí podle směrnic Evropské kardiologické společnosti z roku 2000 1,0 až 0,5 na 1000 (1). Převedeno na Českou republiku bychom za předpokladu podobného výskytu mohli odhadovat výskyt na cca 10 000 plicních embolií ročně.

Čerstvá epidemiologická data jsou jen lokální. V západní Francii podle EPI-GETBO STUDY (2) je četnost plicních embolií 60/100 000 obyvatel a žilní trombózy 124/100.000. Tyto údaje převedeny na Českou republiku by ukazovaly výskyt plicních embolií 6000 a žilních trombóz 12 400. Přesné epidemiologické studie používající stejnou metodiku ale chybějí. Jelikož propitvanost zemřelých klesá, soustřeďují se údaje poslední doby spíše na odhady.

Žilní tromboembolie je třetím nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním. Vykazuje významnou mortalitu. Neléčená akutní plicní embolie vykazuje významnou mortalitu (kol 30%), zatím co rozpoznaná a léčená plicní embolie má mortalitu kol 8%. Zhruba 11% akutních plicních embolií končí náhlou smrtí. Z pacientů umírajících na plicní embolie zmirávají dvě třetiny do dvou hodin.

Většina plicních embolií se vyskytuje podle klinických dat ve věkové skupině 60-70 let, podle autoptických dat pak ve věkové skupině 70-80 let.

Pokud bychom extrapolovali statistická data z lokálních evropských epidemiologických studií na 25 zemí EU, potom každoroční zátěž rozpoznaným žilním tromboembolismem by činila 684 019 nemocných s žilní trombozou a 434 732 plicních embolií, přičemž úmrtí na žilní tromboembolii by představovalo 543 454 osob za rok.

#### **2.0 Patogeneze**

Zdrojem plicní embolie jsou trombózy hlubokých žil dolních končetin u 85% nemocných- a to nejen proximální, ale i popliteální; u dalších nemocných bývají zdrojem embolie pánevní žíly, ledvinné žíly, dolní dutá žíla, pravé srdce a j.

V posledních letech se pozoruje také častější výskyt embolií z oblasti horní duté žíly v souvislosti s kanylací žilního systému.

Predisponující faktory žilní trombózy s následnou plicní embolií zahrnují Virchowovu trias: změny koagulace, poruchy cévní stěny a zpomalení toku krve. Z experimentálních i klinických studií vyplývá, že žilní trombóza nejčastěji vzniká při aktivaci koagulace, při poruše fibrinolýzy a při stáze. Rizikové faktory žilní trombózy rozdělujeme na klinické a laboratorní.

#### **2.1 Klinické rizikové faktory**

Klinické rizikové faktory uvádíme podle guidelines British Thoracic Society 2003.(3)  
(**Tabulka 1**)

**Tabulka 1 Rizikové faktory žilní tromboembolie podle British Thoracic Society 2003 (3)**  
**Větší rizikové faktory (relativní riziko 5-20)**

*Stavy po operaci:*

větší břišní/pánevní operace  
Náhrada kyčelního/kolenního kloubu  
Pooperační intenzivní péče

*Porodnictví*

Pozdní těhotenství  
Císařský řez  
Puerperium

*Problémy dolních končetin*

Fraktury  
Rozsáhlé varikózní žíly

*Maligní onemocnění*

Břišní/pánevní  
Pokročilá/metastatická fáze

*Stav po prokázané předchozí žilní tromboembolii*

..

*Omezená pohyblivost*

Hospitalizace  
Péče v geriatrických zařízeních

**Menší rizikové faktory – relativní riziko 2-4**

*Kardiovaskulární:*

srdeční selhání, centrální žilní katétr

*Hormonální:*

Kortikoidy, estrogeny, orální antikoncepce (zejména 3. generace obsahující nové typy progestogenu, hormonální náhradní léčba

*Různé:*

Skrytá malignita, CHOPN, neurologické onemocnění postihující hybnost nemocného. disabilita, trombotické poruchy, dlouhé cesty vsedě, obezita, jiné  
Mezi jiné řadíme: zánětlivé onemocnění střev, nefrotický syndrom, chronická dialýza, myeloproliferativní onemocnění, paroxysmální noční hemoglobinurie

**2.2 Laboratorní rizikové faktory**

Jedná se jednak o vrozené deficity, či o získané, které jsou asi 10x častější a tvoří více než polovinu familiárně se vyskytujících trombóz.

1. Deficit antitrombinu je vrozený deficit, který se vyskytuje v rodinách a projevuje se výskytem trombóz u dětí a u mladých osob. Četnost deficitu antitrombinu bývá 1 na 5000.

2. Deficit proteinu C a S bývá provázen výskytem trombóz u dětí a mladých osob. . Četnost deficitu proteinu C se pohybuje kolem 1 na 10 000.
3. APC rezistence (mutace faktoru V-Leiden)
4. Deficit heparin kofaktoru II - je velmi vzácný.
5. Porucha fibrinolýzy je charakterizována zvýšenými hodnotami inhibitoru plazminogenového aktivátoru PAI-1.
6. antifosfolipidový syndrom (lupus anticoagulans)
7. stav po splenektomii v časně pooperační fázi (trombocytóza), později při přidružení dalších rizikových faktorů
8. HLA (hlavní histokompatibilní systém). Při přítomnosti antigenu Cw4, DR5, DQw3 je pravděpodobnost vzniku trombózy 2 - 4x větší, než při jejich nepřítomnosti.

Tzv. laboratorní rizika však nacházíme jen asi u 10% všech žilních trombóz a plicních embolií. Skoro 50% žilních trombóz vzniká u osob, u kterých nejsme schopni nalézt žádné klinické ani laboratorní rizikové faktory.

Predisponující faktory plicní embolie jsou zároveň predisponujícími faktory žilní trombózy. Přítomnost predispozičních faktorů žilní trombózy a plicní embolie ukazuje na možnost akutní plicní embolie; proto je diagnostická úroveň akutní plicní embolie 2x vyšší na chirurgických než na interních odděleních (na chirurgických odděleních se častěji uvažuje o možnosti akutní plicní embolie).

### 2.3 Skríníng laboratorních rizikových faktorů

Vyšetření rizikových faktorů provádíme u nemocných s podezřením na trombofilní stav TROMBOFILNÍ STAV je stav, kdy rovnováha hemostatických mechanismů je díky vrozeným či získaným faktorům vychýlena směrem k trombóze a jedinci mají sklon k tromboembolické nemoci (“British Committee for Standards in Haematology “)(4).

*a) U kterých nemocných na tento stav myslet ? (koho vyšetřit)*

1. Žilní trombóza u nemocných  $\leq 45$  let věku
2. Recidivující žilní trombózy
3. Trombóza v neobvyklé lokalizaci – portální žíle, slezinné žíle, dolní duté žíle
4. Pozitivní rodinná anamnéza žilní trombózy
5. Recidivující povrchové flebitidy ( $\geq 10$  příhod )
6. Idiopatická plicní embolie
7. Ženy s anamnézou tromboembolické nemoci v graviditě plánující další graviditu

b) jaké vyšetření provést ? (Co vyšetřit ?)

Trombofilní markery: APC-R (mutace faktoru V Leiden ), antitrombin, protein C, protein S, faktor II 20210 (mutace protrombinu), antifosfolipidové protilátky, APTT, APTT citlivé na lupus anticoagulans, INR, antikardiolipinové protilátky, protilátky proti beta2 glykoproteinu I..

Při pozitivním nálezu je vhodná dlouhodobá antikoagulační léčba a dispenzarizace ve specializované poradně. U deficitu proteinu C a S je při převádění na perorální antikoagulační léčbu nutné překrýt přechod prodlouženým současným podáváním heparinu až do doby dosažení účinné hladiny (snížíme tím riziko „kumarinových nekróz“).

### 3.0 Patofyziologie

Závažnost akutní plicní embolie závisí na velikosti plicní cévní obstrukce vyvolané embolií a na předchozím stavu srdce a plic. U pacientů bez předchozího srdečního a plicního

onemocnění je třeba vyvolat obstrukci 50% plicního cévního řečiště k tomu, aby vznikla plicní hypertenze. U kardiaků nebo u nemocných s dřívějším plicním onemocněním postačí i menší obstrukce plicní cirkulace k vyvolání plicní hypertenze. Závažnost plicní hypertenze je tedy určována především stupněm cévní obstrukce; spasmus cév v plicní cirkulaci se neúčastní vzniku plicní hypertenze při plicní embolii (5).

Akutně vzniklá plicní hypertenze při plicní embolii může vést k dilataci pravé komory srdeční a pravostrannému srdečnímu selhání a dilataci. Klesající minutový srdeční výdej vede k poklesu krevního tlaku, synkopě a někdy až k rozvoji kardiogenního šoku. Zvýšená práce pravé komory a snížení koronárního průtoku důsledkem vysokého tlaku v pravé síni při masivní plicní embolii může vést k subendokardiální ischemii pravé komory, ke které u některých nemocných přispívá i ateroskleróza věnčitých tepen..

Embolizace plic vede také k hyperventilaci, která je vyvolána podrážděním "stretch" receptorů v drobných plicních arteriolách. Dochází také ke konstrikci alveolárních ductů a terminálních bronchiolů důsledkem uvolnění serotoninu a histaminu z plicní embolie. Zvyšuje se tak odpor dýchacích cest. Ztráta surfaktantu v postižené oblasti plic vede k atelektázám. Klesá arteriální tenze kyslíku (hypoxémie je při větší plicní embolii velice častá) a důsledkem hyperventilace při akutní plicní embolii dochází k poklesu arteriální tenze  $\text{CO}_2$  až k ev. obrazu respirační alkalózy provázené hypoxémií.

#### 4. Diagnostika

Akutní plicní embolie je nejhůře rozpoznávaným srdečním onemocněním. Klinicko-patologické studie ukazují v roce 1995 v USA, že plicní embolie byla nerozpoznána u 70% nemocných, u nichž pitva prokázala plicní embolii jako hlavní nebo přispívající příčinu úmrtí (6). Správnost diagnózy klesá obecně s věkem nemocného, snižuje se u nemocných majících současně bronchopneumonii; stoupá naopak u nemocných s hlubokou žilní trombózou.

##### 4.1 Anamnéza

Nejčastějším anamnestickým příznakem je náhle vzniklá nebo náhle zhoršená klidová dušnost (vyskytuje se u 85-95% pacientů). Méně časté jsou bolesti na hrudi. Ty mohou připomínat bolest na hrudi při akutním infarktu myokardu nebo mají charakter pleurální. Oba typy bolestí na hrudi se nevyskytují častěji než u 50% nemocných. Kašel se vyskytuje asi u jedné pětiny nemocných, synkopa u 14%, hemoptýza u 7%.(7). Trias dušnost + bolest na hrudi + hemoptýza se vyskytuje u 5-7% nemocných (hemoptýza se vyskytuje především u nemocných s plicním infarktem).

*Daleko nejčastějším symptomem je tedy náhle vzniklá nebo náhle zhoršená dušnost. Symptom je pochopitelně nespecifický.*

Důležité je rozpoznání žilní trombózy, neboť indikuje zahájení léčby i při chybění známek plicní embolie. Pro diagnostiku žilní trombózy je důležitá duplexní sonografie.

##### 4.2 Klinický obraz a průběh

Je účelné rozeznávat následující formy plicní embolie:

- akutní masivní plicní embolii,
- akutní submasivní plicní embolii,
- akutní malou plicní embolii,
- subakutní masivní plicní embolii a
- chronickou tromboembolickou plicní hypertenzi.

##### 4.2.1 Akutní masivní plicní embolie

Akutní masivní plicní embolie má závažnou prognózu a mortalita i léčené plicní embolie se pohybuje kolem 20%. Může vést k *náhlé smrti* při náhlé masivní obstrukci plicního

cévního řečiště (nastává u cca 10% plicních embolií). Akutní masivní plicní embolie se vyznačuje **hemodynamickou nestabilitou** (8,9). Může být provázena *synkopou, hypotenzí a může vést k rozvoji kardiogenního šoku*.

Akutní masivní plicní embolie může způsobit *akutní cor pulmonale*, vyznačující se přítomností známek akutního selhání pravé srdeční komory, mezi něž patří vznik akutní dilatace pravé srdeční komory, tachykardie, přítomnost cvalového rytmu, systolický šelest z trikuspidální insuficience a zvýšený žilní tlak (náplň krčních žil v poloze polosedě je zvýšená) a někdy je pozitivní i hepatjugulární reflux.

Za hypotenzi považujeme systolický tlak 90 mm Hg a nižší nebo náhlý pokles systolického tlaku o 30-40 mm Hg a větší u hypertoniků. Samotná tachykardie a tachypnoe (24 dechů/min. a více) bez hypotenze nejsou známkami nestability krevního oběhu.

#### 4.2.2 Akutní submasivní plicní embolie

Klinický průběh je charakterizován hemodynamickou stabilitou, přítomná je jen tachykardie a tachypnoe, avšak při echokardiografickém vyšetření jsou přítomny známky dysfunkce pravé komory. Tito nemocní vykazují zhruba 2x vyšší mortalitu nežli stabilizovaní nemocní bez dysfunkce pravé komory (studie ICOPER)(7).

#### 4.2.3 Akutní malá plicní embolie

Akutní malá plicní embolie se projeví jen tachypnoí (24 dechů/min. a více) a tachykardií (tepová frekvence 100/min a vyšší), ještě menší plicní embolie může být němá nebo se projeví jen malým zvýšením teploty.

Plicní embolie může být i němá. Studie Meignana a spol. 2000 (10) zahrnující 622 nemocných s proximální hlubokou žilní trombózou ukázala přítomnost němých plicních embolií diagnostikovaných rutinně prováděných plicním perfúzním scanem u 40-50%. Není však zatím jasné, zda máme systematicky pátrat po němé plicní embolii u všech nemocných s hlubokou žilní trombózou.

#### 4.2.4 Plicní infarkt

K plicnímu infarktu dochází častěji při obstrukci menších větví plicnice (např. segmentálních větví) a mezi predispoziční faktory patří plicní kongesce. Vyskytuje se tedy častěji u kardiaků s chronickým srdečním selháním komplikovaným plicní embolií. V klinickém obraze je charakteristická pleurální bolest a hemoptýza, dále se vyskytuje kašel, horečka, známky konsolidace plic a někdy i pleurální třecí šelest.

Na RTG snímku plic nalézáme periferní infiltrát, postihující často kostofrenický úhel s elevací bránice a pleurálním výpotkem na postižené straně. Trojúhelníkový tvar infiltrátu se však nevyskytuje často a je známo, že plicní infiltrát se někdy mylně považuje za bronchopneumonii. Tato diagnostická záměna může mít vážné důsledky.

#### 4.2.5 Chronická tromboembolická plicní hypertenze

Chronická tromboembolická plicní hypertenze je definována středním tlakem v plicnici větším než 25 mm Hg za předpokladu normálního tlaku v zaklínění a angiografických známek onemocnění (11).

Klinicky se projevuje progredující námahovou dušností, synkopami a v pokročilém stavu vede k pravostrannému srdečnímu selhání. Při fyzikálním vyšetření lze zjistit známky hypertrofie pravé komory (pulsace v prekordiu nebo v epigastriu), akcentací 2. ozvy nad plicnicí. Musíme na ni myslet u všech nemocných se známkami plicní hypertenze v EKG nebo lépe při echokardiografickém vyšetření nevysvětlitelných jiným způsobem.(12)

#### 4.2.6 Klinická stratifikace rizika akutní plicní embolie

Krátkodobá prognóza akutní plicní embolie závisí na a) rozsahu tromboembolické obstrukce plicního cévního řečiště, b) stavu kardiopulmonálního systému před vznikem akutní plicní embolie.

Studie ICOPER byla vlastně registrem akutní plicní embolie (7). Zahrnula 2 110 nemocných, u nichž byla diagnóza potvrzena autopsií, nebo plicním scanem vykazujícím vysokou pravděpodobnost plicní embolie, plicní angiografií nebo duplexní sonografií v kombinaci s klinickým podezřením. 3měsíční mortalita tohoto rozsáhlého souboru činila 17,4%. Mortalita nemocných, kteří byli hemodynamicky nestabilní v době příjmu byla vysoká - činila ve studii ICOPER (7) dokonce 58,3%..

Hospitalizační mortalitu akutní plicní embolie ukazuje **tabulka 2.**

**Tabulka 2 Mortalita akutní plicní embolie**

Klinický charakter akutní plicní embolie	Hospitalizační mortalita
Hemodynamicky stabilní	4 – 5 %
Nízký TK	7 %
Kardiogenní šok	24,5 %
Nutnost resuscitace	64,8 %

#### *Stratifikace rizika normotenzní akutní plicní embolie*

Skupina normotenzních nemocných s akutní plicní embolií je heterogenní – ne všichni nemocní mají dobrou prognózu. Proto je důležité hledání dalších možností stratifikace prognózy těchto nemocných.

#### 4.2.7 Subakutní masivní plicní embolie

Subakutní plicní embolie je vyvolána četnými menšími emboliemi. Plicní cévní obstrukce vzniká pomaleji, během 1-2 týdnů. Hlavním symptomem je pomalu narůstající námahová dušnost a snižování tělesné výkonnosti. Při každé progresivní námahové dušnosti vznikající během 1-2 týdnů je třeba na možnost subakutní plicní embolie myslet.

Vznikne-li akutní plicní embolie náhle bez přítomnosti anamnestických predispozičních faktorů je nutné vždy pátrat po poruchách hemostázy. Plicní embolie nebo žilní trombóza vzniklá „z čistého nebe“ bez poruch hemostázy nutí též myslet na možnost skryté probíhajícího maligního onemocnění.

Důležité je rozpoznání žilní trombózy, neboť indikuje zahájení léčby i při chybění známek plicní embolie. Pro diagnostiku žilní trombózy je důležitá duplexní sonografie.

#### 4.2.8 Stanovení klinické pravděpodobnosti (zjednodušený model podle Wellse a spol. 2000 (13))

Zjednodušený klinický model pravděpodobnosti plicní embolie podle Wellse a spol. (13) ukazuje **tabulka 3.**

**Tabulka 3 Zjednodušený klinický model pravděpodobnosti plicní embolie podle Wellse a spol. 2000 (13)**

Klinické známky/symptomy hluboké žilní trombózy (minimálně otok d.k. a bolestivost hlubokých žil při palpaci)	3,0
Jiná diagnóza nežli plicní embolie méně pravděpodobná	3,0
Tachykardie větší než 100/min.	1,5



Imobilizace <b>na dobu &gt; 3 dny</b> nebo operace v posledních 4 týdnech	1,5
Anamnéza předchozí plicní embolie nebo hluboké žilní trombózy	1,5
Hemoptýza	1,0
Maligní onemocnění (vyžadující léčbu, léčené v posledních 6 měsících nebo paliativní léčba)	1,0

Wells a spol. 2000 (13) ověřovali tento model klinické pravděpodobnosti u 1239 pacientů a vymezili skupiny s nízkou, střední a vysokou klinickou pravděpodobností plicní embolie. **Tabulka 4** pak ukazuje výskyt plicní embolie podle klinické pravděpodobnosti plicní embolie.

#### Tabulka 4 Pravděpodobnost plicní embolie podle skóre klinického modelu pravděpodobnosti (Wells a spol. 2000)(13)

Pravděpodobnost plicní embolie	Výskyt plicní embolie
Nízká - skóre - <2,0	3,4%
Střední - skóre - 2,0-6,0	20,4
Vysoká - skóre > 6,0	63%

**Tento algoritmus lze používat ve zjednodušené formě. Plicní embolii hodnotíme jako nepravděpodobnou, pokud dosáhneme tímto skóre jen 4 a méně bodů a pravděpodobnou, pokud skóre čítá >4 body. (13,14).**

**Pokud je klinická pravděpodobnost plicní embolie vysoká, stanovení D dimerů neprovádíme.**

**Pokud je však klinická pravděpodobnost plicní embolie nízká nebo střední stanovujeme D dimery. Pokud jsou negativní, diagnóza žilní tromboembolie je vyloučena. Pokud jsou pozitivní, pokračujeme v dalších testech.**

#### 4.2.9 Stanovení klinické pravděpodobnosti podle Wickiho a spol. 2001 (15)

Tento algoritmus vychází z anamnézy, fyzikálního vyšetření, RTG snímku hrudníku a analýzy krevních plynů (**tabulka 5**).

#### Tabulka 5 Klinická pravděpodobnost plicní embolie podle Wickiho a spol. 2001 (15)

Parametr	Body
Věk 60-79 let	+ 1
Věk ≥ 80 let	+ 2
Plicní embolie nebo hluboká žilní trombóza v anamnéze	+ 2
Nedávná operace	+ 3
Tepová frekvence > 100/min.	+ 1
Krevní plyny	
PaCO <sub>2</sub> < 4,8 kPa	+ 2
PaCO <sub>2</sub> 4,8 - 5,19 kPa	+ 1
PaO <sub>2</sub> < 6,5 kPa	+ 4
PaO <sub>2</sub> 6,5 - 7,99 kPa	+ 3

PaO <sub>2</sub> 8,0 - 9,49 kPa	+ 2
PaO <sub>2</sub> 9,5 - 10,99 kPa	+ 1
RTG hrudníku	
Destičkové atelektáza	+ 1
Elevace bránice	+ 1

Propočet (skóre) podle Wickiho vychází z praxe jednotek intenzivní péče, kde se krevní plyny rutinně stanovují u různých chorobných stavů. Další **tabulka 6** pak znázorňuje propočet skóre klinické pravděpodobnosti podle Wickiho a spol. 2001 (15).

**Tabulka 6 Propočet skóre klinické pravděpodobnosti podle Wickiho a spol. 2001 (15)**

Diagnóza	Počet bodů	Výskyt APE
Malá pravděpodobnost	0 – 4	10,3%
Intermediární pravděpodobnost	5 – 8	38%
Vysoká pravděpodobnost	9 - 16	81%

Analýza se opírá o rozbor 986 postupně přijatých nemocných na jednotku intenzivní péče, z nichž 296 mělo plicní embolii (15). Určitým nedostatkem propočtu skóre podle Wickiho a spol. je jednak to, že vychází ze sledování ambulantních nemocných, jednak to, že vyšetření krevních plynů není všude okamžitě dostupné a snad se mu i přisuzuje příliš velká role. Jeho hlavní výhodou je plná standardizace.

## 5. Pomocné laboratorní metody

### 5.1 EKG

Významnější plicní embolie vede ke vzniku obrazu S<sub>1</sub> Q<sub>3</sub> typ s negativní vlnou T<sub>3</sub> ve standardních svodech. S kmit má být hlubší než 1,5 mm nebo poměr R/S menší než 1 v I. standardním svodu. Často vznikají negativní vlny T ve svodech V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub> nebo blok pravého raménka Tawarova. U některých nemocných dochází jen k posunu elektrické osy doprava a k obrazu P<sub>2,3</sub> pulmonale (**tabulka 7**).

EKG známky akutní plicní embolie lze očekávat převážně u nemocných se středním tlakem v plicnici vyšším 25 mm Hg, pokud nebyla EKG křivka změněna předchozí patologií (např. blokem levého raménka Tawarova).

### Tabulka 7 EKG známky akutní plicní embolie

negativní T ve V<sub>1-3</sub>

S<sub>I</sub>Q<sub>III</sub> negativní T<sub>III</sub>

Blok pravého raménka Tawarova

P<sub>2,3</sub> pulmonale

Qr ve V<sub>1</sub> a elevace ST ve V<sub>1</sub> ≥1 mV (16)

S<sub>I</sub>S<sub>II</sub>S<sub>III</sub>

rotace ve směru ručiček - S do V<sub>6</sub>

Známky hypertrofie pravé komory na EKG nepatří k obrazu akutní plicní embolie; jsou-li přítomny, svědčí to pro chronickou plicní hypertenzi (důsledkem např. opětované plicní embolizace, přidružené plicní nebo srdeční nemoci.)

### 5.2 RTG hrudníku

RTG snímek hrudníku má důležitou úlohu při vyloučení jiné možné patologie.

Pro diagnostiku plicní embolie však vykazuje špatnou senzitivitu a specificitu. Normální nález nevylučuje plicní embolii. Ve studii PIOPED mělo 12% pacientů s akutní plicní embolií normální RTG hrudníku (17).

RTG známky akutní plicní embolie zahrnují: atelektázu, elevaci bránice na postižené straně, oligémii, zvětšený hilus, prominenci plícnice. Nejčastěji lze nalézt na RTG snímcích hrudníku provedených vestoje nebo vsedě oligémii v určité oblasti plic (její výskyt dosahuje podle našich zkušeností až 46%).

Nález kardiomegalie nebo prominence plícnice představují nejlepší RTG známky plicní hypertenze u těchto nemocných.

S plicním infarktem se setkáváme méně často - vyskytuje se totiž jen u 10-20% nemocných s akutní plicní embolií.

### 5.3 D-dimery

D-dimery jsou konečným výsledkem působení plazminu na fibrin. Plazmin jako proteolytický enzym štěpí nejen fibrin a fibrinogen, ale i faktor V, faktor VIII a protrombin. Štěpné produkty vzniklé štěpením fibrinogenu jsou fibrinogen degradační produkty (FDP) zatímco degradační definitivního, zpevněného fibrinu plazminem vznikají D-dimery.

Stanovení D dimerů v klinické praxi je užitečné k vyloučení diagnózy plicní embolie či žilní trombozy při ambulantním vyšetření, protože výsledek D dimerů má vysokou negativní predikční hodnotu (18). Pozitivita D dimerů však provází všechny stavy, které jsou synonymem fibrinémie, např. záněty, nekrózy, nádorová onemocnění, infekce a podobně, což je důvodem jejich nízké specificity. Z těchto důvodů je diagnostická hodnota D-dimerů u hospitalizovaných nemocných velmi problematická.

Stanovení D dimerů se provádí jednak ELISA a LIA metodami, dále aglutinací z plné krve a latex fixačními metodami. ELISA metody mají velmi dobrou senzitivitu a průměrnou specificitu. Aglutinační testy z plné krve a latexové testy mají senzitivitu kolem 85%, která neumožňuje jejich použití k vyloučení plicní embolie nebo žilní trombozy. Naopak rychlé ELISA testy ke stanovení D dimerů jsou užitečné pro vyloučení plicní embolie a žilní trombozy u nemocných, kteří mají příznaky připomínající tuto diagnózu (19)..

Porovnání stanovení plasmatických D-dimerů rychlou ELISA metodou (rapid ELISA Assay) s přítomností plicní embolie diagnostikované výhradně plicní angiografií u 342 pacientů uveřejnili Sijens a spol. 2000 (20). Z těchto 342 nemocných vyšetřených plicní angiografií mělo plicní embolii 78 nemocných. **Tabulka 8** ukazuje výsledky této studie.

**Tabulka 8 Přesnost plasmatického stanovení D-dimerů pro detekci segmentální a subsegmentální plicní embolie (hraniční hodnota 500 ng/ml) (20)**

	<b>segmentální PE (n=49)</b>	<b>subsegmentální PE (n=29)</b>
<b>Senzitivita</b>	<b>98,0 %</b>	<b>75,9 %</b>
Specificita	45,1 %	45,1 %
pozitivní predikční hodnota	24,9 %	13,1 %
<b>negativní predikční hodnota</b>	<b>99,2%</b>	<b>94,4%</b>

Z tabulky 8 vyplývá uspokojivá negativní predikční hodnota pro segmentální plicní emboly, ale neuspokojivá pro subsegmentální plicní embolie. Nicméně autoři vyšetřovali pacienty již v průběhu nasazené léčby heparinem. Léčba heparinem vede k poklesu hodnoty D-dimerů o 40% během 24 hodin a o 50% během 48 hodin. Korekce na tuto chybu

uspořádání studie by vedlo k tomu, že u 3 z 8 falešně negativních nálezů by hladina D-dimerů překročila 500 µg/ml.

Pak by takto korigovaná senzitivita pro subsegmentální plicní embolie činila 94 % a negativní prediktivní hodnota 96 %. I to je však méně nežli v dřívějších studiích udávajících 98%-100% negativní predikční hodnotu.

Ve studii Dunna a spol. 2002 (21) mělo plicní embolii jen 2 nemocní z 547 nemocných s negativní hodnotou D-dimerů stanovenou ELISA metodou. Senzitivita D-dimerů stanovených ELISA metodou (VIDAS D-dimer assay, bioMérieux, Marcy l'Etoile, Francie) pro diagnostiku plicní embolie činila 96,4% a negativní predikční hodnota 99,6%. Přesto 24% nemocných s normální hodnotou D-dimerů vyžadovalo další zobrazovací metody pro plicní embolii. Akutní plicní embolii mělo v této studii 55 nemocných, z nichž 53 mělo zvýšené hodnoty D-dimerů. U 2 nemocných s plicní embolií s negativní hodnotou D-dimerů se jednalo v prvním případě o 75letou ženu hospitalizovanou pro exacerbaci chronické obstrukční nemoci plicí: Druhého dne byl proveden CT scan, který odhalil plicní embolii. Ve druhém případě se jednalo o 26letou ženu s anamnézou opětované plicní embolizace, která neadherovala k antikoagulační léčbě předepsané před hospitalizací. Její počáteční hodnota D-dimerů činila 376 µg/ml a poté byla propuštěna domů. Během 24 hodin byla znovu přijata na JIP a opakovaná hodnota D-dimerů byla větší než 1 000 ng/ml a hrudní CT diagnostikovalo plicní embolii.(21).

Diskutuje se také o tzv. hraniční hodnotě D dimerů, která by jednoznačně vyloučila žilní trombózu a/nebo plicní embolii. Hodnoty 500 µg/ml jsou problematické; za bezpečnou hraniční hodnotu se považuje hodnoty 300 µg/ml a nižší. Při použití citlivých metod jako jsou rychlé ELISA testy a LIA testy je možné s vysokou senzitivitou vyloučit plicní embolii při hodnotách D dimerů pod 300 µg/ml.

U nás se pro stanovení D dimerů při rychlé diagnostice a vyloučení plicní embolie používá bohužel často latexový test a aglutinační testy z plné krve, které mají problematickou senzitivitu, protože propouštějí až 15% nemocných s možnou plicní embolií ! **Tyto testy jsou doporučeními Evropské kardiologické společnosti z roku 2000 (1) považovány za nevhodné !!** Podmínky pro rychlou diagnostiku pomocí ELISA testu zatím u nás nebyly vytvořeny.

Pro rychlé stanovení D dimerů se senzitivitou odpovídající ELISA testům je možné použít isoturbidimetrických metod (LIA testy). Princip metody spočívá v měření paprsku monochromatického světla, které prochází prostředím, ve kterém jsou latexové částice s navázanou protilátkou proti antigenní determinantě D dimerů. V přítomnosti D dimerů dochází k navázání antigenu na protilátku a vytvořené shluky jsou větší než je vlnová délka monochromatického světla a dochází ke změnám absorpce světla. Zesílení absorpce je úměrné koncentraci D dimerů ve vzorku. Cena testu je asi 120 Kč za vyšetření.

**Stanovení D-dimerů má tedy hlavní význam při vyšetřování ambulantních hemodynamicky stabilních nemocných (viz strana). U hospitalizovaných nemocných je jeho význam menší, protože značná nemocných má pozitivní test z jiných důvodů (záněty, traumata, stavy po operaci a j.). Specificita D-dimerů je také nízká u pacientů velmi starých (starších 80 let)(22). Proto v tomto věku nemá stanovení D-dimerů diagnostickou výtěžnost. Stanovení D-dimerů má také omezenou hodnotu u nemocných s maligními onemocněními.**

Pokud je klinické podezření na plicní embolii vysoké, musí být i přes normální hodnoty D-dimerů plicní embolie vždy vyloučena (může totiž se jednat o analytickou nebo i preanalytickou chybu (odběr krve, zpracování vzorku, metodika testu jak již uvedeno).

### **Poměr D-dimerů k fibrinogenu**

Pacienti s akutní plicní embolií mají významně nižší hodnoty fibrinogenu. Podle Kuchera a spol. 2001 (23) poměr D-dimerů k fibrinogenu umožňuje predikci přítomnosti plicní embolie se senzitivitou 92% a specificitou 83%. Hraniční hodnota činí podle těchto autorů 310; při použití vyšší hraniční hodnoty vyšší než 1030 poskytuje 100%ní specificitu a 46%ní senzitivitu. Bude nutné získat více dat a zejména porovnat predikční hodnotu tohoto poměru s jinými diagnostickými metodami.

### **Význam negativních D-dimerů a negativního Dopplerovského vyšetření**

Kombinace negativního Dopplerovského vyšetření žil dolních končetin a negativních D-dimerů vylučuje nutnost použití zobrazovacích metod při podezření na žilní trombozu. U těchto nemocných nemusíme nasazovat antikoagulační léčbu za předpokladu, že klinické podezření není velké a ventilačně perfúzní scan nevykazuje vysokou pravděpodobnost plicní embolie.

### **Prognostický význam D dimerů**

Vysoká hladina D dimerů po skončené antikoagulační léčbě předpovídá recidivy žilních tromboembolií. U hodnot D dimerů 278  $\mu\text{g/ml}$  a více představuje významný rizikový faktor. D dimery jsou zvýšené u recidivy hluboké žilní trombozy a je zajímavé, že tato zvýšená hodnota nekoresponduje s recidivami žilních tromboembolií provázejících nádorové stavy (24). Vysoká hladina D dimerů v průběhu plicní embolie je prognosticky nepříznivým faktorem a je sledována zvýšeným počtem úmrtí (25). Vzestup D Dimerů je rizikem budoucí tromboembolie (25).

Opětované stanovení D-dimerů má také význam při rozhodování o ukončení nebo naopak pokračování antikoagulační léčby

## **5.4 Krevní plyny**

Typický nález představují hypoxémie, hypokapnie vedoucí ev. k respirační alkalóze a zvýšený alveolo-arteriální kyslíkový gradient (vyšší než 2,67 kPa). Nález však není pro plicní embolii specifický (bývá také u intersticiálních onemocnění plic) a také není dostatečně senzitivní. Chybění změn krevních plynů nevylučuje diagnózu akutní plicní embolie. Závažnější plicní embolie bývá provázena hypoxémií (parciální tlak kyslíku  $<9,3$  kPa) při dýchání vzduchu nebo  $<10,7$  kPa při inhalaci kyslíku v množství alespoň 2l/min. Menší plicní embolie nebývají provázeny výraznými změnami krevních plynů.

Asi polovina nemocných s akutní plicní embolií vykazuje podle některých studií  $\text{PaO}_2 < 8,8$  kPa a  $\text{PaCO}_2 < 4,5$  kPa. Cennější je však alveolo-arteriální gradient kyslíku, který se však bohužel málo používá. Jen minimum nemocných s prokázanou plicní embolií nemá alveolo-arteriální gradient větší než 2,67 kPa. Zvýšený alveolo-arteriální gradient se však může vyskytovat i u některých plicních onemocnění.

## **5.5 Echokardiografie**

Pavel Franc

### **5.5.1 Echokardiografie v diagnostice akutní plicní embolie**

Echokardiografie má své místo v diagnostickém algoritmu plicní embolie (PE). Podle doporučení Evropské kardiologické společnosti (1) typický obraz akutní plicní embolie je dán kombinací dilatace pravé komory, hypokinezy volné stěny, zvýšení poměru enddiastolického rozměru PK/LK. Dalšími známkami jsou abnormální pohyb septa-oploštění až jeho vyklenování do levé komory, dilatace pravé síně, dilatace proximálních partií plicních žil, dilatace dolní duté žíly s omezením jejího kolabování v závislosti na respiraci

Při nálezu známek plicní hypertenze, dilatace a dysfunkce pravé komory nevysvětlitelné jiným onemocněním nebo při průkazu embolů v pravostranných srdečních oddílech výrazně stoupá pravděpodobnost přítomnosti tohoto onemocnění, kterou dále zvyšuje ultrazvukový průkaz hluboké žilní trombózy. Přímé zobrazení embolu v plicním řečišti není při transtorakálním přístupem většinou možné. Někdy lze embolus zobrazit při transezofageálním (TEE) vyšetření. Vždy jde o centrální formy plicní embolie, lokalizované ve kmeni plicnice a/nebo v její pravé větvi. Senzitivita TEE je v diagnostice plicní embolie až 80% (26). Specificita se blíží 100%. Transezofageální ultrazvukové vyšetření je cenné zejména u nemocných v kritickém stavu v rámci diferenciální diagnostiky.

Echokardiografie má u neselektovaných nemocných vyšetřovaných pro podezření na plicní embolii senzitivitu 67% a specificitu 94% (27). U nemocných s plicní embolií přijatých na jednotku intenzivní péče jsou echokardiografické známky plicní hypertenze přítomny až v 84% (28). Současný nález známek plicní hypertenze (maximální rychlost trikuspidálního regurgitačního toku  $> 2.5$  m/s) a dilatace PK (poměr velikosti pravé a levé komory  $> 0,5$ ) má v diagnostice plicní embolie senzitivitu až 93%, specificitu 81% a negativní prediktivní hodnotu 94% (29). Dalším echokardiografickým nálezem u nemocných s plicní embolií je dilatace pravé komory definované jako enddiastolický rozměr PK nad 30 mm měřeno z parasternální projekce na dlouhou osu nebo jako poměr enddiastolických rozměrů pravé a levé komory nad 0,5. Dilataci pravé komory můžeme také definovat jako poměr enddiastolických ploch levé a pravé komory nad 0,6 při měření z apikální čtyřdutinové projekce (30).

Současný nález dilatace pravé komory a poruchy kinetiky její volné stěny označujeme jako její dysfunkci, neboli akutní cor pulmonale. Vyskytuje se u 30-40% hemodynamicky stabilních nemocných s plicní embolií (31,32) a dále u nemocných s oběhovou nestabilitou. Posouzení kinetiky volné stěny pravé komory je však zatíženo značnou mírou subjektivního hodnocení vyšetřujícího. Řada autorů proto definuje dysfunkci pravé komory pouze jako její dilataci. Bohužel není jednotně stanovená definice dysfunkce pravé komory. V každodenní praxi je zřejmě nejpřínosnější usuzovat na dysfunkci pravé komory při nálezu její dilatace (kritéria jsou popsána výše). U nemocných s podezřením na akutní plicní embolii je vždy nutné aktivně pátrat po všech výše uvedených známkách plicní hypertenze, dilatace a dysfunkce pravé komory.

*Je však potřeba zdůraznit, že normální echokardiogram však plicní embolii zcela nevylučuje, protože až 20% pacientů s akutní plicní embolií má normální nález na echokardiografii.*

### **5.5.2 Echokardiografie v diferenciální diagnostice dušnosti a oběhové nestability**

Echokardiografie je cenná v odlišení jiných příčin hemodynamické nestability, dušnosti, bolestí na hrudi nebo zvýšení hodnot biomarkerů. Snadno rozpozná systolickou dysfunkci levé komory srdeční při ICHS nebo dilatační kardiomyopatii, myokarditidě či chlopenní vadě, která způsobí dušnost a plicní hypertenzi. Dále odliší například perikardiální tamponádu nebo aortální direkci jako příčinu arteriální hypotenze.

### **5.5.3 Echokardiografie v posouzení závažnosti a krátkodobé prognózy nemocného s akutní plicní embolií.**

Osud nemocného s plicní embolií závisí nejen na velikosti embolu a míře obstrukce plicní cirkulace, ale také na tom, zda akutní systolická zátěž pravé komory je natolik významná, že způsobí její dysfunkci. Řada prací prokazuje souvislost mezi dysfunkcí pravé komory (projevující se echokardiograficky a/nebo uvolněním srdečních biomarkerů) a vyšší hospitalizační mortalitou, vyšším rizikem vzniku závažných komplikací a vyšším rizikem recidiv plicní embolie během hospitalizace (31,33). Dysfunkce pravé komory je i u hemodynamicky stabilních nemocných spojena s až 2x vyšší hospitalizační mortalitou než

nemocný bez dysfunkce pravé komory (7,34). Riziko úmrtí v prvních 30 dnech dále ještě stoupá při současném průkazu dysfunkce pravé komory a elevací troponinu I (35). Rovněž výskyt závažných komplikací v průběhu hospitalizace je u nemocných s dysfunkcí pravé komory vyšší. Negativní předpovědní hodnota chybění nálezu dysfunkce pravé komory u stabilních nemocných s akutní plicní embolií v predikci úmrtí je vysoká, pohybuje se okolo 100%. Pozitivní předpovědní hodnota je však přes její velký diagnostický význam jen 12% (31,32).

Ukazatelem horší prognózy je při ultrazvukovém vyšetření nemocných s plicní embolií i řada vedlejších nálezů. Průchozí foramen ovale (PFO) zhoršuje při pravo-levém zkratu hypoxii a je cestou, kudy může žilní trombus proniknout do systémové arteriální cirkulace (paradoxní embolie). Nemocní s PFO a plicní embolií mají vyšší riziko úmrtí (33% versus 14%) (36) a vyšší incidenci ischemické cévní mozkové příhody (13% versus 2%) a periferní arteriální embolizace (15% versus 0%) (37). Tromby v pravé komoře nebo pravé síni jsou přítomny až u 4% nemocných s plicní embolií, ale při vyšetření do 24 hodin až u 18% (38). Echokardiografický nález trombů v pravém srdci je natolik klinicky závažný, že vždy nutí ke zvážení vhodnosti léčby trombolýzou (39). Při kontraindikaci trombolýzy zejména při přítomnosti průchozího foramen ovale z rizikem vzniku paradoxní embolizace je ke zvážení chirurgická embolektomie.

#### **5.5.4 Echokardiografie před propuštěním nemocného do domácího ošetření, dlouhodobá prognóza nemocných**

Prognózu nemocného během hospitalizace určuje především jeho hemodynamický stav a funkce pravé komory. Dlouhodobá prognóza po propuštění z nemocnice je ovlivňována vyvolávající příčinou plicní embolie, ale také možným rozvojem chronické tromboembolické plicní hypertenze, která se po přestálé plicní embolii vyskytuje až u 3,8% nemocných po 2 letech sledování. Riziko rozvoje chronické tromboembolické plicní hypertenze se zvyšuje zejména u nemocných po opakovaných plicních emboliích, mladších nemocných, dále v přítomnosti větších defektů perfuze nebo při idiopatické plicní embolii (40). V Ribeirově práci (41) byly hodnoceny změny funkce pravé komory a plicní hypertenze v průběhu onemocnění s jednoročním odstupem a mortalita nemocných po 5 letech. U většiny nemocných (90%) se funkce pravé komory zlepšila a plicní hypertenze poklesla do 38 dnů od stanovení diagnózy. Nemocní s echokardiograficky stanovenou hodnotou systolického tlaku v plicnici >50 mm Hg při přijetí měli častěji perzistující plicní hypertenzi i po 1 roce (41). Nemocní se systolickým tlakem v plicnici > 50 mm Hg při přijetí a nemocní s přetrvávající dysfunkcí pravé komory před propuštěním z hospitalizace jsou ohroženi perzistencí plicní hypertenze a možností rozvoje chronické tromboembolické plicní hypertenze s nutností zavedení adekvátní farmakologické terapie a provedení případné endarterektomie plicnice.

Závěrem lze říci, že echokardiografie u nemocného s plicní embolií je přínosná jako součást diagnostických algoritmů. Průkaz dysfunkce pravé komory srdeční, zejména u nemocných se zvýšenou hladinou biomarkerů identifikuje rizikovou skupinu nemocných s plicní embolií, kteří potřebují intenzivní léčebný přístup. Cenný je i přínos echokardiografie v diferenciální diagnostice jiných příčin dušnosti nebo oběhové nestability. Echokardiografie má být tedy provedena u všech nemocných s podezřením na akutní plicní embolii, ale i s prokázanou akutní plicní embolií do 24 hodin po přijetí k hospitalizaci.

U všech nemocných s plicní embolií je nutno před ukončením hospitalizace zopakovat echokardiografické vyšetření (42,43). Při přetrvávající plicní hypertenzi a/nebo dysfunkci pravé komory je zvýšeno riziko rozvoje chronické tromboembolické plicní hypertenze. Tyto nemocné má pravidelně sledovat kardiolog a při přetrvávání známkem plicní hypertenze a/nebo

projevech selhávání pravé komory doporučit nemocného k vyšetření v centru pro léčbu plicní hypertenze..

## 5.6 Srdeční biomarkery

### 5.6.1 Troponiny

Zvýšení srdečních troponinů nenalzáme pouze u akutních koronárních syndromů, ale mohou být zvýšeny i při akutní plicní embolii. U akutní plicní embolie pomáhá zvýšení srdečních troponinů stratifikaci hemodynamicky stabilních normotenzních nemocných. Zvýšení cTnT se jeví jako diskriminující faktor rozlišující nemocné s vysokou a s nízkou mortalitou (44-45). Hodnota troponinu T  $\geq 0,09$  ng/ml se jeví jako hraniční hodnota pro hospitalizační mortalitu (45,46). Negativní predikční hodnota činí 0,99, pozitivní predikční hodnota 0,34. Obdobný význam má i zvýšení troponinů I (47). U troponinů I není však v současné době možné vymezit hraniční hodnoty, jelikož se používají různé metodiky jejich stanovení.

Zvýšení troponinu T může být jediným parametrem ukazujícím na nepříznivý hospitalizační průběh u normotenzních nemocných. (45) .

Zvýšení troponinů lze však někdy zjistit i u nemocných s nekomplikovaným průběhem. Proto pozitivní prediktivní hodnota troponinu I a T pro komplikovaný průběh akutní plicní embolie je relativně nízká a činí 34% a 42% resp. (47).

Negativní prediktivní hodnoty se pohybují mezi 97-99% (46-48). Proto pacient s normálními hodnotami troponinů vykazuje výrazně nízké riziko úmrtí nebo hospitalizačních komplikací (49-51) .

Zvýšení troponinů T i pozitivně koreluje s EKG známkami přetížení pravé komory, i s dysfunkcí pravé komory na echokardiografii (45). Zvýšení srdečních troponinů představuje marker postižení pravé komory a závažnosti akutní plicní embolie i u nemocných bez ICHS.

Příčina zvýšení troponinů u akutní plicní embolie není zcela jasná (50,51). U většiny pacientů trvá zvýšení jen po dobu kratší než 2-3 dny, zatímco u pacientů s malým non-STEMI infarktem myokardu zůstávají troponiny zvýšené většinou po 10 dnů. Na vzniku zvýšených troponinů se může uplatnit současně přítomná ICHS, systémová hypotenze, zvýšený tlak v pravé komoře zvyšující spotřebu kyslíku v myokardu pravé komory, hypoxémie a pokles minutového výdeje srdečního.

Troponiny je třeba stanovit při přijetí hemodynamicky stabilního nemocného a znovu za 6-7 hodin, protože jejich maximální hodnoty se objevují až za 6.12 hodin po vzniku akutní plicní embolie (a podobně koronární příhody).

Zvýšení srdečních troponinů spolu s nálezem dysfunkce pravé komory označuje skupinu nemocných s podstatně vyšším rizikem, u nichž je nutné zvážit nasazení trombolytické léčby (50,51)..

Troponiny by se měly stanovit při přijetí nemocného a znovu za 6-7 hodin, protože maximální hodnoty troponinů se objevují za 6-12 hodin po vzniku akutní plicní embolie.

Pokud je možné provést dříve echokardiografické vyšetření u hemodynamicky stabilizovaného nemocného, které ukáže dysfunkci pravé komory, pak nález zvýšených troponinů zvyšuje dále riziko nemocného (50).

Důležitý je základní rozbor klinické situace. Pro řadu lékařů znamená nález zvýšených troponinů pouze diagnózu akutního infarktu myokardu a na možnost plicní embolie většinou nemyslí. Stejně tak lze ale nahlížet na tento problém obráceně. Ve většině nemocnic bude mít patrně nemocný dříve vyšetřený troponin než provedené spirální CT nebo plicní scan. Bude potom asi nutné ověřit, zda zvýšená hladina troponinu je způsobena plicní embolií (průkaz dysfunkce PK, plicní hypertenze atd.) nebo akutní koronární příhodou (změny EKG, zvýšení enzymů, porucha kinetiky levé komory, ale normální kinetika pravé komory bez současné



dysfunkce pravé komory nebo jiných známek plicní embolie). Zde bude jistě výhodné znát výsledek echokardiografie.

### 5.6.2 Natriuretické peptidy: Brain Natriuretic Peptide (BNP) a N-terminal (NT)-proBNP

Zvýšené hodnoty BNP a NT-proBNP provázejí dysfunkci pravé komory u nemocných s akutní plicní embolií (52). Hodnoty BNP významně korelují s enddiastolickým rozměrem pravé komory (53). BNP je významně zvýšen u pacientů s dysfunkcí PK, naproti tomu je normální u pacientů bez dysfunkce pravé komory. (52)

Vysoká hodnota natriuretických peptidů stanovená při přijetí je známkou zvýšeného rizika mortality akutní plicní embolie (53-55). Hraniční hodnoty jsou u BNP hodnoty <50 pg/ml (55). Pacienti s hodnotami BNP nižšími než 50 pg/ml vykazují nízké riziko plicní embolie. Pozitivní predikční hodnota je sice jen 48%, ale negativní predikční hodnota činí 97%

Obdobně i hodnoty NT-proBNP <1000 pg/ml vykazuje vysokou negativní prediktivní hodnotu (95% pro komplikovaný průběh, 100% pro mortalitu).(56).

Hlavní význam stanovení natriuretických peptidů tkví v jejich vysoké negativní prediktivitě. .

Nevýhodou natriuretických peptidů je skutečnost, že příčinou jejich zvýšení může být i celá řada jiných stavů (viz **tabulka 9**)(57), např. dysfunkce levé komory srdeční nebo ledvinné selhání.

**Tabulka 9 Stavovlivující natriuretické peptidy**

Zvyšují BNP	Snižují BNP
Srdeční selhání	Obezita
Vyšší věk	Kardiovaskulární farmaka
Ženské pohlaví	Inhibitory ACE
Plicní choroby	Spironolakton
Hypertenze ve velkém oběhu	Beta-blokátory dlouhodobě používané
Hypertyreóza	Diuretika
Cushingův syndrom	
Léčba glukokortikoidy	
Connův syndrom	
Cirhóza jater s ascitem	
Ledvinné selhání	
Paraneoplastický syndrom	
Subarachnoidální krvácení	
Subarachnoidální krvácení	

Nevýhodou jsou také dosud rozdílné hranice normy udávané v různých studiích.

Stanovení troponinů by se proto se mělo zavést do klinické diagnostiky hemodynamicky stabilních nemocných akutní plicní embolií při přijetí. U nemocných se zvýšením troponinů by se mělo provést echokardiografické vyšetření. Je zřejmé, že echokardiografie provedená u nemocného se známou plicní embolií a zvýšeným troponinem ozřejmí dysfunkci pravé komory a přidá hlavně též další informace důležité z hlediska diferenciální diagnostiky plicní embolie.

Dalším přínosem echokardiografie by mohl být průkaz dysfunkce pravé komory a následně i plicní embolie u nemocného přijatého pro dušnost či bolesti na hrudi s malými nebo nespecifickými či žádnými změnami na EKG, kde se zjistí zvýšené troponiny a je

potřeba odlišit koronární příhodu s minimální myokardiální lezí od plicní embolie, zejména před doporučením nemocného ke koronarografii.

### **Další biomarkery**

Objevují se prvé zkušenosti se srdečním typem proteinů vázaných na kyseliny mastné (H-FABP = heart type fatty acid binding proteins).

Jsou indikátorem poškození myokardu a jejich výhodou by mělo být časnější uvolňování oproti troponinům a natriuretickým peptidům. Je však třeba vyčkat větších zkušeností s touto metodikou.

## **5.7 Diagnóza žilní trombózy**

Karel Roztočil

Klinické známky žilní trombózy na dolních končetinách jsou vesměs nespecifické, závislé na rozsahu a lokalizaci trombotického postižení a mohou být maskovány přítomností jiných, necévních postižení. Podezření na žilní trombózu tak vyžaduje použití objektivních testů, umožňujících průkaz nebo vyloučení onemocnění. Kromě toho je známo, že nemalá část žilních trombóz může probíhat bez příznaků a to zejména ve vyšších věkových kategoriích. Průkaz onemocnění u takovýchto osob patří v diagnostice žilní trombózy k nejméně snadným úkolům (58).

Diagnostika žilní trombózy se v současnosti opírá o postupy obsažené v **tabulce 10**. I když klinická diagnóza žilní trombózy je málo spolehlivá – s přesností okolo 50% (58,59), přesto klinické vyšetření a zhodnocení anamnézy má význam a je důležité pro kategorizaci pacientů z hlediska pravděpodobnosti onemocnění a spolu se stanovením d-dimerů i k indikaci dalších vyšetřovacích metod, sloužících k zobrazení trombozovaných částí žilního řečiště, jako je flebografie (61) a duplexní sonografie (62).

### **Tabulka.10 Diagnostické postupy při suspektní žilní trombóze**

Stanovení pravděpodobnosti onemocnění (anamnéza+klinické vyšetření)

D-dimery

Duplexní sonografie

Flebografie (MR-flebografie, CT-flebografie)

**Kontrastní flebografie** představuje tradiční a základní diagnostickou metodu, se kterou jsou všechny ostatní postupy porovnávány (61). V klinické praxi byla však v současnosti téměř zcela nahrazena duplexní sonografií a je prováděna jen ojediněle v případech, kdy ultrazvukové vyšetření nepřineslo jednoznačný závěr. Vedle vysoké senzitivity, je výhodou flebografie kompletní zobrazení celého žilního řečiště v jedné době a dále schopnost diagnostikovat trombotické postižení v oblasti bérce. Nevýhody spočívají v nákladnosti, invazivitě, nutnosti aplikovat kontrastní látku, která sama o sobě může v určitém procentu případů indukovat žilní trombózu. Metoda kromě toho vyžaduje dodržení určité kvality vyšetření a také zkušenosti s interpretací nálezů, které nemusí být dosaženo na pracovišti provádějícím flebografie jen ojediněle.

Pokrok ve vývoji zobrazovacích technik přinesl v posledních letech do klinického použití **MR-flebografii**, umožňující neinvazivním způsobem a bez aplikace kontrastu velmi kvalitní zobrazení žilního řečiště a to zejména v oblasti pánevních žil. Senzitivita metody je vysoká a blíží se 100% (63) Výhodou metody je i možnost současného odhalení eventuálních struktur v okolí, souvisejících s přítomnou žilní trombózou. Obecnou kontraindikací pro MR vyšetření je přítomnost kovových implantátů. Většímu rozšíření zatím brání především malá dostupnost vyšetření a nákladnost přístrojové techniky. Připadá v úvahu spíše u vybraných pacientů, nejčastěji u osob s kontraindikací aplikace kontrastní látky.

Také **CT-flebografické** vyšetření má podobné výhody jako MR zobrazení, avšak s výjimkou nutnosti aplikace kontrastní látky a RTG záření. Jednou z možností klinického využití je její provedení v návaznosti na CT plicní angiografii. Z klinického hlediska tak může být z jednoho vyšetření získána informace jak o přítomnosti plicní embolizace, tak současně i jejího zdroje. Senzitivita metody je podobně jako u MR flebografie vysoká, nevýhodou je vyšší nákladnost.

**Duplexní sonografie** se v posledních letech stala hlavní diagnostickou metodou pro žilní trombózu. V porovnání s flebografií je její provedení méně nákladné, zcela neinvazivní, opakovatelné podle potřeby sledování pacienta a u některých typů přístrojů i proveditelné na lůžku, bez nutnosti transportu pacienta. Přístrojové vybavení pro její provádění se kromě toho stalo podstatně dostupnější a kvalitnější. Předností metody, v porovnání s předchozími technikami, je kombinace dvourozměrného zobrazení cévních struktur spolu s posouzením krevního toku pomocí barevného dopplerovského mapování a pulsního dopplera (62,64). Kombinace uvedených ultrazvukových technik dala vyšetřovací metodě její název. Přítomnost žilní trombózy se projevuje typickými známkami, týkajícími se jednak anatomie, jednak krevního toku v žilách (**tabulka 11**)

#### Tabulka 11 **Známky žilní trombózy při vyšetření duplexní sonografií**

dvourozměrné zobrazení	nekompresibilita žilní stěny tlakem vyšetřovací sondy viditelný trombus v lumen žíly dilatace žíly
barevné kodování toku krve	intraluminální defekt
pulsní doppler	chybějící spontánní tok chybějící respirační variace chybějící reakce na manévry ovlivňující žilní tok

Senzitivita metody, při použití uvedených kritérií, je v proximálních úsecích vysoká a blíží se referenční metodě (98%)(65)..Nekomprimovatelnost žíly při tlaku vyšetřovací sondou je obecně nejčastěji používanou známkou žilní trombózy. Pro hodnocení nálezů u pacientů s opakovanými žilními trombózami jsou důležitá kritéria, používaná k odhadu stáří viditelných trombotických změn. Jako známky akutnosti jsou považovány: kompletní obturace žíly, vlnající konec trombu, poddajnost při kompresi, homogenita, nízká až žádná echogenita, chybějící kolaterály (66).

V oblasti lýtky je citlivost metody uváděna poněkud nižší – cca 73% (67) a může být příčinou toho, že v klinické praxi u většiny symptomatických pacientů je při ultrazvukovém vyšetření zjišťována trombóza v proximálních úsecích a jen v menším počtu případů na bérce (67). V pitevním materiálu naopak nejčastější lokalizaci žilních trombóz představují žíly na bérce (68).

Odběr krve na stanovení **D-dimerů** se stal v posledních letech součástí diagnostiky žilní trombózy. Problematika tohoto testu a vhodnosti laboratorních metod používaných k jeho stanovení je podrobněji uvedena na jiném místě. Hodnoty D-dimerů jsou při akutní žilní trombóze zvýšeny, ale jejich vysoká hladina sama o sobě není k průkazu onemocnění postačující, z důvodu nízké specificity testu. Ke zvýšení hodnot může docházet v celé řadě klinických situací, jako jsou infekce, záněty, těhotenství, trauma, krvácení, pooperační stavy, maligní onemocnění aj. Hlavní hodnota testu spočívá v jeho negativitě, která umožňuje s vysokou pravděpodobností vyloučit přítomnost akutní žilní trombózy.

Ke standardizaci klinického **posouzení pravděpodobnosti žilní trombózy** byl navržen výpočet skóre na základě deseti bodů, týkajících se jednak anamnézy (rizika žilní trombózy),

jednak klinického stavu (**tabulka 12**)(69). Součet bodů 2 a více, je známkou pravděpodobnosti akutní žilní trombózy, zatímco výsledek nižší než 2 umožňuje považovat tuto diagnózu za nepravděpodobnou. Diagnostický postup, založený na určení pravděpodobnosti nebo nepravděpodobnosti žilní trombózy, byl testován a úspěšně ověřen v řadě klinických studií a stal se součástí doporučených vyšetřovacích algoritmů.

V současné době doporučovaný **algoritmus diagnózy žilní trombózy** (70) zařazuje stanovení klinické pravděpodobnosti onemocnění jako první krok. Pokud je klinicky nepravděpodobný nález provázen negativitou d-dimerů, je možné uzavřít vyšetření jako negativní. Pozitivita D-dimerů je ověřována duplexní sonografií a při chybějících známkách žilní trombózy vyšetření uzavíráno jako negativní, v opačném případě je zahájována antikoagulační léčba.

**Tabulka 12 Klinická kritéria pravděpodobnosti žilní trombózy**

	Skóre
Aktivní karcinom	1
Paralýza, paréza, sádrová fixace	1
Žilní trombóza v anamnéze	1
Operace, ulehnutí delší než 3 dny	1
Bolesti v průběhu žil	1
Otok celé končetiny	1
Otok lýtky (obvod + 3 cm)	1
Vytlačitelný edém v podkoží na symptomatické dolní končetině	1
Podkožní nevarikózní kolaterály	1
Alternativní diagnóza pravděpodobná	-2

Ve druhé skupině pacientů, s klinicky pravděpodobnou žilní trombózou, je podezření na onemocnění konfrontováno u všech pacientů jak s hodnotami d-dimerů, tak s nálezem při duplexní sonografii. V případě negativity obou testů, je možné vyšetření i celkově uzavřít bez průkazu žilní trombózy. Pozitivní nález při duplexní sonografii vede k zahájení antikoagulační léčby. Negativní sonografický nález při vysoké klinické pravděpodobnosti a pozitivitě d-dimerů vyžaduje ověření opakovaným sonografickým vyšetřením (s několikadenním až 1týdenním odstupem), případně provedením flebografie.

## 5.8 Zobrazovací metody

V diagnostice akutní plicní embolie hrají zásadní roli zobrazovací metody.

Patří mezi ně:

1. spirální CT angiografie,
2. ventilačně-perfúzní scan, eventuálně perfúzní scan hodnocený spolu s RTG snímkem hrudníku,
3. klasická plicní angiografie získaná srdeční katetrizací,
4. digitální subtrakční angiografie.

Magnetická resonance se dosud nalézá ve výzkumném stadiu.

### 5.8.1 Spirální CT angiografie

Pavel Eliáš

Spirální CT angiografie (CTA) se stala v posledních letech hlavní zobrazovací metodou akutní plicní embolie. Umožňuje přímé zobrazení plicního cévního řečiště v mnohem kratší době než při klasickém CT. Stejně jako při plicní angiografii je nutné použít kontrastní látku.

Používá se 100-120 ml neionické kontrastní látky (jodová koncentrace 300-350 mg na ml)(71). Technickým vrcholem současnosti jsou multidetektorové spirální CT přístroje, které snímají najednou několik vrstev (až 64). Umožňují tak zkrátit dobu expozice při zadržném dechu na dobu kratší než 10 vteřin u 16detektorových přístrojů (71,72). Již ale 4detektorové přístroje mají stejnou diagnostickou přesnost jako klasická plicní angiografie. Jejich hlavní výhodou však je možnost zobrazení i subsegmentálních plicních artérií (72). Metodika CTA angiografie je podrobněji uvedena na jiném místě (71). Negativní prediktivní hodnota normálního nálezu na CTA dosahuje 98% a je tak shodná s výsledky klasické plicní angiografie (71).

Známkou plicní embolie je intraluminální defekt nebo úplná okluze tepny.. Klínovité parenchymatózní leze (přechodné hemorhagické prosáknutí nebo plicní infarkt) také naznačují akutní plicní embolii. Spirální CTA první generace má určitou nevýhodu v omezeném zobrazení segmentálních a hlavně subsegmentálních plicních tepen. Multicentrická studie Van Strijena a spol. (73) ukázala, že senzitivita jednodetektorového spirálního CT činí jen 69% a specifická 84%. Tito autoři proto nedoporučují k vyloučení žilní tromboembolie pouze jednodetektorovou spirální CTA, vždy má být doplněno vyšetřením žilního systému dolních končetin (buď ultrazvukem nebo CT venografií – CTV).

CTA má větší senzitivitu v diagnostice plicní embolie nežli ventilačně perfúzní scan. CTA může též rozpoznat dilataci pravé komory. Existují již první studie porovnávající CTA s plicní arteriografií (74,75,76).

Významnou výhodou CTA je též možnost zobrazení jiných příčin potíží nemocného, tedy pneumonie, aortální disekce, plicního nádoru, emfyzemu, pleurálního výpotku a dalších postižení pleurální dutiny, plicní tkáně, osrdečníku a srdce, velkých cév a ostatních struktur v mezihrudí..

CTA umožňuje také při jednom vyšetření, tedy v pozdní fázi distribuce kontrastní látky v cévním řečišti, zobrazit dolní dutou žílu, pánevní žíly a žíly dolních končetin.(tzv. nepřímá CT venografie, CTV).

Meta-analýza studií používajících CTA v diagnostice plicní embolie ukázala, že riziko následné žilní tromboembolie po negativním výsledku CTA činilo během 3 měsíců jen 1,4% (95% CI 1,1%-1,8%) a 3měsíční výskyt fatální plicní embolie činil 0,51% (CI 0,33%-0,76%)(77). Tato meta-analýza (77) měla však nedostatek v tom, že pouze v jedné z těchto studií byla CTA vylučovací metodou. Výsledky jsou však obdobné výsledkům po negativní klasické plicní angiografii.

Další meta-analýza (78) vyšetření CTA zahrnuje 15 studií s 3500 pacienty, u nichž bylo k vyloučení diagnózy plicní embolie použito CTA. Přestože se jednalo o studie používající převážně jednořadovou CT, činila negativní prediktivní hodnota 99,1%, což bylo dobře porovnatelné s dříve uveřejněnými daty negativní prediktivní hodnoty plicní angiografie.98,4% (75) a 100% (76) a převyšovalo negativně prediktivní hodnoty u ventilačně–perfúzní scintigrafie s negativním nebo málo pravděpodobným výsledkem (rozmezí 75,9-88%)(77,78).

Van Beek a spol. 2001 (79) provedli rozbor všech prospektivních studií včetně studie PIOPED, ve kterých nebyli pacienti léčeni antikoagulační léčbou po negativním výsledku klasické plicní angiografie. Výskyt žilních tromboembolií během 3 měsíců činil 1,7 % (95% CI 1,7%-2,7%) a 0,3 % (95% CI 0,02%-0,70%) pro fatální plicní embolii.

Rozvoj multidetektorového spirálního CT hrudníku znamená velký pokrok v diagnostice akutní plicní embolie. CTA provedená multidetektorovým přístrojem umožňuje zobrazit i subsegmentální plicní tepny. Výskyt hluboké žilní trombózy u pacientů s negativním nálezem na multidetektorové spirální CT angiografii je velice nízký – podle Perriera a spol. 2005 (80) činí pouze 0,9%. 3měsíční riziko vzniku žilních tromboembolií u pacientů, u nichž byla plicní embolie vyloučena multidetektorovým CTA je nízké - 1,5% (95% CI 0,9% až 2,7%). Podle

Perriera a spol. 2005 (80) stanovení D-dimerů ELISA metodou a multidetektorová CTA vylučují plicní embolii s velkou pravděpodobností a nevyžadují provedení duplexní sonografie žil dolních končetin. Pokud není k dispozici multidetektorové CTA a v nemocnici je jen přístroj s jednou řadou detektorů, pak je vhodné v diagnostickém postupu ponechat duplexní sonografii hlubokého žilního systému nebo doplnit v jednom sezení nepřímou CT venografií.

V roce 2006 byla uveřejněna veliká holandská studie CHRISTOPHER (14), která použila CTA jako hlavní diagnostickou metodu. Jedná se o největší prospektivní multicentrickou studii, do níž bylo soustavně zařazeno 3138 pacientů s podezřením na akutní plicní embolii. Většina použitých přístrojů byla multidetektorových. Studie využívala ke stanovení klinické pravděpodobnosti akutní plicní embolie Wellsovo skóre (13), D-dimery a CTA. Interpretace součtu bodů Wellsova skóre byla jednodušší: méně než 4 body značilo diagnózu nepravděpodobnou, více jak 4 body pak diagnózu pravděpodobnou. Pokud se jevila podle Wellsova skóre diagnóza nepravděpodobná, byly stanoveny D-dimery a pokud i ty byly negativní, byla plicní embolie vyloučena. U všech ostatních pacientů bylo provedeno CTA. Z 2206 pacientů, účastníků studie, klinická nepravděpodobnost a negativní D-dimery vyloučily 1057 nemocných a 1028 z nich nebylo léčeno antikoagulační léčbou. Během následujících 3 měsíců se vyskytla nefatální plicní embolie u 0,5% z nich (14). CTA pak vyloučila plicní embolii u 1505 pacientů, z nichž 1436 nebylo léčeno antikoagulační léčbou (14). 3měsíční výskyt žilní tromboembolie činil 1,3% a plicní embolie byla možnou příčinou úmrtí u 0,5%. (**tabulka 13**)(14).

**Tabulka 13 Výskyt příhod žilní tromboembolie během 3 měsíců ve studii CHRISTOPHER (14) (n=3138)**

	<b>N</b>	<b>Všechny PE</b>	<b>Fatální PE</b>
APE nepravděpodobná + negativní D dimery	1028	0,5%	0
<b>APE vyloučena CTA</b>	<b>1436</b>	<b>1,3%</b>	<b>0,5%</b>
CT normální	764	1,2%	0,4%
CT jiná diagnóza	672	1,3%	0,6%
APE diagnostikovaná CTA	674	3,0%	1,6%

Výsledky studie CHRISTOPHER (14) jsou v soulase s výsledky klasické plicní angiografie provedené katetrizačně, jak jsme již uvedli v citované práci van Beeka a spol. 2001 (79).

Diagnostika akutní plicní embolie se tak zjednodušuje. V algoritmu se vyskytuje jen propočít klinické pravděpodobnosti, stanovení D dimerů jen u nemocných s nízkou klinickou pravděpodobností plicní embolie a multidetektorové CTPA. Pokud je k dispozici jen jednodetektorové spirální CT, mělo by být součástí algoritmu také vyšetření duplexní sonografie žil dolních končetin.

Na počátku 2004 bylo v České republice 125 spirálních CT přístrojů, z čehož asi jedna třetina byla multidetektorových (71).

Nedávno byly uveřejněny výsledky studie PIOPED II (81). Autoři této multicentrické americké studie, která používala 4-, 8- nebo 16detektorové spirální CT přístroje, zjistili zlepšení senzitivity CTA z 83% na 90% současným provedením zobrazení žil dolních končetin a pánve (CTV). Je třeba mít na paměti, že se kombinací CTA a CTV zvyšuje radiační zátěž, což je třeba zvažovat zejména u mladých nemocných. Nicméně se tím zvyšuje poněkud radiační zátěž.

Vzhledem k tomu, že nelze vyloučit malou možnost falešně negativního nálezu CTA doporučují někteří autoři nadále provádět u pacientů s vysokou klinickou pravděpodobností plicní embolie, u nichž dává CTA i CTV negativní nález, další vyšetření a to ventilačně-perfúzní scan nebo plicní arteriografii (82)..

### **Radiační zátěž CT plicní angiografie a ventilačně perfúzní scintigrafie**

Uvádíme také radiační zátěži V/Q scanu a spirálního CT při plicní embolizaci u těhotných a netěhotných žen.podle Grovese a spol. 2006 (83).

### **Radiační zátěž CT plicní angiografie a ventilačně perfúzní scintigrafie**

Uvádíme také radiační zátěži V/Q scanu a spirálního CT při plicní embolizaci u těhotných a netěhotných žen.podle Grovese a spol. 2006 (**tabulka 14**).

### **Tabulka 14 Radiační zátěž V/Q scanu a spirálního CT při plicní embolizaci u těhotných a netěhotných žen.podle Grovese a spol. 2006 (83).**

#### *Efektivní dávka záření u ženy:*

Perfúzní scintigrafie (99mTc-MAA)	<b>0,6 - 1,2 mSv</b>
Ventilační scintigrafie (87mKr)	<b>0,03 - 0,1 mSv</b>
Ventilační scintigrafie (99mTc-DTPA-aerosol)	<b>0,14 - 0,28 mSv</b>

Spirální CTA (pozn. V mléčné žláze je dávka cca 20mGy)	2-8 mSv
---	---------

#### *Dávka na plod:*

Pouze perfúzní scintigrafie plic (s redukovanou dávkou 99,Tc-MAA)	0,14-0,25 mGy
Ventilačně-perfúzní scintigrafie (s obvyklou aktivitou 99mTc-MAA a99mTc-aeroselem)	0,64-0,80 mGy
Ventilačně-perfúzní scintigrafie (s obvyklou aktivitou 99mTc-MAA a 87mKr)	0,28 – 0,50 mGy
Spirální CTA	0,03-0,13 mGy

U dospělých žen je z hlediska radiační zátěže jednoznačně výhodnější ventilačně perfúzní scan, jak z hlediska efektivní dávky, tak pro menší ozáření mléčné žlázy (při CT cca 8x vyšší než u RTG mamografie)

Naopak v graviditě je lepší CTA – menší záření. Plicní scan má jedinou výhodu v současném možném provedení radionuklidové flebografie.

#### *Efektivní dávka záření u ženy:*

Perfúzní scintigrafie (99mTc-MAA)	1,2 mSv
Ventilační scintigrafie (87mKr)	0,1 mSv
Ventilační scintigrafie (99mTc-DTPA-aerosol)	0,28 mSv

Spirální CTA (pozn. V mléčné žláze je dávka cca 20mGy)	2-8 mSv
---	---------

#### *Dávka na plod:*

Pouze perfúzní scintigrafie plic (s redukovanou dávkou 99,Tc-MAA)	0,14-0,25 mGy
--	---------------

Ventilačně-perfúzní scintigrafie (s obvyklou aktivitou $^{99m}\text{Tc}$ -MAA a $^{99m}\text{Tc}$ -aerosolem)	0,64-0,80 mGy
Ventilačně-perfúzní scintigrafie (s obvyklou aktivitou $^{99m}\text{Tc}$ -MAA a $^{87m}\text{Kr}$ )	0,28 – 0,50 mGy
Spirální CTA	0,03-0,13 mGy

### 5.8.2 Plicní scintigrafie

O. Lang

je metoda zobrazující regionální prokrvení a provzdušnění plic. Její efektivita byla v minulých cca 30 letech ověřena v celé řadě klinických studií (1).

**Scintigrafie plicní perfuze** zobrazuje distribuci krevního průtoku plicním řečištěm blokádu části plicních kapilár. Používá se suspenze částic denaturovaného albuminu značeného  $^{99m}\text{Tc}$  ( $^{99m}\text{Tc}$  značený makroagregát albuminu,  $^{99m}\text{Tc}$  MAA).

**Scintigrafie plicní ventilace** se provádí pomocí radioaktivních plynů ( $^{81m}\text{Kr}$ ) nebo aerosolů ( $^{99m}\text{Tc}$  DTPA). Radioaktivní plyny zobrazují alveolární ventilaci plic, aerosoly pronikají pouze do koncových částí dýchacích cest (nikoli do alveolů), takže v případě turbulentního proudění při CHOPN je zobrazení distribuce proudu vzduchu nepřesné.

Zobrazení obvykle provádíme na planární gamakameře v sedě nebo vleže, vhodnější je snímat tomografické obrazy SPECT. Planární zobrazení je však na rozdíl od SPECT možno provést i u klaustrofobických pacientů. V nouzi při těžkém celkovém zdravotním stavu pacienta můžeme provést i méně snímků podle předpokládané lokalizace embolu. V poslední době se stále více používají hybridní přístroje SPECT/CT (84,85).

*Scintigrafické nálezy u plicní embolie*

Vzhledem k patofyziologickým změnám perfuze a ventilace plic při akutní embolii do plicnice je základní známkou embolie defekt perfuze segmentárního tvaru bez korelátu na ventilační scintigrafii nebo na skiagramu/CT plic, tzv. perfúzně ventilační mismatch.

*Interpretační kritéria*

Interpretačních kritérií existuje celá řada (86), vždy je důležitá znalost současného skiagramu/CT plic. Jsou vhodná pro začínající lékaře a pro výuku, nemohou nahradit hodnocení zkušeným lékařem.

**Diagnostická přesnost.** Senzitivita, specificita a správnost plicní scintigrafie pro diagnózu embolie do plicnice je 76%, 85% a 81% pro planární vyšetření a 97%, 91% a 94% pro SPECT vyšetření (87). Reprodukovatelnost čtení nálezů scintigrafie mezi hodnotiteli je 94% pro planární vyšetření a 88% pro SPECT vyšetření (88).

**Negativní předpovědní hodnota plicní scintigrafie.**

Pistolemi a Miniati (89) prokázal negativní předpovědní hodnotu scintigrafie 98%, Kruip a spol. (90) pak 99%. U pacientů s negativním výsledkem plicní scintigrafie, kteří nebyli léčeni antikoagulační léčbou, bylo riziko následné tromboembolie 0,9% (87) nebo dokonce jen 0,5% (91).

**Klinické použití plicní scintigrafie.** Při rozhodování o antikoagulační léčbě nelze použít výsledky plicní scintigrafie samostatně. Vždy je musíme kombinovat s klinickým obrazem a s hladinou D-dimerů stanovenou ELISA metodou, případně s vyšetřením žilního systému dolních končetin a pánve (92). Nejčastější je negativní nález plicní scintigrafie, neboť ten vylučuje plicní embolii prakticky na 100%. U nemocných s chronickým kardiopulmonálním onemocněním nebo s významně abnormálním nálezem na snímku plic jsou scintigrafické nálezy často nejednoznačné.

Plicní scintigrafie je vhodnější nežli CTA tam, kde je potřeba zvažovat riziko ionizujícího záření a riziko podání kontrastní látky. Jedná se zejména o pacienty se sníženou funkcí ledvin



a ženy ve fertilním věku (93). Použití obou metod závisí na místní situaci, dostupnosti obou metod a zkušenosti interpretujících lékařů. Vždy je třeba zvážit rizika u vybraných skupin pacientů.

Zobrazovací metoda by měla být ideálně použita do jedné hodiny u akutní masivní plicní embolie a do 24 hodin u akutní plicní embolie, která není masivní.

Již jsme uvedli, že CTA se stalo suverénní diagnostickou metodou v diagnostice akutní plicní embolie. Nicméně plicní scintigrafie si zachovává svůj význam v následujících situacích:

1. Na pracovištích, kde není spirální CT dostupné
2. Na pracovištích majících jen jednovrstevnaté spirální CT
3. U pacientů s negativním nálezem CTA i na vícevrstevnatém CT, ale s vysokou klinickou pravděpodobností diagnózy
4. U pacientů, u nichž nebyly získány kvalitní CT snímky
5. U pacientů s renální insuficiencí (glomerulární filtrace pod 30 ml/min.)
6. U pacientů alergicky reagujících na kontrastní látku
7. U žen ve fertilním věku (nižší ozáření prsní žlázy)

Z hlediska senzitivity je ventilačně perfúzní scan nadřazen CTA při detekci chronické tromboembolické plicní hypertenze

### 5.8.3 Magnetická rezonance (MR)

Angiografie magnetickou rezonancí s gadoliniem vykazuje střední senzitivitu (77%-100%), ale vysokou specificitu (95%-98%), jak to ukazují data metaanalýzy s gadoliniem prováděné MR angiografie (94). Oudwerk a spol. uveřejnili v roce 2002 porovnání MR angiografie s gadoliniem s klasickou plicní angiografií (95). Senzitivita MR angiografie činila 100% pro embolie umístěné v centrálních a lobárních arteriích, 84% pro embolie v segmentálních artériích ale jen 40% pro embolie umístěné v subsegmentálních artériích (95). Nedostatkem magnetické rezonance stejně jako jednodetektorové CTA je tedy nízká senzitivita pro malé, subsegmentálně uložené plicní embolie. V současné době není negativní magnetická rezonance schopná jednoznačně vyloučit plicní embolii (96) a CTA je považována za metodu přesnější. Magnetická rezonance je nicméně poměrně rychlá a nevyžaduje podání jodové kontrastní látky vystavující pacienty rizikům alergické reakce a nefrotoxicity. Podání gadoliniového kontrastu je nemocnými lépe tolerováno. Potenciálně může sloužit MR angiografie a MR flebografie u pacientů, u nichž je kontraindikována CTA pro alergii na kontrastní látku (96) V současné době probíhá velká prospektivní multicentrická studie PIOPED III porovávající přesnost a úlohu plicní MR angiografie a MR flebografie s CTA a CT venografií u 1000 pacientů. Výsledky této studie se očekávají na jaře 2008.

Magnetická rezonance je vhodná v diagnostice pánevní žilní trombózy, zejména postihující ilickou žílu, pro niž je duplexní sonografie nevhodná (97).

### 5.8.4 Plicní arteriografie

Plicní angiografie je zlatým standardem již jen v diagnostice chronické tromboembolické plicní hypertenze.

Hlavní indikací v diagnostice akutní plicní embolie jsou diagnostické pochybnosti u nemocného s masivní plicní embolií a relativní kontraindikací k léčbě heparinem nebo k léčbě trombolytické. Plicní angiografie může být vhodná u některých nemocných následována katetrizační a cílenou trombolytickou léčbou. Plicní arteriografie je též nutná před chirurgickou plicní embolektomií.

Podle doporučení American Thoracic Society 1999 (98) zahrnují relativní kontraindikace významné riziko krvácení a renální insuficienci. U nemocných s renální insuficiencí musí být zajištěna dostatečná hydratace před, během a po plicní angiografii. Onemocnění jako diabetes a mnohočetný myelom mohou zvyšovat výskyt akutní renální insuficience po angiografii. Tato opatření platí všeobecně pro angiografická vyšetření.

Nejčastěji se užívá pigtail katétr nebo Grollmanův katétr. Plicní angiografie se má provádět selektivně jednostranně v předozadní a v přední šikmé projekci. Vyšetření v jedné projekci vstříkem do kmene plicnice nebo dokonce do pravé síně se považuje za nedostatečné k vyloučení plicní embolie. Velkoformátová angiografie je nahrazována digitálním záznamem s vysokou rozlišovací schopností. Význam digitální angiografie se subtrakcí (DSA) či bez ní je především při detailním hodnocení, kdy superselektivní vstříky a zvětšení obrazu mohou dopomoci při nejasném nálezu. Používáme nízkoosmolární neionické kontrastní látky (89), které jsou nemocnými dobře tolerovány.

Jisté známky plicní embolie představují defekty v kontrastní náplni plicních tepen a náhlé amputace některých větví plicnice. Známá alergie na kontrastní látku patří mezi relativní kontraindikace.

Komplikace se vyskytují u 1%-2% na pracovištích s větší zkušeností s plicními arteriografiemi (**tabulka 15**). Při bloku levého Tawarova raménka je plicní arteriografie provázena vyšším rizikem (možnost vzniku asystolie) a nemocný by měl být zajištěn dočasnou stimulační elektrodou. Výrazně zvýšené riziko plicní arteriografie je u nemocných s konečným diastolickým tlakem v pravé komoře 20 mm Hg a vyšším.

**Tabulka 15 Komplikace plicní angiografie na podkladě velkých souborů nemocných**

	PIOPED studie (99) n= 1 111	Mills a spol. 1980 (100) n= 1350	Nilsson a spol. 1998 (101) n=707
Mortalita	1,0%	0,2%	0
Nutnost intubace nebo kardiopulmonální resuscitace	0,4%	0,4%	0
Ledvinné selhání	0,3%	0	0
Perforace srdeční	0	1,0%	0
Menší komplikace	0,9%	0,3%	1,4%

Nejnižší výskyt komplikací (nulovou mortalitu) vykazuje švédská Stockholmská studie Nilssona a spol. 1998 (101) patrně proto, že představuje výsledky jednoho zkušeného pracoviště, kdežto ostatní studie, zejména studie PIOPED, představují souhrn výsledků mnoha pracovišť s rozličnou zkušeností.

Riziko komplikací lze snížit kromě použití neionického kontrastní látky také inhalací kyslíku během vyšetření a současným invazivním hemodynamickým monitorováním

V Praze v IKEM bylo provedeno víc jak 500 plicních arteriografií bez úmrtí. Nilsson a spol. 1998 se domnívají, že při použití moderních kontrastních látek a adekvátní technice je plicní arteriografie bezpečnou metodou.

Vyšetření by se měla provádět jen na pracovištích s katetrizačním provozem a vybavených příslušnou RTG technikou. Nemocnice provádějící plicní arteriografie jen ojediněle mohou mít vyšší počet komplikací tohoto výkonu.

Součástí správně provedené plicní arteriografie by mělo být též měření hemodynamiky, které přináší mnoho dalších, cenných klinických informací, umožňujících racionálnější a selektivnější přístup jak k diagnostice, tak především k léčbě plicní embolie. Pokud se při plicní angiografii ukáže podezření na plicní embolii jako mylné, hemodynamické údaje nás

obvykle vedou ke správné diagnóze. Naopak při prokázané masivní plicní embolii je možné se ihned pokusit o fragmentaci plicního embolu.

### 5.9 Hemodynamické vyšetření

Hemodynamické vyšetření prokazuje u akutního cor pulmonale plicní prekapilární hypertenzi (zvýšení středního tlaku v plicnici při normálním tlaku v zaklínění, zvýšení transpulmonálního gradientu, tj. rozdílu tlaku v plicnici a tlaku v zaklínění - norma do 8-10 mm Hg). Dojde-li k významné plicní embolii u kardiaka, lze nalézt smíšenou plicní hypertenzi, tj. postkapilární i prekapilární hypertenzi.

**Tabulka 16** ukazuje typické hemodynamické změny u různých srdečních onemocnění či stavů.

Tabulka 16 **Typické změny hemodynamiky u vybraných srdečních onemocnění či stavů**

	<b>Tlak v pravé síni</b>	<b>Tlak v plicnici</b>	<b>Tlak v zaklínění</b>	<b>Srdeční index</b>
Srdeční selhání	Normální	zvýšený	zvýšený	snížený
levostranné Mitrální vady	Normální	zvýšený	zvýšený	normální neb snížený
Plicní embolie	Zvýšený	zvýšený	normální	snížený
Tamponáda	Zvýšený	zvýšený (diastol. více než systol.) diastolická ekvalizace tlaků	zvýšený	snížený
Selhání pravé komory (IM pravé komory)	Zvýšený	normální	normální	snížený
Hypovolémie	normální neb snížený	normální neb snížený	normální neb snížený	snížený

Stoupají i plicní tlaky pravého srdce, tj. konečný diastolický tlak v pravé komoře a střední tlak v pravé síni. Srdeční index je snížen. Hemodynamické vyšetření nejvíce napomáhá v rozlišení nemocných s levostranným srdečním selháním (např. při akutním infarktu myokardu), skrytou formou konstriktce perikardu a srdeční tamponádou. Umožňuje též stanovit prognózu (střední tlak v plicnici vyšší 30 mm Hg - závažná prognóza).

Při nálezů středního tlaku v plicnici nad 35-40 mm Hg musíme již pomýšlet na možnost opětované plicní embolizace nebo superpozice akutní plicní embolie při opětované plicní embolizaci.

Monitorování hemodynamiky Swan-Ganzovým katétrem dovoluje sledovat úspěšnost léčby. Léčebním cílem je normalizace prekapilární plicní hypertenze. Normální tlak v plicnici nevylučuje menší, hemodynamicky málo významnou plicní embolii.

Hemodynamické vyšetření by mělo vždy být součástí plicní angiografie.

### Diagnostická strategie

Diagnostika akutní plicní embolie se opírá tedy o posouzení klinické pravděpodobnosti, D-diméry, echokardiografii a CTA (plicní scintigrafii). Stanovení D-dimerů má význam jen u nemocných s nízkou klinickou pravděpodobností. Lze bezpečně ne zahajovat antikoagulační

léčbu (nebo ji přerušit) u nemocných vykazujících nízkou klinickou pravděpodobnost akutní plicní embolie v kombinaci s negativními D-diméry, což však platí jen pro metody vykazující 99-100% senzitivitu. Duplexní sonografie je nutná je na pracovištích se spirálním CT 1. generace, nikoliv u multidetektorových přístrojů. Součástí vyšetření by měla být echokardiografie a u normotenzních pacientů také stanovení funkce pravé komory echokardiografií a stanovení troponinů. Nález dysfunkce pravé komory spolu se zvýšenými troponiny označuje více rizikovou skupinu normotenzních nemocných.

U pacientů s akutní masivní plicní embolií může pozitivní echokardiografický nález rozhodnout o zahájení léčby. V případě negativního nebo nejasného echokardiografického nálezu je třeba provést spirální CT angiografii.

U nemocných, kde nález na CTA je nejasný a také u nemocných s vysokou klinickou pravděpodobností plicní embolie a negativním CTA nálezem je vhodné použít ventilačně-perfúzní scan nebo provést plicní arteriografie. Výhodná se také jeví kombinace CTA a CTV, protože zvyšuje senzitivitu vyšetření.

Závěrem uvádíme návrh 2 algoritmů. Prvý pro akutní masivní plicní embolii hemodynamicky nestabilní. Tento algoritmus se opírá o klinickou pravděpodobnost, a echokardiografické vyšetření (102). Pokud to není k dispozici nebo je technické málo přesvědčivé nebo z hlediska plicní embolie negativní je nutné provést spirální CT.

Druhý algoritmus je modifikací algoritmu použitého ve studii CHRISTOPHER (14)..

Lze bezpečně nezahajovat antikoagulační léčbu (nebo ji přerušit) u nemocných vykazujících klinickou nepravděpodobnost akutní plicní embolie v kombinaci s negativními D-diméry, což však platí jen pro metody s 99-100% senzitivitou (např. VIDAS D-dimer assay, Biomerieux, Marcy, L'Etoile, Francie nebo Tinaquant assay, Roche Diagnostics, Mannheim, Německo).

CTA provedené na multidetektorových (vícevrstvnatých přístrojích) umožňuje i zobrazení segmentálních tepen a do značné míry i subsegmentálních tepen. Důležité je, že výskyt recidiv žilních tromboembolií u pacientů, kteří nejsou léčeni antikoagulační léčbou na podkladě negativního nálezu multidetektorové CTA je velmi nízký a hlavně nepřevyšuje výskyt recidiv po klasické plicní angiografii.

Spirální CT přístroje 1. generace mají nižší senzitivitu a vyžadují doplnění Duplexní sonografií žil dolních končetin a/nebo plicním scanem. Plicní perfúzní scan zůstává zachován pro specifické skupiny nemocných, dále pro nemocnice nemající spirální CT vícevrstevnaté, pro nemocné s vysokou klinickou pravděpodobností plicní embolie a negativním nálezem CTA

Domníváme se, že echokardiografie hraje důležitou roli u nestabilních pacientů (masivní plicní embolie), dále u pacientů se submasivní plicní embolií k upřesnění prognózy a v diferenciální diagnostice.

Biomarkery (troponiny a/nebo natriuretické peptidy) používáme jen u hemodynamicky stabilních nemocných. V případě jejich pozitivity je nutné echokardiografické vyšetření k vyloučení dysfunkce pravé komory srdeční.

Uvádíme také hraniční hodnoty biomarkerů (**tabulka 17**)

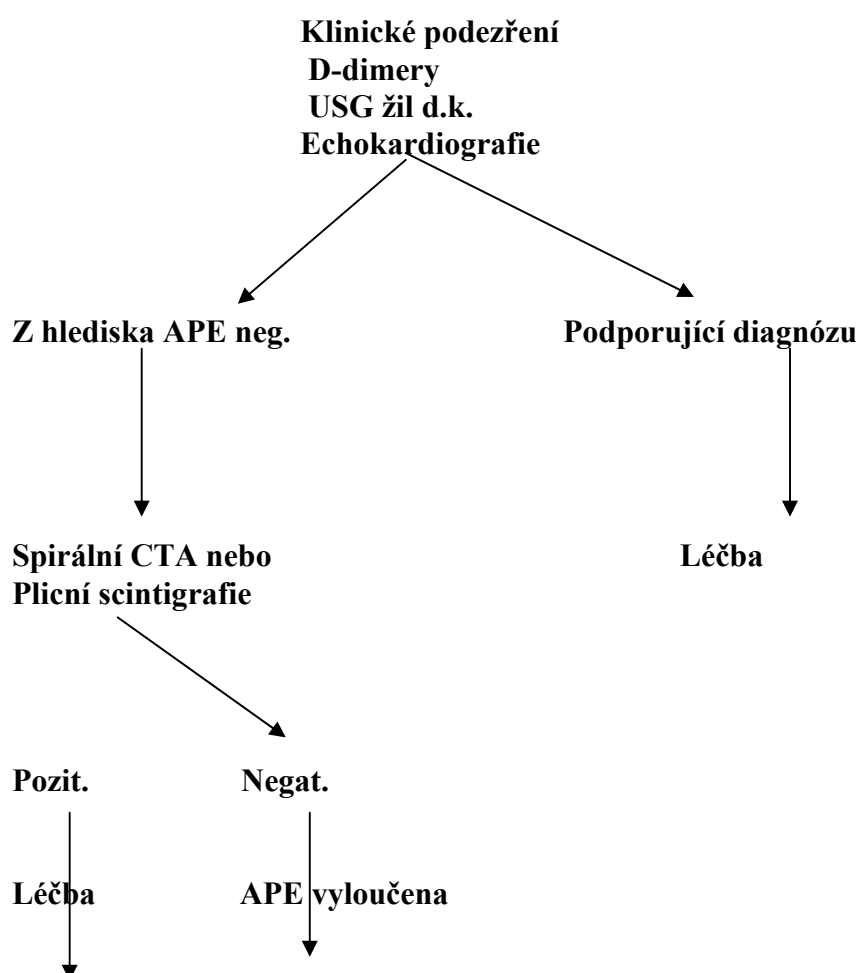
**Tanulka 17 Hraniční hodnoty biomarkerů**

<b>Biomarker</b>	<b>Hraniční hodnota ( při nižší hodnotě malé riziko, při vyšší hodnotě vyšší riziko)</b>
<b>Troponin T</b>	<b>0,9 ng/ml</b>
<b>BNP</b>	<b>50 pg/ml</b>
<b>NT-proBNP</b>	<b>1000 pg/ml</b>

U troponinu I se hraniční hodnoty liší za použití různých metodik a neexistuje mezinárodní shoda.

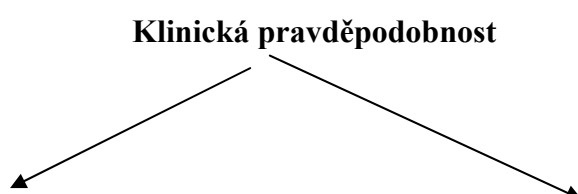
**Obr. 1**

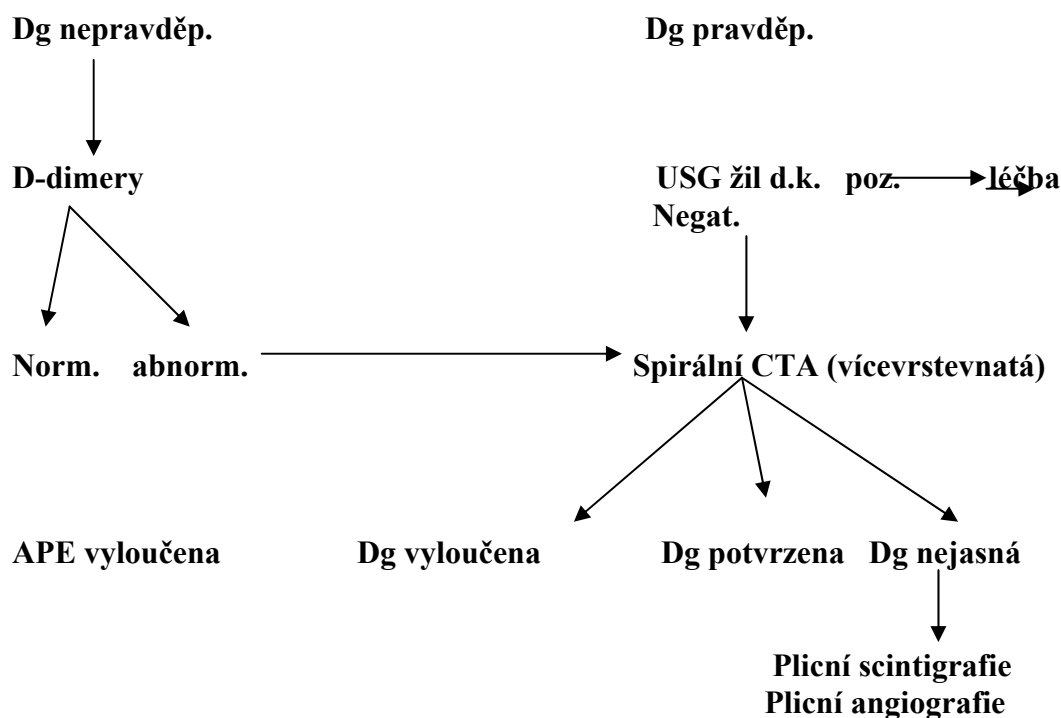
**Algoritmus diagnostiky akutní masivní plicní embolie (hemodynamicky nestabilní)**



**Obr. 2**

**Algoritmus hemodynamicky stabilní plicní embolie**





**V případě jednovrstevnaté spirální CT použít při negativním nálezu a klinické pravděpodobnosti také plicní scintigrafii !**

#### **Postup u pacientů vykazujících alergii na kontrastní látky obsahující jod**

U mírně až středně těžké alergie podáme před CTA steroidy (103).. U pacientů s anamnézou silné alergické reakce používáme Duplexní sonografii žil dolních končetin a plicní scintigrafii.

Existují také první zkušenosti s použitím agadolina při CTA (104).

#### **Diagnostika plicní embolie u pacientů s porušenou ledvinnou funkcí**

U pacientů s ledvinnou dysfunkcí dáváme přednost v diagnostice akutní plicní embolie duplexní sonografii žil dolních končetin a případě negativního nálezu plicní scintigrafii (103)

Pokud se rozhodneme pro CTA je vhodné podat preventivně hodinu před CTA isotonický roztok natrium bikarbonátu 3 ml/kg/hod. a 1 ml/kg/hod po dobu 6 hodin po podání kontrastní látky (103) Nesteroidní antirevmatika a dipyridamol vysadíme co nejdříve před podáním kontrastní látky. Také léčbu metforminem je vhodné přerušit před podáváním kontrastní látky, protože pokud by došlo ke vzniku ledvinného selhání vlivem kontrastní látky hrozí akumulace metforminu, která může vést k acidóze..

#### **7. Diferenciální diagnóza akutní plicní embolie**

Náhlý vznik dušnosti může provázet některá srdeční a plicní onemocnění. Ze srdečních onemocnění je to nejčastěji akutní srdeční selhání při akutním infarktu myokardu. Na ten nutí myslet také náhlý vznik bolesti na prsou, která nemusí mít u plicní embolie vždy pleurální charakter, ale může naopak připomínat bolest při infarktu myokardu. S náhle vzniklou dušností se ale můžeme setkat u některých plicních onemocněních - při pneumotoraxu, pneumonii a při zhoršení chronické obstrukční bronchopulmonální nemoci. Máme na paměti, že dušnost, tachypnoe, negativní nález na RTG snímku plic a hypoxémie se mohou vyskytnout u chronické obstrukční choroby plicní nebo u bronchiálního astmatu.

Kardiologové zaměřují akutní plicní embolii nejčastěji s akutním infarktem myokardu, zejména u nemocných s ICHS, kteří již akutní infarkt myokardu prodělali. Tam se často myslí především na recidivu infarktu myokardu. Pokud jsou EKG změny akutní plicní embolie zvláště významné, takže se objevují i elevace ST úseku z pravého prekordia, svádějí někdy k mylné interpretaci EKG nálezu.

Pneumologové nejčastěji zaměřují plicní embolii s brochopneumonií, zejména v přítomnosti plicního infarktu. Jsou známy i kazuistiky tzv. opětovaných bronchopneumonií, které ve skutečnosti byly opětovanými plicními infarkty .

Porovnání klinické diagnostiky s pitevními daty ukazuje, že diagnostika akutní plicní embolie je zvláště obtížná u akutních embolií vedoucích rychle k úmrtí.

## 8.0 Prognóza

Prognóza plicní embolie je ovlivňována a) rozsahem plicní cévní obstrukce, b) předchozím stavem kardiopulmonálního systému, c) dalšími faktory (105). Mezi další faktory patří věk, přítomnost maligního onemocnění, mozková cévní příhoda.

Krátkodobá prognóza plicní embolie závisí na závažnosti klinického stavu a je též ovlivněna přítomností dysfunkce pravé komory srdeční na echokardiografii. Význam vlnajících trombotických útvarů v pravém srdci je sporný. Prognóza nepoznané a tudíž neléčené plicní embolie je podstatně horší a mortalita je 2-3x vyšší. Tito nemocní vykazují také vysoké riziko smrtelných nebo nefatálních recidiv.

Dlouhodobá prognóza závisí na přítomnosti dalšího onemocnění, např. u nemocných s maligním onemocněním je ovlivněna především prognózou tohoto onemocnění (106). Na maligní onemocnění umírá kol 30% pacientů po akutní plicní embolii. Mezi další faktory zhoršující dlouhodobou prognózu patří přítomnost chronického srdečního selhání, věk nad 75 let a chronické plicní onemocnění.

Na recidivy plicní embolie umírá kol 18% pacientů s akutní masivní nebo submisivní plicní embolií.

Naproti tomu dlouhodobá prognóza léčené plicní embolie u nemocného s tranzitorním rizikovým faktorem (stav po fraktuře při sportu) je dobrá.

Prognózu nemocného během hospitalizace určuje především jeho hemodynamický stav a funkce pravé komory.

Dlouhodobá prognóza po propuštění z nemocnice je ovlivňována vyvolávající příčinou plicní embolie, ale také možným rozvojem chronické tromboembolické plicní hypertenze, která se po přetřelé plicní embolii vyskytuje u 1 až 3,8% nemocných po 2 letech sledování (40, 107). V Ribeirově práci (41) byly hodnoceny změny funkce pravé komory a plicní hypertenze v průběhu onemocnění s jednoročním odstupem a mortalita nemocných po 5 letech. U většiny nemocných (90%) se funkce pravé komory zlepšila a plicní hypertenze poklesla do 38 dnů od stanovení diagnózy. Nemocní s echokardiograficky stanovenou hodnotou systolického tlaku v plicnici >50 mm Hg při přijetí měli častěji perzistující plicní hypertenzi i po 1 roce (41). Nemocní se systolickým tlakem v plicnici > 50 mm Hg při přijetí a nemocní s přetrvávající dysfunkcí pravé komory před propuštěním z hospitalizace jsou ohroženi perzistencí plicní hypertenze a možností rozvoje chronické tromboembolické plicní hypertenze s nutností zavedení adekvátní farmakologické terapie a provedení případné endarterektomie plicnice.

### *Doporučení:*

Pacienti po masivní nebo submasivní plicní embolii by měli být echokardiograficky kontrolováni před propuštěním. Pokud přetrvávají známky dysfunkce pravé komory a/nebo plicní hypertenze, je potřeba kardiologické kontroly za další 3 měsíce. Pokud i po 3 měsících antikoagulační léčby přetrvávají známky dysfunkce pravé komory a/nebo plicní hypertenze,

je třeba provést další zobrazovací vyšetření (shodné s tím, které bylo použito v akutní fázi- jinými slovy CTA nebo plicní scan).

**Zvláštní pozornost vyžadují také pacienti s idiopatickou žilní tromboembolií.**

## **9.0 Léčba**

*V klinické praxi jsou cenné údaje o náhlém vzniku dušnosti provázené typickými EKG a echokardiografickými známkami akutní plicní embolie. To postačuje k zahájení léčby.*

*Klinicky zjistitelná hluboká žilní trombóza rovněž představuje indikaci k léčbě.*

### **9.1 Podpůrná léčba při akutní masivní plicní embolii**

U nemocných s normálním krevním tlakem a nízkým minutovým výdejem srdečním lze použít dobutamin a dopamin. Jak dopamin, tak dobutamin zvyšují minutový výdej srdeční aniž ovlivňují tepovou frekvenci, systémový krevní tlak a tlak v plicnici. U nemocných s hypotenzí jen noradrenalin do překlenutí doby kauzální léčby, nebo dobutamin a dopamin. Data o jeho použití u plicní embolie jsou skrovná. Vhodná je současná inhalace kyslíku nasální cestou. Pokud je třeba mechanické ventilace, je třeba se pečlivě snažit omezit její negativní hemodynamické důsledky. Pozitivní nitrohruční tlaky vyvolané mechanickou ventilací snižují žilní návrat a zhoršují pravostranné srdeční selhání. Někteří autoři používají malé dechové objemy (7 ml/kg). Použití infúze 500 ml dextransu 40 je rozporné.

### **9.2 Trombolytická léčba u masivní plicní embolie komplikované srdeční zástavou**

Srdeční zástava, tedy náhlá smrt, je nejhorší manifestací akutní plicní embolie. Z hlediska rytmu dochází obvykle k elektromechanické disociaci a/nebo k asystolii. Pokud k této příhodě dojde mimo nemocnici, mortalita se blíží ke 100 % (108). V případě nemocniční srdeční zástavy je prognóza jen o málo lepší. Naprosto klíčovou úlohu, pokud dojde k obnovení spontánní cirkulace, hraje rychlá a správná diagnóza s okamžitým zahájením trombolytické léčby (108). Z **pacientů umírajících na akutní plicní embolii umírají totiž dvě třetiny během 2-3 hodin**. Komplex klinického, EKG a echokardiografického vyšetření vyloučí jiné příčiny srdeční zástavy a zároveň demonstuje dysfunkci pravé komory s přítomností plicní hypertenze, což podpoří diagnózu plicní embolie. Pouze takovýto intenzivní diagnosticko-terapeutický přístup včetně následného navození mírné hypotermie může změnit špatnou prognózu nemocných (109,110).

Situace je složitější u srdečních zástav vzniklých mimo nemocnici, kdy je diagnóza onemocnění nebo komplikace, které vedly k zástavě velmi často nemožná. Podle analýzy většiny publikovaných kasuistik a souborů pacientů se srdeční zástavou mimo nemocnici v letech 1966 – 2000 je až ve dvou třetinách příčinou srdeční zástavy akutní infarkt myokardu nebo akutní plicní embolie (110). V této analýze bylo popsáno 150 nemocných s fulminantní akutní plicní embolií, u kterých vedla přednemocniční aplikace trombolytická léčba k výraznému zlepšení. Výsledky této analýzy potvrdila i prospektivní randomizovaná studie u 90 nemocných se srdeční zástavou vzniklou mimo nemocnici a nutností protrahované kardio-pulmo-cerebrální resuscitace. Atypické bolusové podání alteplázy (50 mg alteplázy po 15 minutách neúspěšné resuscitace a eventuální opakování této dávky po dalších 15 minutách) bylo spojeno s významně častějším návratem spontánní cirkulace. Vyšší byl i počet nemocných následně přijatých do nemocnice i počet z nemocnice propuštěných. Navíc ve skupině léčených trombolýzou nebyl pozorován častější výskyt vážných krvácivých komplikací v souvislosti s kardio-pulmo-cerebrální resuscitací. Je však také potřeba zmínit vysokou krátkodobou mortalitu v této studii, která v obou skupinách přesahovala 90 % (111,112). Na základě současných poznatků lze tedy říci, že u nemocných se srdeční zástavou vzniklou mimo nemocnici by trombolytická léčba měla být aplikována v případě velkého



podezření na akutní plicní embolii jako příčinu zástavy, a to i v případě relativních kontraindikací této léčby. Použijeme alteplázu v titračním opakovaném bolusovém podání (postupné aplikace 10 – 50 mg podle efektu do celkové dávky 100 mg).

### 9.3 Trombolytická léčba u pacientů bez srdeční zástavy

Hlavní pilíř léčby akutní plicní embolie tvoří snaha o odstranění obstrukce v plicním cévním řečišti. Volba léčby závisí na rozsahu plicní embolie. Neexistují přímé důkazy o tom, že by trombolytická léčba vedla k většímu snížení mortality nežli léčba heparinem. Existují však důkazy z několika studií, že trombolytická léčba podstatně rychleji uvolňuje obstrukci plicního cévního řečiště vyvolanou tromboembolií. Za 24 hodin po začátku léčby je uvolnění obstrukce významně větší při trombolytické léčbě nežli při léčbě heparinem; důkazy přinesly opětované plicní arteriografie, plicní scintigrafie, hemodynamické nálezy (ústup plicní hypertenze) i nálezy echokardiografické (např. 113,114). Proto je trombolytická léčba indikována především u masivní plicní embolie, vedoucí k hemodynamické nestabilitě (kardiogenní šok, akutní cor pulmonale, synkopa), kdy rychlé uvolnění obstrukce plicní cirkulace může zachránit život.

Rychlé snížení zatížení pravé komory může být rozhodující právě u hemodynamicky nestabilních nemocných; 66% nemocných, kteří umírají na akutní plicní embolii, umírá během prvních 2 hodin. Proto trombolytická léčba je léčbou volby u akutního cor pulmonale při akutní plicní embolii (8).

Včas nasazená léčba umožňuje zvládnout kardiogenní šok u značné části nemocných a dlouhodobá prognóza těchto nemocných z hlediska akutní plicní embolie bývá dobrá. Tím se kardiogenní šok při akutní plicní embolii výrazně liší od kardiogenního šoku při infarktu myokardu, jehož mortalita je vysoká a i prognóza nemocných, kteří přežijí kardiogenní šok při infarktu myokardu je velice vážná.

Trombolytická léčba je též léčbou volby u vzácných případů deficitu antitrombinu III, proteinu C nebo proteinu S.

Neexistují důkazy o tom, že by lokální trombolytická léčba byla účinnější nežli celková trombolytická léčba. Je možné, že lokální léčba, používající nižší dávky trombolytika, může být vhodná u nemocných s relativními kontraindikacemi trombolytické léčby.

#### 9.3.1 Indikace trombolytické léčby

Trombolytická léčba je indikována u těchto stavů:

- ◆ masivní plicní embolie, provázené kardiogenním šokem nebo hypotenzí (systolický tlak nižší než 90 mm Hg nebo pokles systolického tlaku o >40 mm Hg) nebo projevy akutního pravostranného srdečního selhání nebo synkopou
- ◆ větší plicní embolie u nemocných s omezenou kardiopulmonální rezervou
- ◆ plicní embolie neustupující při léčbě heparinem
- ◆ recidivující a narůstající plicní embolie
- ◆ přítomnost trombů v pravém srdce
- ◆ foramen ovale apertum s pravolevým zkratem
- ◆ vhodná je též u nemocných s těžší hypoxémií přítomnou i při inhalaci vysoké koncentrace kyslíku.
- ◆ U submasivní plicní embolie provázené dysfunkcí pravé komory a zvýšenými troponiny je třeba zvážit tuto léčbu, zejména u nemocných postrádajících i relativní kontraindikace trombolytické léčby
- ◆ Vhodná je také u subakutní plicní embolie

Trombolytická léčba se jeví též podle některých autorů účinnější u nemocných dosud hemodynamicky stabilních, ale vykazujících echokardiografické známky zátěže pravé komory (dilatace pravé komory s poruchou její kinetiky (115). Přítomnost hypokineze pravé komory při echokardiografickém vyšetření totiž zdvojnásobuje riziko úmrtí. U těchto nemocných zabraňuje trombolytická léčba účinněji než heparin recidivám plicní embolie a brání i destabilizaci hemodynamiky. Kromě toho hypokineza pravé komory může vést k progresivní ischémii pravé komory a jejímu selhání a tak vést k ohrožení života.

Existuje jediná randomizovaná studie, která porovnála prospektivně trombolytickou léčbu (infúzi streptokinázy 1,5 mil jednotek trvajících 1 hodinu) s léčbou heparinem u hemodynamicky nestabilních nemocných s akutní plicní embolií (byla provázena hypotenzí). Tato studie musela být přerušena již po prvních 8 nemocných pro nápadný rozdíl v mortalitě ve prospěch trombolytické léčby (116). Nemysleme si, že u hemodynamicky nestabilních nemocných již bude někdy porovnání obou způsobů léčby provedeno.

Existují echokardiografické a hemodynamické studie, které ukazují, že známky akutního cor pulmonale-dilatace pravé komory srdeční, zvýšené plicní tlaky pravé srdeční komory a snížený srdeční index - se zlepšují rychle při t-PA a ústup známek akutního cor pulmonale lze nalézt již po 2 hodinách při léčbě t-PA. Rychlé snížení zatížení pravé komory může být rozhodující právě u hemodynamicky nestabilních nemocných, neboť 66% nemocných, kteří umírají na akutní plicní embolii, umírá během prvních hodin. Proto trombolytická léčba je léčbou volby u hemodynamicky nestabilních nemocných .

Multicentrická retrospektivní německá analýza léčby 719 hemodynamicky stabilních větších plicních embolií ukázala nižší mortalitu nemocných léčených trombolytickou léčbou oproti heparinu (117). V podskupině nemocných s echokardiografickými známkami dilatace pravé komory a hemodynamickou stabilitou byla mortalita nižší dokonce o 58%. (4,7% vs. 11,1%.  $P=0,016$ ). Rozdíl byl nejvíce patrný u nemocných mladších 65 let.

Nedávno byla uveřejněna meta-analýza studií porovnávajících trombolytickou léčbu s léčbou antikoagulační (118). Tato meta-analýza zahrnuje 11 randomizovaných studií. Meta-analýza zahrnovala celkem 748 nemocných, z čehož 374 bylo léčeno trombolytickou léčbou a 374 pacientů bylo léčeno heparinem. V 7 z 11 studií existoval náznak lepšího účinku trombolýzy. Rozdíl ve výskytu úmrtí nebo recidivy plicní embolie činil sice 33 %, (6,7 % vs 9,6 %), relativní riziko 0,67, ale tento rozdíl nebyl statisticky významný. Mortalita činila 4,3 % ve skupině nemocných léčených trombolýzou a 5,9% ve skupině léčené heparinem (nevýznamný rozdíl).. Z této poměrně nízké mortality vyplývá, že ve většině studií se jednalo o stabilizované nemocné. Výskyt recidiv plicní embolie byl nevýznamně nižší u nemocných léčených trombolytickou léčbou (2,7 % vs 4,3 %). Významný byl naproti tomu rozdíl v kombinovaném cíli úmrtí + recidivy plicní embolie, který vykazoval poměr šancí 0,45 ve prospěch trombolytické léčby u nemocných s větší plicní embolií.(118).

Existuje několik problémů spojených s meta-analýzami léčby plicní embolie. Zatím co studie trombolytické léčby akutního infarktu myokardu zahrnují mnohdy desetitisíce nemocných a celkový počet nemocných ve studiích této léčby tvoří šestimístnou číslici, meta-analýza léčby plicní embolie se opírá jen o 748 nemocných. Má to několik příčin diagnostika akutní plicní embolie je obtížnější nežli akutního infarktu myokardu, problematikou plicní embolie se zabývá několik specializací (internisté, kardiologové, pneumologové) a mnoho nemocných s akutní plicní embolií mívá další průvodní onemocnění..

Hemodynamicky nestabilních nemocných však nebývá více než 10-15%. Hemodynamicky stabilizovaní nemocní s akutní plicní embolií však představují heterogenní skupinu. Přítomnost dysfunkce pravé komory při echokardiografickém vyšetření u normotenzních nemocných s akutní plicní embolií zvyšuje riziko těchto pacientů až 2x (7,31). 30-40% pacientů s akutní plicní embolií vykazují sice hemodynamickou stabilitu, ale při

echokardiografii vykazují známky dysfunkce pravé komory. Tito nemocní vykazují zvýšené riziko.

Otázka podávání trombolytické léčby u hemodynamicky stabilních nemocných vykazujících dysfunkci pravé komory na echokardiografii zůstává spornou, i když retrospektivní analýza německého registru MAPPET (117) naznačila podstatně větší prospěšnost trombolytické léčby. Jedná se ale jen o retrospektivní analýzu německého registru akutní plicní embolie.

V roce 2002 byla uveřejněna prvá randomizovaná, dvojitě-slepá studie léčby akutní plicní embolie porovnávající alteplázu + heparin vs. heparin + placebo u hemodynamicky stabilních nemocných, kteří vykazovali známky dysfunkce pravé komory nebo plicní hypertenze (119). Plicní hypertenze byla určována podle trikuspidálního regurgitačního jetu většího než 2,8 m/sec. nebo podle změření tlaku v plicnici (střední tlak v plicnici > 20 mm Hg) nebo podle vzniku nových EKG známek zatížení pravé komory (kompletní nebo nekompletní blok pravého raménka, S<sub>1</sub>Q<sub>3</sub> nebo negativní vlny T ve V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub>).

Za kontraindikaci vstupu do studie považovali autoři trombolytickou léčbu, větší operace nebo biopsii v předcházejících 10 dnech, cévní mozkovou příhodu, TIA, kraniocerebrální trauma nebo neurochirurgický zákrok v předchozích 6 měsících, gastrointestinální krvácení v posledních 3 měsících, nekontrolovanou hypertenzi, krvácivou poruchu, známou nesnášenlivost alteplázy, známou diabetickou retinopatii, stávající antikoagulační léčbu, probíhající těhotenství nebo laktaci, životní expektaci kratší než 6 měsíců. Z tohoto přehledu kontraindikací vstupu do studie je vidět, že autoři použili všechny nejen absolutní, ale i většinu relativních kontraindikací trombolytické léčby podle doporučení Evropské kardiologické společnosti (1).

Tato studie nenalezla významný rozdíl v mortalitě mezi trombolytickou léčbou a léčbou heparinem. Důvodem byla patrně překvapivě nízká mortalita celého souboru nemocných. Zemřeli jen 4 nemocní ve skupině léčené trombolýzou oproti 3 v heparinem léčené skupině. Velice nízká mortalita této studie byla patrně způsobena tím, že pouze kol 30% nemocných vykazovalo dysfunkci pravé komory na echokardiografii. K přijetí do studie postačovaly i EKG známky zatížení pravého srdce (119).

Studie Konstantinidese a spol. 2002 (119) dosáhla primárního cíle díky jen nižší nutnosti eskalace léčby ve skupině léčené alteplázou; jednalo se jen o nutnost nasazení trombolýzy.

Nízká celková mortalita pacientů ve studii MAPPET-2 (119) ukazuje nutnost další stratifikace hemodynamicky stabilních normotenzních nemocných s akutní plicní embolií. Již jsme uvedli, že existují nové možnosti stratifikace hemodynamicky stabilních normotenzních nemocných s akutní plicní embolií. Stanovení troponinů v kombinaci s dysfunkcí pravé komory výrazně zvyšuje riziko hemodynamicky stabilních nemocných (46,49). U těchto nemocných lze uvažovat o nasazení trombolytické léčby. Nicméně je třeba znovu zdůraznit, že rozhodování obecně není jednoduché a je třeba individuálně výhod i rizika trombolytické léčby.

Navíc má trombolytická léčba nejen své výhody, ale i nevýhody (**tabulka 18**).

Tabulka 18 **Výhody a nevýhody trombolytické léčby akutní plicní embolie**

Výhody	Nevýhody
Snižuje mortalitu odstraněním pravostranného srdečního selhání	Může zvýšit mortalitu vznikem fatálních krvácivých komplikací
Brání recidivám PE – odstraňuje též současně existující žilní trombózu	Může umožnit recidivy plicní embolie uvolněním žilních trombů
Zlepšuje životní kvalitu sníženým výskytem chronické plicní hypertenze	Může zhoršit životní kvalitu vznikem cévní mozkové příhody

Snižuje náklady tím, že rychleji vede ke kompletní úpravě	Náklady léčby samotné jsou vyšší použitím nákladných trombolýtik
---	--

Zůstává tedy základní otázka: mají se všichni nemocní se zvýšením troponinů a s dysfunkcí pravé komory léčit trombolýzou? V tomto smyslu existuje naléhavá nutnost randomizované prospektivní studie. Zatím je nutný individuální postup se zvážením nejen možného přínosu, ale i možného rizika trombolýtické léčby. Podle směrnic European Pulmonary Embolism Task Force má být trombolýza zvažována u stabilizovaných normotenzních nemocných, u nichž jsou přítomny známky dysfunkce pravé komory za předpokladu chybění zvýšeného rizika krvácivých komplikací.

Určitým kompromisem může být následující přístup: léčit všechny normotenzní nemocné infúzí heparinu včetně těch, kteří vykazují dysfunkci pravé komory a pozitivní troponiny, ale pečlivě monitorovat posledně jmenovanou podskupinu. Pokud nedochází ke klinickému zlepšení nasadit trombolýtickou léčbu.

V našich rozpacích nám doufejme pomůže v nedávné době zahájená prospektivní, randomizovaná, dvojitě-slepá, mezinárodní studie porovnávající léčbu akutní submasivní plicní embolie tenekteplázou + heparinem vs. heparinem + placebem u hemodynamicky stabilních nemocných vykazujících zvýšení srdečních troponinů v kombinaci s dysfunkcí pravé komory při echokardiografickém vyšetření.

Nemocní, kteří mají proximální plicní embolii nebo mají kardiopulmonální onemocnění vyžadují intenzivnější léčbu. Je třeba však zvážit přítomnost kontraindikací trombolýtické léčby a v přítomnosti i relativních kontraindikací zvážit možnost alternativní léčby, jako je embolektomie nebo rozrušení plicní embolie katétrem.

U nemocných, u nichž trombolýtická léčba není úspěšná, je vhodnější indikovat embolektomii a pacienta přeložit do kardiocentra nežli znovu nasadit další dávku trombolýzy.

Zkrácení doby podávání trombolýtika je nevyžaduje kontrolu hemokoagulačních parametrů, používá se rozsáhle u akutního infarktu myokardu a osvědčilo se plně u alteplázy, v nedávné době pak také u streptokinázy a u urokinázy (120). *V dávkování dáváme přednost krátkodobé léčbě plicní embolie streptokinázou a to v dávce 1,5 mil. j. v infúzi trvající 1- 2 hodiny.*

Lékem volby je altepláza, zejména u nestabilních nemocných. Streptokinázu lze podat jen nemocným dosud streptokinázou neléčených. 2-hodinová infúze alteplázy i urokinázy vede k rychlejšímu hemodynamickému zlepšení nežli dříve užívaná schémata používající podávání 12-24 hodin (121, 122, 123). Nedávná studie porovnala 100 mg alteplázy podané ve 2-hodinové infúzi s 1,5 mil. IU streptokinázy podaným během 2 hodin. Hemodynamické zlepšení nastalo rychleji při léčbě alteplázou (trvalo od 30 min. až do 6 hod. léčby), ale po 12 hodinách se již hemodynamika obou skupin nelišila (124). Výsledky léčby byly obdobné s výjimkou celkové plicní rezistence, která poklesla rychleji při léčbě alteplázou. Rozdíl byl však významný jen v 1. hodině léčby a již nikoliv později. Na základě těchto nálezů by mohla být altepláza vhodnější jen u nemocných s akutní masivní plicní embolii s kardiogenním šokem, u nichž rychlejší uvolnění plicní tromboembolie by mohlo být významné.

Na rozdíl od akutního infarktu myokardu můžeme trombolýtickou léčbu zahájit i později, tj. až do 14 dnů od vzniku prvních příznaků, např. při neustupujících obtížích po léčbě heparinem nebo při progresi či persistenci kritického stavu. Čas podání trombolýtika je ovlivněn především rozsahem poškození plicního řečiště.

V současné době se ve většině evropských zemí i v USA dává přednost altepláze.

Není prokázáno, zda lokální pulzní aplikace trombolýtika do plicnice je účinnější nežli nitrožilní infúze.(1)

Je důležité připomenout, že trombolýtickou léčbu lze na rozdíl od akutního infarktu myokardu zahájit do 14 dní od vzniku symptomů

**t-PA**

t-PA (alteplázu) podáme v dávce 10 mg i.v. jako bolus během 1-2 minut, dále podáváme 90 mg t-PA ve formě kontinuální i.v. infúze po dobu 2 hodin.

Dáváme jí přednost u nestabilních pacientů s akutní plicní embolií. Výhodou t-PA je to, že nejsou přítomny antigenní produkty a chybějí tudíž alergické reakce.

**U pacientů s relativní kontraindikací trombolytické léčby je vhodné podat bolusovou dávku 0,6 mg/kg během 15 minut.**

**Streptokináza**

V dávkování dáváme přednost krátkodobé léčbě plicní embolie streptokinázou a to v dávce 1,5 mil. j. v infúzi trvajících 1- 2 hodiny. Streptokinázu nepodáváme

**9.3.2 Kontraindikace trombolytické léčby**

Doporučení Evropské kardiologické společnosti (1) uvádějí následující kontraindikace. (tabulka 19).

**Tabulka 19 Kontraindikace trombolytické léčby podle doporučení Evropské kardiologické společnosti***Absolutní kontraindikace*

- aktivní vnitřní krvácení
- nedávné spontánní intrakraniální krvácení

*Relativní kontraindikace*

- větší chirurgické zákroky, porod, orgánová biopsie nebo punkce nekomprimovatelných cév v posledních 10 dnech
- ischemická mozková cévní příhoda v posledních 2 měsících
- gastrointestinální krvácení v posledních 10 dnech
- závažné trauma v posledních 15 dnech
- neurochirurgický zákrok nebo oční operace v posledním měsíci
- nekontrolovaná hypertenze (systolický tlak >180 mm Hg; diastolický tlak >120 mm Hg)
- nedávná kardiopulmonální resuscitace
- počet destiček <100 000/mm<sup>3</sup>, tromboplastinový (protrombinový) čas prodloužený o 50% (INR vyšší než 1,8)
- těhotenství
- infekční endokarditida
- diabetická hemoragická retinopatie

**Léčba pacientů, u nichž je trombolytická léčba neúčinná**

Kol 8% pacientů nereaguje příznivě na trombolytickou léčbu. U těchto nemocných padá v úvahu embolektomie nebo další dávka trombolytika. Meneveau a spol. 2006 (125) porovnali v retrospektivní 10leté analýze jednoho centra oba přístupy a vhodnější se jim jevila embolektomie (trend k nižší mortalitě - 1 vs. 10 úmrtí a významně nižší byl výskyt recidiv plicní embolie (fatálních a nefatálních)- 0% vs. 35%, p=0.015).

Při každém kritickém stavu nemocného a jednoznačném průkazu akutní plicní embolie je třeba zvážit možnost embolektomie. Nutné je konsilium ošetřujícího lékaře s kardiologem a kardiochirurgem (gynekologem u těhotných) a závěry tohoto konzilia uvést v dokumentaci.

*Kontrola trombolytické léčby*

Déletrvající trombolytickou léčbu (delší než 2 hod.) kontrolujeme trombinovým časem. Při léčbě streptokinázou by se měl udržovat trombinový čas 2 - 3 x prodloužený. Při kratších trombinových časech prodloužujeme dobu podávání jednotlivých dávek streptokinázy, naopak při prodloužení trombinového času více než 3x zkrátíme dobu podávání jednotlivých dávek streptokinázy (toto doporučení platí pro léčbu delší než 12 hodin)

#### *Heparinizace po trombolýze:*

Po skončení trombolýzy streptokinázou a urokinázou bez přestávky kontinuálně heparinizujeme. Při léčbě t-PA podáváme heparin současně s t-PA. Léčba heparinem i.v. musí trvat minimálně 72 hodin. (heparin by měl být ukončen dosáhne-li se terapeutického prodloužení INR při současné léčbě warfarinem ve dvou po sobě jdoucích měřeních).

Místo infúzí heparinu lze podávat nízkomolekulární heparin, na př. fraxiparin 2x denně subkutánně. Při první infúzi heparinu zahajujeme současně perorální antikoagulační léčbu (warfarin).

#### *Nežádoucí účinky trombolytické léčby*

Hlavní nevýhodou trombolytické léčby je vyšší výskyt krvácivých komplikací, z nichž nejobávanější je intrakraniální krvácení. Jeho výskyt udávají někteří autoři kol 1,0-2,0%, ale i léčba heparinem k němu vede u 0,5% nemocných. Celkově je výskyt krvácení 2x vyšší než při léčbě heparinem. Bohužel žádný z laboratorních testů není specifický pro odkrytí nebezpečí krvácivé komplikace. Krvácení je většinou manifestací skrytého slizničního defektu nebo nerespektované kontraindikace Často se vyskytuje krvácení také v místech žilních punkcí.

Zvýšené riziko krvácení do mozku je u všech nemocných s intrakraniálním nebo cerebrovaskulárním onemocněním (např. v anamnéze záchvatu křečí, TIA), u nemocných po traumatu hlavy, u starších nemocných, u nemocných s hypertenzí a u osob s vyšší hmotností.

Zdá se také, že riziko krvácivých komplikací se zvyšuje s délkou trvání trombolytické léčby, proto u nemocných podáváme t-PA nebo streptokinázu v trvání pouze 2 hodin. Nejčastější krvácení se vyskytuje v místě punkce nekomprimovatelné cévy.

Nejlepší prevencí krvácivých komplikací je respektování I tzv. relativních kontraindikací trombolytické léčby podle doporučení Evropské kardiologické společnosti.(1).

Někteří autoři uvádějí příznivé zkušenosti u ojedinelých nemocných, kde podali nízké dávky alteplázy opětovaně u nemocných s kontraindikací k trombolýze, kteří se nalézali v kritické situaci. (126). Existují však bohužel jen dvě studie, které porovnávaly standardní dávkování alteplázy s bolusovou v podstatě poloviční dávkou . Jednalo se jednak o mezinárodní multicentrickou randomizovanou studii (127), která porovnávala běžnou dvouhodinovou infúzi alteplázy (celkem 100 mg) s podáním bolusu nižší, v podstatě poloviční dávky alteplázy (0,6 mg/kg během 15 minut, maximálně 50 mg) v představě, že podání menší dávky v krátké době by mělo být provázeno nižším výskytem krvácení. Výskyt krvácení vykazoval nevýznamný trend k méně častému krvácení při podání nižší dávky, účinnost však byla stejná v obou skupinách. Obdobně skončila i další randomizovaná multicentrická studie (128). Protože obě studie měly nedostatečný počet pacientů je pravděpodobné, že ve velké studii by byl rozdíl ve výskytu krvácení významný.

#### **Proto iiož dřívější evropské guideliens o plicní embolii (1) doporučují zvážit u pacientů s relativní indikací podání bolusové dávky t-Pa 0,6 mg/kg během 15 minut.**

Gastrointestinální krvácení může nastat u nemocného s aktivní vředovou chorobou.

Léčbou krvácení při trombolýze je hemoterapie - erymasa, plazma.

Není vhodné podávat fibrinogen a antifibrinolytika i.v., protože mají jen velmi omezený význam.

#### 9.4 Plicní embolektomie

V naléhavých případech připadá v úvahu embolektomie, a to u kritických nemocných, u nemocných zhoršujících se při trombolytické léčbě nebo u nemocných s kontraindikací k trombolytické léčbě. Embolektomie s mimotělním oběhem však vyžaduje možnost brzkého zahájení. Současně se vkládá dočasně kavální filtr. Spornou indikací představují pacienti, u nichž dojde k srdeční zástavě vně nemocnice a u nichž se předoperačně nepodaří nastolit spontánní srdeční akci (129), inoperabilní maligní nádor a větší předoperační neurologický deficit. Pacienti starší 80 let nejsou považováni za vhodné kandidáty embolektomie v některých centrech, pokud u nich existují navíc některé relativní kontraindikace (např. selhání trombolytické léčby).

Operační mortalita je udávána v širokém rozmezí - 8% v sérii 47 konsekutivně provedených embolektomií Leacche a spol. (129) a 30% v sérii Akloga 2001 (130), které jsou dány nejen zkušeností pracoviště, ale spíše více klinickým stavem v době provádění operace. Soubor pacientů ve studii Leacche a spol. (129) zahrnoval i nemocné se submasivní plicní embolií, u nichž je operační riziko podstatně menší, ale i indikace je sporná.

Stojí také za úvahu, zda při neúspěšnosti trombolytické léčby nemáme zvážit spíše embolektomii nežli opakovaní trombolýzy. Při současné dostupnosti kardiocenter to bude častěji padat v úvahu..

Pokud se embolektomie provádí jen u nemocných s masivní plicní embolií, hemodynamicky nestabilních, u nichž je trombolytická léčba kontraindikována, mortalita je vyšší a pohybuje se kol 30% .U pacientů přivezených do kardiocentra za kontinuální resuscitace je mortalita nejvyšší (80%), u pacientů resuscitovaných, ale v době příchodu na kardiochirurgické pracoviště již stabilizovaných klesá mortalita na 40%.

Jen některá kardiocentra provádějí ve světě emergentní chirurgickou embolektomii u nemocných s kontraindikací k trombolytické léčbě (131). V registru ICOPER bylo jen 1% pacientů s masivní plicní embolií a kardiogenním šokem léčeno embolektomií. Nicméně chirurgická embolektomie může být u některých pacientů život zachraňujícím výkonem (132).

Neexistuje randomizovaná studie porovnávající trombolytickou léčbu a embolektomii u masivní plicní embolie hemodynamicky nestabilní.

Extrakce embolické hmoty se má omezit jen na vizuálně patrné sraženiny

Embolektomie vyžaduje mimotělní oběh a hypotermii a je možné jej proto provést jen v kardiochirurgických centrech. K poklesu embolektomií vedlo jistě i rozšíření trombolytické léčby.

V ojedinělých případech lze provést i embolektomii bez mimotělního oběhu.

#### 9.5 Mechanická léčba katétrem

V současnosti se jeví nadějná též perkutánní mechanická trombektomie (PMT) sraženiny katétrem s či bez následné trombolýzy, která umožňuje rychlou rekanalizaci centrálních plicních artérií. Vhodnější je kombinace PMT a lokální trombolýzy, umožňující podání nižší dávky trombolytika u nemocných se zvýšeným rizikem krvácivých komplikací.

Mechanická léčba katétrem je indikována u pacientů s hypotenzí nebo kardiogenním šokem s kontraindikací k trombolytické léčbě a u pacientů, u nichž je chirurgická embolektomie kontraindikována nebo není dostupná (133, 134).

Mechanickou trombektomii lze provést pouhým diagnostickým pig-tail katétrem, angioplastickým balónkovým katétrem nebo pomocí speciálních zařízení, např. Amplatzovým trombektomickým katétrem, hydrodynamickými katétry pro trombektomii jako jsou Oasis katétr (Boston Scientific), AngioJet Xpeedior (Possis, Minneapolis). 11F Aspirex katétr pro trombektomii (Straub Medical; Wangs, Švýcarsko) je specificky vytvořen pro perkutánní intervenční léčbu plicní embolie a má různé kalibry od 6 do 14 mm. Centrální část zahrnuje

vysokorychlostní rotační zařízení, které vytváří negativní aspirační tlak na konci katétru, maceruje aspirovaný trombus a odstraňuje fragmenty trombu. V současné době probíhá evropská studie, která má získat zkušenosti o účinnosti a bezpečnosti Aspirexu u pacientů s masivní plicní embolií a kontraindikací trombolytické léčby (133)

Všechna tato zařízení vyžadují větší erudovanost katetrizujícího. Tyto výkony jsou ve většině případů spojeny s aspirací sraženiny. Dosud však katetrizační embolektomie nezískala schválení FDA a celosvětové zkušenosti s použitím PMT bez trombolýzy jsou omezené, podle Kuchera zahrnují celkem kol 300 pacientů. (133) a jsou někdy rozporné (135,136).

## 9.6 Léčba heparinem

U akutní plicní embolie, která není provázena známkami akutního cor pulmonale nebo kardiogenního šoku postačuje léčba heparinem.

Kontrola účinnosti léčby nefrakcionovaným heparinem se provádí pomocí aktivovaného parciálního tromboplastinového testu (APTT). APTT se má při efektivních dávkách heparinu prodloužit na dvojnásobek až čtyřnásobek normální hodnoty kontrolní plazmy. Pro efektivitu antikoagulační léčby heparinem je velmi důležité udržet terapeutickou úroveň APTT. Hull a spol. (137) prokázali, že terapeutická úroveň APTT udržuje nízkou hladinu recidiv plicní embolie a žilní trombózy na 1,6%, zatímco nedostatečná hypokoagulace vede ke zvýšení recidiv na úroveň 24,5%.

Léčbu UFH zahajujeme bolusovým podáním 5000 j. UFH i.v., na které navazuje kontinuální infuze 5000 -10000 j. UFH na 6 hodin. Kontrolní APTT by se měl provést po 6ti hodinách od počátku léčby a podle jeho hodnoty by se dávka heparinu měla snížit nebo zvýšit. Po prvních šesti hodinách léčby heparinem bývá asi 30% nemocných v léčebném rozmezí APTT, asi 30% má nedostatečný čas a asi 40% má APTT nad terapeutickou hodnotu. U 90% nemocných se podaří vytitrovat terapeutickou úroveň APTT do 24 hodin od počátku léčby a dávky UFH se průměrně pohybují od 20 000 j./24 hodin do 40 000 j/24 hod.

Podle doporučení ACCP z roku 2004 (138) je možné podávat heparin podle hmotnosti nemocného v počáteční dávce 80j/kg jako bolus i.v., která je následovaná kontinuálním podáváním i.v. v dávce 18j. heparinu/kg/hodinu. APTT se také provádí po 6ti hodinách. Při nedostatečném prodloužení aPTT se podává další bolus 80j/kg a dávka heparinu na kg/hod se zvyšuje o 2-4 jednotky (139).

Nomogram podávání heparinu i.v. podle hmotnosti nemocného ukazuje **tabulka 20**.

Tabulka 20 **Nomogram podávání heparinu i.v. podle hmotnosti nemocného**  
(140)

Počáteční dávka	80j/kg bolus i.v. a potom 18 j/kg/hodinu
APTT < 1,2 násobek kontrolního času	80j/kg bolus i.v. a potom 4j/kg/hodinu i.v.
APTT 1,2-1,5 násobek kontrolního času	40j/kg bolus i.v. a potom 2j/kg/hodinu i.v.
APTT 1,5 – 2,3 násobek kontrolního času	Dávkování neměnit
APTT 2,3-3 násobek kontrolního času	Snížit i.v. dávkování o 2j/kg/hodinu
APTT >3 násobek kontroly	Zastavit podávání heparinu na 1 hodinu a potom snížit i.v. podávání heparinu o 3j/kg/hodinu

Doporučená délka nitrožilní antikoagulační léčby plicní embolie pomocí UFH nemá být kratší 5 dní, zpravidla 6-10 dní.

## 9.7 Léčba nízkomolekulárním heparinem



Studie poslední doby prokázaly, že léčba nízkomolekulárním heparinem je stejně účinná v léčbě akutní hemodynamicky stabilní plicní embolie jako léčba standardním heparinem (např. 141, 142). Výhodou nízkomolekulárního heparinu je skutečnost, že ve většině případů není třeba laboratorního monitorování léčby.

Průkazy účinnosti existují pro:

dalteparin 120 antifaktor-Xa j./kg 2x denně

nadroparin 400 antifaktor-Xa j./kg, rozděleno do 2 injekcí 2x denně s.c. alternativa 1x denně Fraxi forte

enoxaparin 100 antifaktor-Xa j-/kg 2x denně

tinzaparin 175 antifaktor-Cxa j./kg 1x denně s.c.

reviparin 6 300 antifaktor-Xa j. 2x denně nebo 4 200 j. 2x denně při hmotnosti 46-60 kg

Optimální je dávkování LMWH dle hmotnosti nemocného.

### **Laboratorní kontrola léčby LMWH**

Individuálně je užitečné kontrolovat antikoagulační odpověď na léčbu LMWH laboratorními testy. K dispozici je stanovení antiXa aktivity (terapeutické rozpětí při léčbě enoxaparinem 0,6-1,1, při léčbě nadroparinem 0,5-1,0) nebo Hep test.,

Vyšetření anti Xa by mělo být provedeno za 4 hodiny po podání dávky LMWH. Terapeutická šíře je zpravidla od 0,6 do 1,0 U/ml při dávkování 2x denně a při dávkování 1x denně 1-1,2 u/ml. Vyšší riziko krvácení je při anti-Xa >1,6

Jednoznačně je doporučeno monitorování s úpravou dávek anti Xa u nemocných s glomerulární filtrací pod 30 ml/min. dětí, těhotných žen a obézních .

### **Heparinem indukovaná trombocytopenie**

Při léčbě heparinem je nutné kontrolovat trombocyty před léčbou a v průběhu léčby. Pokles trombocytů pod  $100 \times 10^9/l$  nebo pokles o více než 1/3 mohou svědčit pro imunopatologickou, heparinem indukovanou trombocytopenie (HIT). Cave ! Nutné je u těchto nemocných vysadit heparin a je potřebná konzultace s hematologem.

Výskyt HIT je jiný u interních a chirurgických nemocných. V ortopedie je HIT častější po UFH (5%) a méně častá po LMWH (0,5%), u interních nemocných je četnost po obou heparinech stejná (UFH 0,8%, LMWH 0,8%). U těhotných žen je se HIT vyskytuje při léčebných dávkách LMWH až u 6%, ale při profylaktických dávkách je riziko velmi nízké.. HIT může nastat okamžitě při zahájení **opakované** léčby heparinem.

### **Kriteria rozpoznání HIT**

normální počet destiček před zahájením léčby heparinem,  
trombocytopenie 5–21 dní po zahájení léčby heparinem (pokles o 50 % z původní hodnoty),  
okamžitá tromboembolické komplikace během podávání heparinu;  
vyloučení jiných příčin trombocytopenie.

### **Léčbu je možné shrnout do následujícího algoritmu**

Ukončit podávání heparinu (potvrdit diagnózu HIT); rozhodnout o nutnosti další antikoagulační léčby (míra zisku a rizika); podat heparinoidy s mírnou úrovní sulfatace (Orgaran; pozor – může být zkřížená reaktivita s heparinem!), LMW heparinoidy (danaparoid) nebo hirudin (Lepirudin) či argatroban; zvážit možnost podání kumarinů nebo acetylsalicylové kyseliny podle důvodu antitrombotické léčby (pozor – warfarin může vést ke gangréně končetiny při vzniku HIT u hluboké žilní trombózy na dolních končetinách!); podat i.v. vysoké dávky imunoglobulinů IgG třídy, při kterých Fc fragmenty inhibují destičkovou

aktivaci; nepodávat destičkové převody, plazmaferézy pouze v prvních 3 dnech; **Tabulka 21** ukazuje léčbu HIT podle Keelinga a spol. 2006 (143).

**Tabulka 21 Léčba HIT podle Keelinga a spol. 2006 (143)**

	Bolus i.v.	i.v. infuze	monitorování
Danaparoid	<60 kg-1500 U 60-75 kg- 2250U 75-90 kg 3000 U >90 kg – 3750 U	400U/h na 4 hod, 300U/h na 4 hodiny a potom 150-200U/h	Anti Xa 0,5- 0,8U/ml
Lepirudin HIT bez trombózy HITT	Ne 400 ug/kg	Začít 100ug/kg/h Začít 150 ug/kg/h	APTT 1,5-2,5 APTT 1,5-2,5

Následující **tabulka 22** demonstruje diagnostická kritéria podle Keelinga a spol. 2006 (143).

**Tabulka 22 Diagnostická kritéria HIT dle Keelinga a spol. 2006 (143)**

	Body		
	2	1	0
trombocytopenie	> 50% pokles, nebo 20-100x10 <sup>9</sup> /l	30-50% pokles nebo 10-19x10 <sup>9</sup> /l	<30% pokles nebo <10x10 <sup>9</sup> /l
Časové souvislosti	Změny destiček mezi 5-10 dnem (pokud byl podáván heparin v posledních 100 dnech)	Trombocytopenie po 10 dnu	Pokles destiček bez přítomnosti heparinu
Trombózy, nebo kožní leze	Nová trombózy, kožní nekróza, systémová reakce po i.v. heparinu	Progrese či recidiva trombózy, začervenání kůže	žádné
Jiná příčina trombocytopenie	Není jiná jasná příčina	Možná jiná příčina	Jiná jasná příčina
pravděpodobnost	6-8 vysoká 1.	4-5 střední	0-3 malá

2) Heparin neprochází placentární bariérou, a proto je možné jej podávat v těhotenství (ne ale u rizikového těhotenství při riziku krvácení). Heparin se též nedostává do mateřského mléka.

3) Tzv. „heparinová rezistence“, tj. nutnost podávat při plicní embolii více než 40 000 j. heparinu/24 hod., aniž by se prodlužoval aPTT, bývá nejčastěji při konzumaci antitrombinu při masivní plicní embolii provázené hypotenzí. V takové situaci podáme 500 j. antitrombinu i.v. a kontrolujeme antitrombin v plazmě a fibrinogénemii. Není nutné se u těchto nemocných bát vyšších dávek heparinu. Konzultace s hematologem je velmi vhodná.

**Kontraindikace heparinu:**

- aktivní vředová gastroduodenální choroba,
- krvácení z jícnových varixů,
- alergie na heparin,
- přítomnost krvácení nebo velké předpokládané riziko krvácení u pacientů s hemofilií,
- jiné závažné riziko krvácení,
- trombocytopenie,
- těžké poškození jater a ledvin.

Při masivní plicní embolii po ortopedických a břišních operacích je možné podat heparin většinou za 72 hodin po výkonu. Po operacích CNS musí být interval zpravidla větší. Posouzení krvácivého rizika je nutné vždy provádět ve vztahu k určitému nemocnému s plicní embolií, je nutné zvážit i riziko nepodání heparinu a o závěru konzultace kardiologa nebo internisty s hematologem a chirurgem uvést písemný záznam.

**Léčba krvácení při léčbě plicní embolie heparinem**

Laboratorně rozpoznáme předávkování heparinem či náhodné podání heparinu abnormálním – prodlouženým APTT, dále lze heparin prokázat prodloužením trombinového testu a bezpečné odlišení od jiných poruch krevního srážení umožní provedení reptilázového testu či trombinového testu s titrací toluidinovou modří. Tyto testy jsou běžně laboratorně dostupné. Na jednotkách intenzivní péče mohou být k dispozici i jiné diagnostické možnosti – např. stále více se rozšiřující vyšetření trombelastografie (TEG).

Při krvácení léčíme především místní zdroj krvácení ze slizničního či jiného defektu. Teprve potom zvažujeme podání protamin sulfátu v dávce 1 mg na 100 j. heparinu. Heparin se sám eliminuje asi za 4 hod. po poslední dávce. Antidotum heparinu (protamin sulfát) lze podat pouze v případě krvácení, které je jednoznačně a laboratorně průkazně způsobeno podáním heparinu a účinek protaminu je laboratorně kontrolován (Hemochrom, TEG). Protamin sám může mít vedlejší účinky (např. krvácení, alergie).

Při podezření na plicní embolii je na místě podat i.v. heparin již v prehospitalizační fázi. Podáme 5 000 j. heparinu nitrožilně

**9.8 Sekundární prevence plicní embolie kumariny**

Podáváme Warfarin v terapeutických dávkách (INR 2.0 - 3.0) po dobu alespoň 6 měsíců. Při dávkování warfarinu se snažíme dosáhnout co nejdříve antitrombotického účinku. K dosažení antitrombotického účinku při léčbě tromboembolie začínáme s antikoagulační terapií heparinem. Warfarin nasazujeme prvý den při léčbě heparinem a heparin vysazujeme teprve poté, co hodnota INR byla po 2-3 dny v terapeutickém rozmezí.

Léčbu warfarinem obvykle zahajujeme dávkou 5 - 10 mg denně za denních kontrol INR. Výsledná hodnota INR pro ambulantní sledování má být 2.0-3.0 Při změně dávky se přidává nebo ubírá polovina 5 mg tablety. Po vynechání vymizí účinek za 4 dny.

Kontrola tromboplastinovým (=protrombinovým) časem se zpravidla provádí 2x týdně až do stabilizace léčebné úrovně INR. Kontrolní INR se má uskutečnit v prvním týdnu po propuštění nejméně jednou a upozornit nemocného na nutnost kontroly při změně diety, tělesné aktivita a riziko užívání alkoholu. Při stabilních hodnotách INR se laboratorní kontrola provádí jednou za 4-6 týdnů.

**Tabulka 23** ukazuje doporučenou délku sekundární prevence žilní tromboembolie.(144)

**Tabulka 23 Doporučená délka sekundární prevence (144)**

Při první atace žilní tromboembolie	3-6 měsíců (delší léčba u idiopatických tromboembolií)
U nemocných s recidivujícími žilními tromboemboliemi, u nemocných s nádorovými onemocněními a u nemocných s prokázanými změnami hemostázy	déle než 6 měsíců (zejména pokud trvá podnět pro trombotický stav)
Pozor: nepřímá závislost mezi krvácením po antivitaminů K a recidivami tromboembolie	Čím delší terapie, tím více krvácivých komplikací a méně recidiv tromboembolie

Délka další léčby se řídí rizikem recidiv. Při opětovaných žilních trombózách nebo plicních embolizacích je nutná dlouhodobá antikoagulační léčba. Při indikaci dlouhodobé antikoagulační terapie je nutné individuálně zvažovat riziko recidiv plicní embolie a riziko krvácení (145).

Tzv. terapeutické rozmezí INR ohraničuje meze předpokládané terapeutické účinnosti a zároveň bezpečnosti léčby. Warfarin má dlouhý poločas účinku a není třeba ho rozdělovat do více denních dávek. Na předpokládaný antikoagulační efekt warfarinu má vliv řada vnějších a vnitřních faktorů, které mohou působit kolísání hladiny INR. Kolísání INR může paradoxně působit protromboticky, protože antagonisté vitamínu K blokují i přirozené inhibitory koagulace (protein C a protein S).

*Nejčastější příčinou kolísání INR je nekontrolované užívání warfarinu nemocným.*  
 Další příčiny vedoucí k nekontrolovanému zvýšení INR ukazuje **tabulka 24**.

#### Tabulka 24 Další příčiny vedoucí k nekontrolovanému zvýšení INR

<i>a) lékové interakce</i>	<i>b) vnitřní příčiny</i>
chlorpromazin	vyšší věk
dipyridamol	jaterní nedostatečnost
chinidin	hypermetabolické stavy
laxancia	pravostranné srdeční selhání
nesteroidní antiflogistika	horečka
kortikosteroidy	malabsorpční stavy
tolbutamid	
erytromycin	
metronidazol	
2. a 3. generace cefalosporinů	
cimetidin	
amiodaron	
heparin	

**Tabulka 25** ukazuje stavy vedoucí ke snížení INR při léčbě warfarinem.

#### Tabulka 25 Stavy vedoucí ke snížení INR při léčbě warfarinem

<i>a) lékové interakce</i>	<i>b) vnitřní příčiny</i>
barbituráty	hypometabolické stavy
haloperidol	urémie
aldakton	vrozená rezistence
cholestyramin	strava bohatá na vitamin K
rifampicin	(zelenina, tzv. přírodní rostlinné léky - kopřivy, heřmánek)
antihistaminika	
perorální kontraceptiva	

griseofulvin

### ***Krvácení při léčbě kumariny***

Při krvácení z předávkování kumariny se podává vitamin K perorálně, podkožně nebo i.v. Vysoké dávky vitaminu K (více než 3 mg) vytvářejí dlouhodobou rezistenci, která brání další antikoagulační léčbě kumariny. Výhodnější je podávat dávky maximálně do 0,5 mg. U nemocného, kde je následná antikoagulační léčba zcela nevyhnutelná (recidivující plicní embolie, chlopňové protézy), se snažíme eliminovat efekt kumarinu malou dávkou vitaminu K a současně přecházíme na preventivní dávky heparinu.

Další **tabulka 26** ukazuje algoritmus při předávkování warfarinem.

#### **Tabulka 26 Algoritmus při předávkování warfarinem:**

1. Zvážit indikace a vyloučit chybu.
2. INR <6: přerušit warfarin, dokud nebude INR při horní hranici rozmezí a pak pokračovat v léčbě warfarinem
3. INR 6-10: přerušit warfarin, podat vitamin K 0,5-1 mg, opakovat INR po 24 hodinách, při přetrvávajícím vysokém INR podat znovu vitamin K 0,5 mg i.v."
4. INR 10-20 a krvácení: přerušit warfarin, podat 3 mg vitaminu K i.v. a INR stanovit každých 12 hodin, K vitamin opakovaně,
5. život ohrožující krvácení: přerušit warfarin, podat K vitamin 10 mg i.v., FFP 25-30% objemu, koncentrát faktorů II, VII, IX a X 25-50 j/kg. INR opakovat

## **9.9 Léčba žilní trombózy**

K. Roztočil

### **9.9.1 Antikoagulační léčba**

Většina pacientů s žilní trombózou je indikována k antikoagulační léčbě, která by měla být vždy zahájena podáváním injekčního heparinu ať už nefrakcionovaného nebo nízkomolekulárního a to po dobu nejméně 5 dnů. Od prvního dne aplikace heparinu se obvykle nasazuje i perorální preparát ze skupiny antagonistů vitaminu K, jehož podávání pak dlouhodobě pokračuje. Zahájení antikoagulační léčby samotným perorálním přípravkem, s vynecháním aplikace heparinu, není v souladu s doporučeními, protože je provázeno častějším výskytem recidiv nebo progresí žilní trombózy (146). Podle mezinárodně přijatých konsensů by měla být dávana přednost nízkomolekulárním heparinům. Přesto existují skupiny pacientů, kde podání nefrakcionovaného heparinu může být výhodnější. Jedná se např. o pacienty hospitalizované pro kritické stavy na jednotkách intenzivní péče, nemocné před chirurgickými nebo perkutánními intervencemi, pacienty s pokročilou renální insuficiencí aj. Zásady antikoagulační léčby žilního tromboembolie jsou podrobně uvedeny v předchozí části našich guidelines (viz str. ).

### **9.9.2 Ambulantní léčba žilní trombózy.**

Výhodnější farmakologické vlastnosti a jednodušší způsob subkutánní aplikace nízkomolekulárních heparinů - bez potřeby laboratorní kontroly, vytvářejí předpoklady pro léčbu žilní trombózy v domácí péči bez hospitalizace, nebo jen s krátkým úvodním pobytem v nemocnici. Dosavadní studie prokázaly, že při dodržení nutných podmínek je ambulantní léčba nízkomolekulárními hepariny při nejmenším stejně účinná a bezpečná, jako při tradiční ústavní léčbě standardním heparinem (147). V případě domácí léčby, která je navíc pro

pacienty příjemnější, přistupují k významně lepším léčebným vlastnostem nízkomolekulárních heparinů nemalé úspory nákladů na hospitalizaci. Jak ukázaly studie (148, 149), lze ambulantního způsobu léčby použít u většiny pacientů, i když v běžné praxi asi nebude dosahovat tak velkého počtu jako v klinických studiích, kde bylo použito až u 80% pacientů. Ambulantní způsob léčby klade nepochybně větší nároky na zdravotnický personál, který jej provádí, než je tomu při předání pacienta k hospitalizaci. Volba léčby za hospitalizace může být nezdídkou způsobena spíše organizačními, než medicínskými důvody (150). Praktické provádění tohoto způsobu léčby bylo u nás zpracováno do podoby doporučeného postupu (151).

Ambulantní způsob léčby se v zásadě neliší od postupu při hospitalizaci. Doporučované schéma dávkování jednotlivých nízkomolekulárních heparinů v léčbě žilní trombózy používá buď s.c. aplikaci 1x za 24 hod nebo 2x denně po 12 hodinách. Pro použití ambulantního způsobu léčby je nutné dodržení určitých minimálních požadavků (152). Při výběru vhodného pacienta je třeba hodnotit rozsah a klinickou závažnost trombotického postižení, stabilitu klinického nálezu, nekomplikovanost průběhu s normálními životními funkcemi pacienta, riziko krvácení a nepřítomnost pokročilé renální insuficience. Je třeba také zajištění technických podmínek tohoto způsobu léčby. Aplikaci nízkomolekulárních heparinů lze řešit různým způsobem - zácvkem samotného pacienta nebo rodinných příslušníků, denním dojížděním do ordinace, návštěvami u pacienta apod. Nutný je i dostatečně praktický systém dozoru nad ambulantně léčeným pacientem a monitorace souběžně probíhající perorální antikoagulační léčby a případných komplikací léčby. Hlavní faktory pro kontraindikaci ambulantní léčby žilní trombózy jsou přehledně uvedeny v **tabulce 27** podle Samama a spol. 2002 (153).

**Tabulka 27. Kontraindikace ambulantního způsobu léčby žilní trombózy**

alterace vitálních funkcí pacienta  
 symptomatická plicní embolizace  
 nevhodné domácí prostředí nebo chybějící medicínský dohled  
 renální insuficience (clearance kreatininu pod 30ml/min)  
 nedávné nebo trvající krvácení  
 opakované (více než 2) trombotické příhody v anamnéze  
 těhotenství  
 hereditární trombofilie s deficitem antitrombinu  
 vředová choroba

### 9.9.3. Trombolytická léčba

Zahájení léčby žilní trombózy podáváním trombolytik má výrazně lepší účinek, než použití samotných antikoagulancií. Dochází po nich mnohem častěji k úplnému zprůchodnění trombotických uzávěrů (asi 10krát častěji, než při heparinu), které může mít významný klinický dopad v následně nižší frekvenci posttrombotického syndromu na postižených končetinách a menším výskytu recidiv žilní trombózy. Jedním z důvodů, proč není až dosud častěji používaná, je mnohem větší počet kontraindikací a komplikací, než při antikoagulační léčbě. Při indikaci k trombolyze je třeba, aby případný prospěch z léčby byl zvažován oproti možným rizikům s ní spojeným. Proto není doporučována jako rutinní postup, ale uvažována ve vybraných případech, především u osob mladšího věku, bez rizik krvácení a se závažným klinickým nálezem v důsledku proximálně lokalizované trombózy – při stavech odpovídajících nebo podobných obrazu phlegmasie, neustupujících při obvyklé léčbě heparinem, nebo komplikovaných plicní embolizací (154).

#### ***Systemová trombolyza.***

Systémové podání trombololytika je v současné době u žilní trombózy doporučováno jen jako součást léčby u pacientů s masivní plicní embolií. V léčbě samotné žilní trombózy, pokud je indikovaná, by měla být dávána přednost lokálnímu způsobu podání, v podobě katétre řízené trombolýzy.

### ***Lokální trombolýza.***

Katetrizační způsoby aplikace trombololytik představují podstatně účinnější a bezpečnější způsob terapie. Zavedení katétru s postranními otvory do místa žilního uzávěru umožňuje aplikovat trombololytikum přímo do trombu a to v koncentracích, jaké nejsou při systémovém podání dosažitelné (155). Úplné zprůchodnění trombotických postižení je při tomto postupu dosaženo významně častěji a rychleji, při celkově nižší dávce léku a s menším výskytem komplikací (156,157). Reziduální stenózy po zprůchodnění mohou být bezprostředně řešeny provedením PTA a případně implantací stentů. Dosavadní zkušenosti ukazují, že po úvodní katétre řízené trombolýze dochází méně často k vývoji posttrombotického syndromu, než je tomu při použití samotné antikoagulační léčby (157)

### **9.9.4 Další léčba**

#### ***Katetrizační mechanické prostředky***

Perkutánně prováděné mechanické odstranění trombů z postižených žil představuje další invazivní přístup k léčbě žilní trombózy, který je v posledních letech rozvíjen (157). Navržené typy katétrů používají k fragmentaci trombotických hmot vysokorychlostních rotačních přístrojů nebo hydrodynamického účinku prudce aplikovaného stříku fyziologického roztoku a jejich účinnost je optimální u čerstvých trombů, netrvajících déle, než 2 týdny. I když se jedná o slibné léčebné přístupy, dosavadní zkušenosti neumožňují jasné určení jejich významu v klinické praxi a vyžadují ověření v dlouhodobějších klinických studiích.

#### ***Chirurgická léčba***

Chirurgický přístup k léčbě žilní trombózy není běžným postupem a představuje alternativu vhodnou pro vybrané případy. Provedení trombektomie může být řešením pro pacienty s těžkým klinickým nálezem a s kontraindikací trombololytické léčby. Bezprostřední klinický efekt bývá velmi příznivý, často je však provázen reokluzemi, k jejichž zabránění se trombektomie obvykle kombinuje se založením dočasné a-v komunikace, zvyšující průtok v postižené oblasti. Na operační výkon navazuje obvyklá antikoagulační léčba heparinem a perorálním přípravkem. Dočasná a-v píštěl se odstraňuje obvykle za 6 týdnů po trombektomii. K uzávěru a-v komunikace lze použít také perkutánní intervenční techniky (158). Jedním z důvodů pro zdrženlivý přístup k indikacím trombektomie je nedostatek klinických studií, které by porovnávaly tento postup se standardní léčbou žilní trombózy.

### **9.9.5 Lokální a podpůrná léčba.**

#### ***Kompresní pomůcky***

Součástí léčby akutní žilní trombózy je přikládání kompresních bandáží nebo zdravotních punčoch. U ležících pacientů je adekvátní použití tzv. antiembolických punčoch (v bílém provedení), které vytvářejí dostatečný tlak (I.kompresní třída) pro ležícího pacienta. Chodícím pacientům je však třeba předepisovat normální typ punčoch (tmavších barev), které odpovídají II.kompresní třídě. Význam používání kompresních pomůcek v léčbě pacientů s žilní trombózou je doložen klinickými studiemi, ukazujícími méně než poloviční výskyt posttrombotického syndromu s projevy chronické žilní insuficience na postižených končetinách, ve srovnání s osobami, které ji nepoužívají (159, 160).

**Léčebný režim.**

Dřívější názory na nutnost přísné imobilizace pacienta s žilní trombózou, k zabránění plicní embolizace, byly v současnosti přehodnoceny, protože nebyly klinickými studiemi potvrzeny. Naopak, ukazuje se, že časná mobilizace s přiloženou kompresí vede k rychlejšímu ústupu klinických příznaků, než při klidovém režimu (161), který spíše vytváří podmínky pro progresi nálezu. Nemocné proto nenutíme do absolutního klidu ani v počátku onemocnění. Imobilizace může být někdy vynucená, pokud je použito infuzní aplikace nefrakcionovaného heparinu. Použití nízkomolekulárních heparinů naopak umožňuje pacientům volnost pohybu. Jakmile ustoupí bolestivost končetiny (obvykle 1-2 dny při nekomplikovaném průběhu), necháváme pacienta s přiloženou kompresí chodit.

**9.10 Prevence kaválním filtrem**

Zavádění filtrů do dolní duté žíly nahradilo někdejší chirurgické přístupy (podvazy, plikace, svorky) indikované k zabránění embolizací ze zdrojů na dolních končetinách a v malé pánvi. Kavální filtr se stává běžnou metodou dostupnou i mimo velká centra. Filtry jsou vyráběny v různých technických provedeních, k dočasné nebo trvalé implantaci. Indikace kaválního filtru musí být vždy velmi pečlivě zvážena s posouzením všech níže uvedených indikačních kritérií. Neexistují žádné přesvědčivé důkazy, že by kavální filtry měly jakoukoli významnou výhodu či přednost proti antikoagulační léčbě v rutinní profylaxi akutní plicní embolie, protože výskyt opakované plicní embolie je při správně vedené antikoagulační léčbě nízký. Špatně či nedostatečně vedená antikoagulační léčba nemůže být jediným základem indikace kaválního filtru.

Zavedení filtru neznamená v žádném případě ústup od antikoagulační léčby, pokud pro to neexistují závažné důvody nesnášenlivosti či kontraindikace této léčby.

Samotné kavální filtry mají řadu komplikací (migrace filtru, perforace dolní duté žíly, trombóza filtru, trombóza dolní duté žíly, trombóza renálních žil, vznik kolaterál s možností embolie cestou kolaterál).

U nemocných v kritickém stavu by měl být filtr zaveden přímo na lůžku koronární jednotky nebo JIP. Kavální filtry se zavádějí perkutánní katetrizační technikou do dolní duté žíly cestou v. jugularis interna nebo v. femoralis, většinou infrarenálně.

Léčba kaválním filtrem je indikována v těchto situacích:

- a) u nemocných, u nichž je antikoagulační léčba kontraindikována nebo nebezpečná (maligní onemocnění, akutní krvácení v průběhu antikoagulační léčby, stav po operaci, zvláště neurochirurgické),
- b) u nemocných, u nichž dojde k prokázané recidivě plicní embolie při dobře vedené antikoagulační léčbě,
- c) profylaktické zavedení kaválního filtru je vhodné u rizikových nemocných před operací (existují dočasné kavální filtry),
- d) suprarenální uložení kaválního filtru je indikováno především u nemocných, u nichž trombus zasahuje až k vyústění renálních žil, dále u žen, které plánují graviditu a u gravidních.
- e) Další-relativní indikaci, může představovat dokumentovaná přítomnost volného vlajícího trombu v proximálních částech žilního řečiště.

Ani implantace filtru nezabrání u části pacientů plicní embolizaci, ke které může dojít přes kolaterální oběh nebo z trombu lokalizovaného přímo na filtru. Doporučuje se proto, aby antikoagulační léčba byla souběžně používána nebo znovu nasazena, pokud dojde ke změně a důvody kontraindikace ustoupí.



Dočasný kavální filtr představuje zajímavou ale spornou indikaci u nemocných po těžké masivní plicní embolii s kardiogenním šokem, kde další plicní embolie by mohla být smrtelná. Kavální filtr může být úspěšně odstraněn i za 3-6 měsíců

Nedávná randomizovaná studie ukázala, že nejúčinnější prevencí je kombinace kaválního filtru a antikoagulační léčby. Bez antikoagulační léčby byla účinnost filtru v prevenci plicní embolie menší (162). Studie PREPIC 2005 (163) randomizovala 400 pacientů po žilní tromboze nebo plicní embolii k implantaci kaválního filtru nebo ne. Po 8 letech kavální filtr snížil významně výskyt plicních embolií o 63%, ale celková mortalita nebyla kavárními filtry ovlivněna. Výsledky této studie nepodporují širší aplikaci kavárních filtrů v prevenci plicní embolie.

Volně vlající tromby byly vždy považovány za potenciální indikaci pro přerušení dolní duté žíly nebo pro chirurgickou trombektomii pro předpokládané vysoké riziko embolizace.

## **10. Prevence**

Smrtící plicní embolie může představovat prvou a konečnou klinickou prezentaci u nemocných s asymptomatickou hlubokou žilní trombózou. Navíc neinvazivní testy mají nízkou senzitivitu v rozpoznávání hluboké žilní trombózy u asymptomatických nemocných (164). Z těchto důvodů je systematická prevence žilní tromboembolie nutná u nemocných se zvýšeným rizikem. Bohužel farmakologická prevence se užívá méně než by bylo třeba (165).

Bez profylaxe je incidence fatální plicní embolie 0,5% u nemocných s nízkým rizikem, 1,5% u pacientů s elektivní ortopedickou operací kyčle a incidence dosahuje 5% u pacientů operovaných pro frakturu krčku kosti stehenní (166,167).

### **Změny oproti doporučením ACCP z roku 2001:**

**Z nových léků:** Fondaparinux

**Opuštěné léky či způsoby léčby:** adjustované dávky heparinu, danaparoid, dextran, rekombinantní hirudin

**Závažné negativní doporučení:** Aspirin

*Nelze zatím považovat kyselinu acetylsalicylovou za plnohodnotnou náhradu jiných osvědčených způsobů prevence. Podle posledních doporučení nelze farmakologickou profylaxi kyselinou acetylsalicylovou považovat v monoterapii za lege artis postup při prevenci žilních tromboembolií (138).*

### **10.1 Fyzikální metody**

Důležitá je časná mobilizace nemocného po operacích.

Cvičení - dorzální a plantární flexe nohou po dobu alespoň jedné minuty každou hodinu u nemocných upoutaných na lůžko (srdeční selhání, infarkt myokardu).

Elastické antitrombotické punčochy (komprese na nártu okolo 20 mm Hg)

Nejúčinnější fyzikální prevencí je intermitentní elastická komprese nafukovacími punčochami. Sníží výskyt trombózy až o 60%. Užívá se hlavně u nemocných, kde i malé krvácení by představovalo vážnou komplikaci (neurochirurgie).

Časné vstávání a časná rehabilitace nemocných po operacích snížily výskyt akutní žilní trombózy. Při malém riziku trombózy stačí v době, kdy nemocní nemohou chodit cvičení (dorzální a plantární flexe nohou po dobu alespoň jedné minuty každou hodinu (např. u nemocných se srdečním selháním, při akutním infarktu myokardu). Při malém a středním riziku mají význam elastické antitrombotické punčochy s malým svěrem (komprese nad kotníkem vleže okolo 20 mm Hg)

Nejúčinnější fyzikální prevencí je intermitentní elastická komprese nafukovacími punčochami. Sníží výskyt trombózy až o 60%. Užívá se hlavně u nemocných, kde i malé krvácení by představovalo vážnou komplikaci (neurochirurgie).

### **10.2 Farmakologická prevence:**

Nízkomolekulární heparin je účinnější a bezpečnější nežli nefrakcionovaný heparin, výhodou je podávání jen 1x denně s.c. Je provázen menším výskytem krvácivých komplikací. Ve většině indikací se podává před operací. Existuje možnost profylaktického podání pentasacharidu – fondaparinuxu.

### **10.3 Prevence v některých specifických oblastech**

#### **10.3.1 Všeobecná chirurgie**

Výskyt proximální hluboké žilní trombózy u nemocných bez prevence činí 6-7%. Výskyt klinicky manifestní plicní embolie a fatální plicní embolie činí 1,6% a 0,9% resp. (168).

Historicky nejvíce studovanou metodou prevence představuje podávání minidávek heparinu - 5000 IU každých 8-12 hodin, při čemž prvá dávka se podá 2 hod. před operací. Minidávky heparinu sníží výskyt hluboké žilní trombózy z 25% na 8%. Nízkomolekulární hepariny jsou však stejně účinné a mají výhodu jednoho podání a nahrazují minidávky heparinu v prevenci žilní tromboembolie. Dávky vyšší než 3400 anti-Xa IU denně byly provázeny vyšším výskytem krvácivých komplikací nežli minidávky heparinu (168). Dávky nižší vedou k nižšímu výskytu krvácivých komplikací.

U pacientů s nízkým rizikem jsou dostatečnou prevencí žilní tromboembolie fyzikální metody. Farmakologická prevence hepariny nepřináší významnější profit.

U nemocných se středním rizikem je indikována farmakologická prevence hepariny (u nízkomolekulárního heparinu méně než 3400 anti-Xa IU 1x denně) a fyzikální metody. U nemocných s vyšším rizikem platí stejná pravidla prevence jako u středního rizika.

#### **10.3.2 Operace u maligních onemocnění**

Prevence žilní tromboembolie u maligních onemocnění odpovídá doporučení pro nemocné ve vysokém riziku žilní tromboembolie. Historicky prokázanou možností je aplikace mini dávky heparinu 3x denně. Porovnání enoxaparínu a nízkomolekulárním heparinem ukázalo obdobnou účinnost. Dermatan sulfát, selektivní inhibitor trombinu, byl porovnán s minidávkami heparinu v prevenci u nemocných podstupujících operaci pro maligní onemocnění (169). Dermatan sulfát byl podáván v dávce 600 mg i.m. 2 dny před operací a poté 300 mg 1x denně, minidávky heparinu pak 3x denně 5000 IU. Výskyt žilní tromboembolie činil 15% u nemocných léčených dermatan sulfátem a 22% u nemocných léčených minidávkami heparinu. Rozdíl byl statisticky významný ( $p=0,03$ )(164). Intermitentní kompresivní punčochy mají omezenou účinnost u nemocných s maligním onemocněním.

#### **10.3.3 Větší ortopedické operace**

##### Náhrada kyčelního kloubu

Výskyt hluboké žilní trombózy dosahuje 51% při flebografické diagnostice. Zhruba polovina z těchto trombóz jsou proximální. 2 různé meta-analýzy demonstrovaly, že minidávky heparinu (170) a aspirin jsou účinnější než placebo v prevenci žilní tromboembolie. Oba způsoby jsou však relativně málo účinné. Ortopedé v USA dávají přednost orální antikoagulační prevenci, v Evropě se dává přednost nízkomolekulárnímu heparinu. Reviparin a enoxaparin se ukázaly být stejně účinné v prevenci hluboké žilní trombózy u těchto nemocných.

Slibné výsledky byly též získány s danaparoidem, komplexní směsí dermatan sulfátu a chondroitin sulfátu (171).

#### Elektivní náhrada kolenního kloubu

Průměrný výskyt hluboké žilní trombózy (proximální i distální) činí 61% podle flebografie. Asi 25% z nich byly proximální hluboké žilní trombózy. Prevencí volby je nízkomolekulární heparin, který je účinnější než perorální antikoagulační léčba. Incidence i při použití prevencí nízkomolekulárním heparinem zůstává vysoká a činí 25-45% (172,173). Nízkomolekulární heparin je však provázen častějšími krváceními z místa operace nežli warfarin (166).

#### Chirurgická léčba fraktury krčku kosti stehenní

Průměrný výskyt hluboké žilní trombózy činí 51% (zjištěno flebografií). Zhruba 50% z nich bylo proximálních (166). Žádný typ prevence není ideální a žádný typ prevence není také obecně přijímán, což je způsobeno vysokým věkem většiny nemocných a nedávným traumatem zvyšujícím riziko krvácení. Nejčastěji se používá nízkomolekulární heparin nebo perorální antikoagulační léčba používající nízké dávky warfarinu. Vždy je navíc nutné používat intermitentní pneumatické kompresivní punčochy nebo elastická obinadla.

#### Optimální doba trvání prevence po větších ortopedických operacích

Prokoagulační aktivita přetrvává až 4 týdny po operaci a řada studií dokládá, že riziko žilní tromboembolie přetrvává až 3 měsíce po náhradě kyčelního kloubu.

Jeden měsíc podávání nízkomolekulárního heparinu po elektivní náhradě kyčelního kloubu výrazně snížil incidenci hluboké žilní trombózy z 19-26% na 7-12% (174, 175, 176).

Konsensus ACCP z roku 2004 (138) doporučuje farmakologickou tromboprophylaxi nejméně 10 dní a u nemocných po náhradě kyčelního kloubu a operacích pro zlomeniny na dolních končetinách prodloužit tromboprophylaxi na 28-35 dní. K tromboprophylaxi je možné podat fondaparinux, warfarin či LMWH (177).

#### **10.3.4 Elektivní neurochirurgické operace**

Incidence žilní trombózy kolísá mezi 19% a 50%. Rizika krvácení jsou pro neurochirurgické zákroky zásadní a proto se dává přednost fyzikálním metodám prevence (intermitentní nafukovací punčochy nebo elastická obinadla). Existují však data o tom, že enoxaparin (40 mg 1x denně) snížil incidenci hluboké žilní trombózy z 32,6% na 16,9% a incidenci proximální hluboké žilní trombózy z 13,2% na 5,4% aniž zvýšil výskyt krvácivých komplikací (178).

#### **10.3.5 Ischemické mozkové cévní příhody**

Výskyt hluboké žilní trombózy činí 60% bez preventivních opatření. Fatální plicní embolie se vyskytuje u 1-2% nemocných. 2 velké studie hodnotily léčebný efekt nefracionovaného heparinu, aspirinu (179) a danaparoidu- studie TOAST (180). Studie International Stroke Trial prokázala významně snížený výskyt fatální a nefatální plicní embolie u nemocných léčených nefracionovaným heparinem (5000 nebo 12500 IU). Vyšší dávka heparinu byla provázena častějšími krvácivými komplikacemi, ale nebyla účinnější nežli nižší dávka heparinu. Aspirin výskyt plicní embolie nesnižoval. Ve studii TOAST (180) nemocní léčení plnou dávkou danaparoidu (plazmat. anti-Xa, 0,6-0,8 IU/ml, léčba zahájena v průběhu prvních 24 hod. ischemické mozkové cévní příhody) nevykazovali výskyt hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie, v kontrolní skupině výskyt činil 0,4%.

### 10.3.6 Různé způsoby prevence žilní trombózy a plicní embolie v souvislosti se stupněm rizika tromboembolie.

**Tabulka 28** ukazuje přehledně rizikové skupiny chirurgických pacientů a doporučenou profylaxi.(138)

Tabulka 28 **Rizikové skupiny chirurgických pacientů a doporučená profylaxe**

<b>Rizikové skupiny chirurgických pacientů</b>	<b>Doporučovaný profylaktický režim</b>
<b>Nízké riziko</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>malý výkon u pacienta</li> <li>bez přídatných rizikových faktorů</li> <li>výkony prováděné v místní anestézii i u pacientů riziky (s trombofilními stavy)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bez specifické profylaxe, pouze časná a „agresivní“ mobilizace</li> </ul>
<b>Střední riziko</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>malá operace u pacienta s přídatnými riziky</li> <li>operace u pacienta mezi 40-60 lety bez přídatných rizik</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>LDUH po 12 hodinách,</li> <li>LMWH do 3400 j denně nebo kompresivní punčochy nebo intermitentní pneumatická komprese</li> </ul>
<b>Vysoké riziko</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>operace u pacienta nad 60 let nebo ve věku 40-60 s přídatnými riziky</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>LDUH po 8 hodinách,</li> <li>LMWH nad 3400 j denně nebo</li> <li>intermitentní pneumatická komprese</li> <li>fondaparinux 2,5 mg denně</li> </ul>
<b>Velmi vysoké riziko</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>operace u pacientů s mnohočetnými rizikovými faktory (nad 40 let, rakovina, předchozí žilní tromboembolie...)</li> <li>náhrada kyčelního nebo kolenního kloubu, fraktura proximální části femuru</li> <li>těžké trauma</li> <li>operace páteře</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>LMWH nad 3400 j denně nebo</li> <li>fondaparinux 2,5 mg denně nebo <ul style="list-style-type: none"> <li>VKA (INR 2,0-3,0) vždy v kombinaci s intermitentní pneumatickou kompresí nebo kompresivními punčochami</li> </ul> </li> </ul>

Následující **tabulka 29** ukazuje doporučení profylaxe žilní trombózy v ortopedii podle ACCP doporučení z roku 2004 (138)

Tabulka 29 **Profylaxe hluboké žilní trombózy v ortopedii (138)**

	<b>Náhrady kyčelního kloubu</b>	<b>Náhrady kolenního kloubu</b>	<b>Fraktury dolních končetin</b>
Rutinní profylaxe	<b>Ano</b>	<b>ano</b>	<b>Ano</b>
Doporučené možnosti	<b>LMWH , Fondaparinux VKA</b>	<b>LMWH, Fondaparinux VKA ,IPC</b>	<b>Fondaparinux, LMWH, LDUH, VKA</b>
<b>Nedoporučuje se</b>	<b>ASA, LDUH IPC</b>	<b>ASA, LDUH,</b>	<b>ASA</b>

VKA = kumariny, IPC= intermitentní pneumatická komprese, LDUH =malé dávky UFH, ASA= kyselina acetylsalicylová, LMWH=nízkomolekulární heparin

Preventivní dávky LMWH a UFH představují nejúčinnější způsob prevence žilní tromboembolie, snižují výskyt žilních trombóz o 60%. Velké srovnávací studie ukazují dokonce o něco větší účinnost LMWH - zvláště v prevenci při vysokém stupni rizika. Reodextran není v současné době doporučován. Warfarin je alternativou prevence nízkomolekulárním heparinem u operací s nejvyšším rizikem, doporučené dávkování s INR 2,0-3,0.

V obecné chirurgii je možné shrnout zásady profylaxe tromboembolické nemoci takto:

- Malé dávky heparinu (LDUH) a LMWH snižují výskyt asymptomatické hluboké žilní trombózy, symptomatické žilní tromboembolie a fatální PE (až o 60%) a snižují všechny příčiny úmrtí
- Malé dávky heparinu a LMWH mají podobnou citlivost a bezpečnost
- U nemocných s nádory se má podávat LMWH ve vyšších dávkách

**Tabulka 30** pak demonstruje profylaktické režimy podle stupně rizika v operačních oborech.(138)

Tabulka 30. **Profylaktické režimy v operačních oborech (138)**

<p><b>Nízkomolekulární hepariny (LMWH)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dávkování podle anti-Xa jednotek (méně nebo více než 3400 anti-Xa j za den), LMWH v abecedním pořádku</li> <li>• cave regionální anestézie/analgezie</li> </ul>
<p><b>Obecná chirurgie</b></p> <p><b>Střední riziko (do 3400 anti-Xa j denně)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dalteparin 2500 j s.c. 2 hodiny před operací a jednou denně po operaci</li> <li>• enoxaparin 20 mg (2000 anti-Xa j) s.c. 2 hodiny před operací a jednou denně po operaci</li> <li>• nadroparin 0,3 ml s.c. 2-4 hodiny před operací a jednou denně po operaci</li> <li>• doba podávání obvykle 7-10 dní</li> </ul>
<p><b>Vysoké a velmi vysoké riziko (nad 3400 anti-Xa j denně)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dalteparin 5000 j s.c. večer před operací a dále 5000 j následující večery nebo 2500 j s.c. 2 hodiny před operací a 2500 j s.c. za 8-12 hodin (ne však dříve než 4 hodiny po</li> </ul>

<p>ukončení výkonu), v následujících dnech 5000 j s.c. každé ráno nebo (v ortopedii) 2500 j s.c. 4-8 hodin po výkonu (ne však dříve než 4 hodiny po ukončení výkonu), následující dny 5000 j s.c. každé ráno</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• enoxaparin 40 mg (4000 anti-Xa j) s.c. 12 hodin před operací a jednou denně po operaci <ul style="list-style-type: none"> <li>• nadroparin 0,3 ml s.c. 2-4 hodiny před operací a jednou denně po operaci nebo podle doporučení ACCP s respektováním denní dávky nad 3400 anti-Xa j denně 0,4 ml s.c. 12 hodin před výkonem a jednou denně po operaci</li> </ul> </li> <li>• obvyklá doba podávání LMWH je 7-10 dní po operaci <ul style="list-style-type: none"> <li>• u vybraných pacientů se zvláště vysokým rizikem hluboké žilní trombózy (např. po velkých operacích pro malignitu) je indikované prodloužené podávání LMWH na 2-3 týdny po propuštění z nemocnice</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Profylaktická dávka LMWH u obézních pacientů</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u velice obézních osob se doporučuje zvýšit obvyklou profylaktickou dávku LMWH o 25%</li> <li>• u osob s BMI nad 50 kg/m<sup>2</sup> je vhodné monitorovat anti-Xa aktivitu (cílová hodnota kolem 0,4 anti-Xa j/ml 4 hodiny po s.c. aplikaci)</li> </ul>
<p><b>Nízce dávkovaný nefrakcionovaný heparin (LDUH)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5000 j Heparin forte Léčiva v intervalech 8-12 hodin s.c., začátek 1-2 hodiny před operací ve středním nebo vysokém riziku jako alternativa tromboprolaxe LMWH</li> </ul>
<p><b>Časné vstávání a rehabilitace</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• při malém riziku trombózy stačí v době, kdy nemocní nemohou cvičit, dorzální a plantární flexe nohou po dobu alespoň jedné minuty každou hodinu</li> </ul>
<p><b>Elastické punčochy s graduovaným tlakem</b>  <b>Intermitentní pneumatická komprese</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zahájení bezprostředně před výkonem, pokračování do ukončení rekonvalescence (rehabilitace)</li> <li>• izolované u pacientů s významně vystupňovaným rizikem hemoragických komplikací farmakologické tromboprolaxe</li> <li>• elastické punčochy nebo intermitentní pneumatická komprese výrazně zvyšují ochranný efekt nepatinových režimů</li> </ul>
<p><b>Fondaparinux</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2,5 mg s.c. jednou denně se zahájením 6 hodin po operaci <ul style="list-style-type: none"> <li>• alternativa vyšší profylaktické dávky LMWH u pacientů podstupujících náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu nebo u osob s frakturou proximální části femuru</li> <li>• alternativa vyšší profylaktické dávky LMWH v abdominální chirurgii u pacientů ve vysokém riziku tromboembolických komplikací</li> </ul> </li> <li>• vhodná alternativa u všech pacientů s anamnézou HIT v posledních třech měsících, kteří vyžadují farmakologickou tromboprolaxi</li> </ul>

**Tabulka 31 Dávkování nízkomolekulárních heparinů a pentasacharidu v ortopedii (v tabulce jsou uvedeny obvyklé profylaktické dávky LMWH) (181)**

<b>Dalteparin (Fragmin)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. vyšší dávka: 1x denně 5000 j</li> <li>2. nižší dávka: 1x denně 2500 j</li> </ol>
-----------------------------	--

<b>Enoxaparin (Clexane)</b>	1. vyšší dávka: 1x denně 40 mg 2. nižší dávka: 1x denně 20-40 mg (u osob pod 60 kg: 20 mg)
<b>Nadroparin (Fraxiparine)</b>	1. vyšší <i>profylaktická dávka 1x denně</i> TEP kyčelního a kolenního kloubu, fraktura proximální části femuru hmotnost pacienta 1.-3. den od 4. dne < 50 kg 0,2 ml 0,3 ml 50-70 kg 0,3 ml 0,4 ml > 70 kg 0,4 ml 0,6 ml 2. nižší <i>profylaktická dávka 1x denně</i> artroskopie kolenního kloubu (je-li LMWH indikován), poranění dolní končetiny hmotnost pacienta dávka < 80 kg 0,3 ml > 80 kg 0.4 ml
<b>Bemiparin (Zibor)</b>	3500 IU s.c. 6 hodin po TEP kyčelního a kolenního kloubu,
<b>Fondaparinux (Arixtra)</b>	2.5 mg 1x denně s.c.

U pacientů s dalšími rizikovými faktory tromboembolické nemoci je nutno konzultovat hematologa ohledně podání vyšší dávky LMWH

### 10.3.7 Prevence žilní tromboembolie u interních nemocných

Významné riziko tromboembolické nemoci je podle současných názorů nejen v chirurgických oborech, ale i u interních a neurologických nemocných.

**Tabulka 32** demonstruje rizikové faktory žilní tromboembolie u interních nemocných.

**Tabulka 32 Rizikové faktory pro profylaxi tromboembolické nemoci u interních nemocných (182)**

<b>Na podkladě důkazů (evidence based medicíny)</b>	<b>Na podkladě dohody (consensus based)</b>	<b>Faktory ke zvážení</b>
Kardiovaskulární choroby Infekční choroby Aktivní a léčené nádorové onemocnění Plicní choroby Revmatické choroby Neurologická onemocnění	Zánětlivé choroby s imobilizací Nespecifické střevní záněty dlouhá mobilita věk >70 let Varixy Dehydratace Obezita Těhotenství/šestinedělí Hormonální léčba Nefrotický syndrom Trombofilie nebo trombocytóza	Délka profylaxe Renální insuficience Chirurgické krvácení Pokročilé přidružené choroby Vysoké riziko smrti a komplikací Přidružené podávání protidestičkových léků Přidružené choroby s rizikem krvácení

Nemocní se srdečním selháním profitují podle studie MEDENOX (183) z tromboprolaxe pomocí LMWH. Nízkomolekulární heparin snižuje riziko žilní tromboembolie až o 71%.

Profylaxe u nádorových chorob: Farmakologická prevence pomocí LMWH snižuje u nemocných s nádorovými chorobami mortalitu z 32% na 19%.

Podávání LMWH vede ke snížení četnosti žilních tromboembolií u plicních nemocných o 13,1%.

Tromboprolaxe snižuje riziko žilní tromboembolie u revmatických nemocných o 52%

LMWH v tromboprolaxi u neurologických onemocnění: snižuje riziko plicní embolie o 58%, u infekčních chorob potom prevence pomocí LMWH snižuje riziko žilní tromboembolie o 59%.(184).

Podle závěrů ACCP pro tromboprolaxi u interních a neurologických ležících nemocných s klinickými rizikovými faktory pro žilní tromboembolii (nádory, srdeční selhání, sepse, anamnéza žilní tromboembolie a závažné plicní onemocnění) je nutné podat LMWH, nebo mini-dávky UFH.

### **Možnosti prevence tromboembolické nemoci při dálkových letech – economy class syndrom**

Recentní práce ukazují, že běžné cestování letadlem na malé a střední vzdálenosti nezvyšuje riziko symptomatické žilní tromboembolie. Riziko se může uplatňovat pouze při cestování delším než 6-10 hodin. U dálkových letů se jako prevence doporučuje cvičení dolními končetinami, dostatečné pití nealkoholických tekutin, u nemocných s varixy na dolních končetinách elastické punčochy a u osob s anamnesou tromboembolické nemoci podání LMWH v preventivní dávce před letem. Dosavadní důkazy o vztahu žilní tromboembolie k cestování letadlem jsou však jen nepřímé a skromné, navíc nezávislý epidemiologický průkaz tohoto vztahu zatím podán nebyl.

### **11. Posudkové hledisko**

Akutní plicní embolie má příliš měnlivou závažnost. Proto lze hovořit jen o prvé atace plicní embolie u nemocného bez jiného závažného onemocnění, kdy by pracovní neschopnost neměla přesáhnout 4 týdny po propuštění z nemocnice. U ostatních nemocných nutné individualizovat.

Trvala pracovní neschopnost (invalidita) může být způsobena buď jen přidruženým závažným onemocněním nebo opětovanou embolizací s prokázanou těžkou plicní hypertenzí. Pokud plicní hypertenze není těžká a nejsou známky srdečního selhání může nemocný vykonávat duševní práci.

Dlouhodobá prognóza je určována ev. přítomností jiného závažného onemocnění. V jeho nepřítomnosti pak je nevhodná tělesná práce u opětované plicní embolizace provázené plicní hypertenzí; při těžší plicní hypertenzi vhodná invalidizace.

### **12. Plicní embolie a žilní trombóza v graviditě**

Gravidita a šestinedělí je fyziologický navozený, získaný trombofilní stav, který má 4x - 10x větší riziko tromboembolické nemoci s incidencí 0,5 - 1/1 000 těhotných. Riziko žilní trombózy a plicní embolie je 5x větší u těhotných žen v porovnání s netěhotnými ženami stejného věku. Na 100 000 těhotných lze pozorovat 60 plicních embolií a 1 úmrtí. Mortalita tedy činí 1/100 000.. Riziko žilní tromboembolie stoupá s průběhem gravidity a je 2x - 3x větší v šestinedělí a po porodu císařským řezem. Žilní tromboembolie představuje častou příčinu mateřské úmrtnosti a je zajímavé, že hluboká žilní trombóza postihuje více levou dolní končetinu (75% -80% případů). .



Příčiny většího rizika žilní tromboembolie v graviditě jsou komplexního charakteru. Můžeme je rozdělit na:

### 1) změny hemostázy

- a) zvýšení hladiny koagulačních faktorů – fibrinogenu, faktoru VIII, von Willebrandova faktoru, faktoru IX a i ostatních faktorů
- b) snížení některých fyziologických inhibitorů (proteinu S, antitrombinu, či získaná APC-R)
- c) snížení fibrinolytické aktivity - pokles tPa, zvýšení PAI-I, změny TAFI

### 2) změny reologické

- a) snížení rychlosti průtoku v cévách
- b) větší distenze žil

### 3) útlak cév zvětšenu dělohou

Za rizikové faktory pro žilní tromboembolii v graviditě se považují:

- věk nad 35 let
- obezita (BMI nad 35)
- rozsáhlé varixy na dolních končetinách
- multigravidita
- imobilizace v graviditě
- kouření cigaret
- pozitivní rodinná či osobní anamnéza tromboembolie
- známý vrozený či získaný trombofilní stav

Vrozené trombofilní stavy nemají všechny stejnou rizikovost a můžeme je rozdělit na dvě skupiny.

1. trombofilní stavy s vysokou prevalencí a nižší trombofilností  
mutace faktoru V Leiden a faktoru II 20210A v heterozygotní formě
2. trombofilní stavy s nižší prevalencí a vyšší trombofilností  
deficit antitrombinu, proteinu C a S, homozygotní forma, mutace faktoru V Leiden a faktoru II20210A (185)

Toto dělení je nutné ke správnému zhodnocení klinického významu všech rizikových faktorů žilní tromboembolie v graviditě.

75% žilních trombóz nastává v předporodní době, naopak v poporodní době se vyskytuje 66% plicních embolií (8).

#### 12.1 Diagnostika

Tak jako u stavů mimo graviditu, je plicní embolie v graviditě nedostatečně diagnostikována. Hrozí však i nebezpečí falešně pozitivní diagnózy plicní embolie, a tím i riziku zbytečné antikoagulační léčby. V diagnostice upozorňuje na plicní embolii náhle vzniklá dušnost. Plicní infiltrát na RTG plic spolu s dušností a jinak nevysvětlitelnými teplotami připisován je někdy mylně připisován pneumonii. Naopak většina případů bolesti na hrudi a kolapsu je připisována plicní embolii.

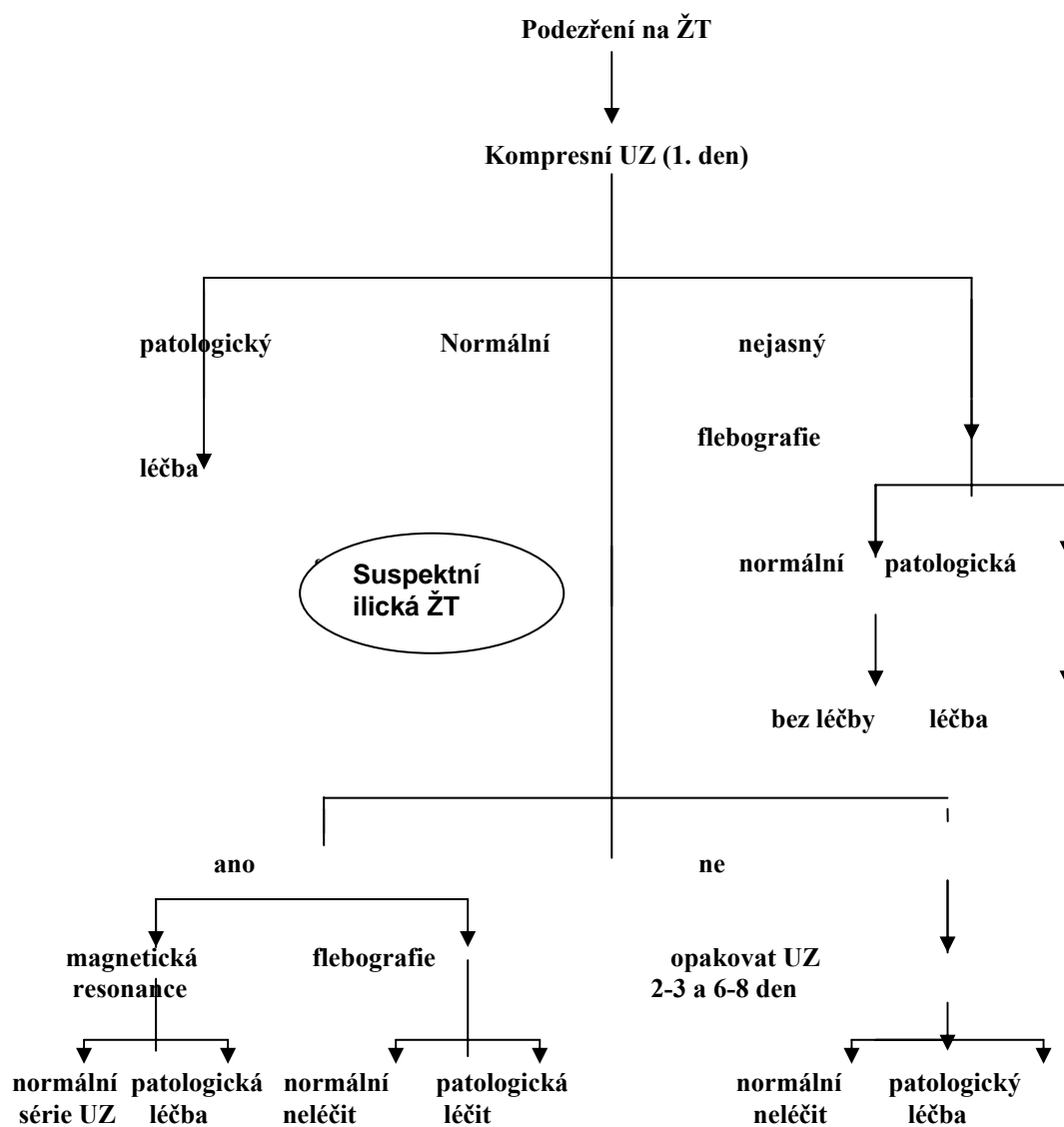
Diagnostika žilní trombózy a plicní embolie se neliší od zásad uvedených v návrhu. Bolestivost, ev. otok inguinální krajiny musí u lékaře vzbudit vážné podezření na pánevní trombózu. Pacientku je třeba hospitalizovat již při pouhém podezření na hlubokou žilní trombózu.

Diagnostika žilní trombózy u těhotných je diagnostický problém. Kontrastní flebografie jako zlatý standard pro rozpoznání žilní trombózy není optimální, protože je invazivní a

zatěžuje zářením. Nejvhodnějším testem je kompresní ultrasonografie, kterou je však potřeba při negativním nálezu opakovat 2. a 3. den a při negativním nálezu ještě po týdnu. D dimery jsou v těhotenství málo specifické

Cenné je pro diagnózu plicní embolie vyšetření echokardiografické, EKG a RTG snímek plic a plicní perfúzně-ventilační scan. Neinvazivní metody detekce žilní trombózy dnes prakticky nahrazují kontrastní flebografií, nicméně v graviditě před rozhodnutím o indikaci antikoagulační léčby (jsou-li výsledky neinvazivních vyšetření nejednoznačné) se všemi jejími riziky lze indikovat vyjíměčně i toto vyšetření, protože riziko ozáření plodu je malé. Kombinace RTG hrudníku, ventilačně-perfúzního scanu a plicní arteriografie vystavuje plod méně než 0,5 radu, což je dávka, která ve většině studií nevedla ke vzniku významného rizika.

**Obr. 3** Algoritmus pro průkaz suspektní žilní trombózy v těhotenství (Ginsberg a Bates 2003)(186)



## 12.2 Prevence a léčba

Těhotné s rizikem žilní tromboembolie dispenzarizuje porodník. Porodník rozhodne o způsobu prevence. Zvláště vysoké riziko tromboembolie vykazují ženy s anamnézou tromboembolie mimo těhotenství

K racionální prevenci žilní tromboembolie v graviditě je možné rozdělit těhotné se zvýšeným rizikem do 3 skupin dle míry rizika (**tabulka 33**).

Tabulka 33 **Riziko žilní tromboembolie v graviditě a prevence (187)**

<b>Riziko žilní tromboembolie</b>	<b>Prevence žilní tromboembolie</b>
<p>1. nízké riziko žilní tromboembolie</p> <p><b>a) heterozygotní forma F V Leiden, F II20210A s negativní osobní anamnézou TEN,</b></p> <p><b>b) osobní anamnéza žilní tromboembolie, vzniklá v rizikové situaci, která již pominula a nejednalo se o graviditu či hormonální antikoncepci bez prokázaného vrozeného trombofilního stavu</b></p>	<p>kompresivní punčochy</p> <p>cvičení s dolními končetinami</p> <p>Warfarin v šestinedělí s cílovým INR mezi 2-3 ( lze kojit )</p> <p>LMWH - individuální zvážení u žen s dalšími rizikovými faktory - v dávce preventivní od III. trimestru gravidity</p> <p>poučení ženy o l. příznacích žilní trombózy a plicní embolie</p>
<p>2. střední riziko žilní tromboembolie</p> <p><b>a) deficit antitrombinu, proteinu C a S, faktoru V Leiden nebo faktoru II210210A v homozygotní formě či kombinovaný trombofilní stav - mutace faktoru V Leiden a faktoru II20210A v heterozygotní formě s negativní osobní anamnézou žilní tromboembolie</b></p> <p><b>b) žilní tromboembolie v osobní anamnéze, v časové souvislosti s graviditou či hormonální antikoncepcí bez prokázaného trombofilního stavu</b></p> <p><b>c) idiopatická - spontánní žilní tromboembolie bez prokázaného trombofilního stavu</b></p>	<p>kompresivní punčochy</p> <p>cvičení s dolními končetinami</p> <p>Warfarin v šestinedělí s cílovým INR mezi 2 - 3</p> <p>LMWH dle hmotnosti</p> <p>Termín zahájení nejméně od III. trimestru v případě trombofilních stavů od 2. poloviny gravidity</p> <p>u deficitu AT po celou dobu gravidity</p> <p>vždy nutná individuální úprava</p> <p>poučení o l. příznacích žilní trombózy a plicní embolie</p>
<p>3. vysoké riziko žilní tromboembolie</p> <p><b>a) osobní anamnéza žilní tromboembolie s prokázaným trombofilním stavem</b></p> <p><b>b) osobní anamnéza žilní tromboembolie - 2 a více příhod bez ohledu na okolnosti vzniku a bez prokázaného trombofilního stavu</b></p> <p><b>c) osobní anamnéza jedné, idiopatické, život ohrožující žilní tromboembolie bez prokázaného trombofilního stavu</b></p>	<p>kompresivní punčochy</p> <p>cvičení s dolními končetinami</p> <p>Warfarin v šestinedělí s cílovým INR mezi 2-3</p> <p>LMWH dávka nejméně poloviční terapeutické a adjustované s antiXa 0,2 - 0,6 - nejméně od III. trimestru, ale po individuálním zhodnocení i dříve</p> <p>poučení o prvních příznacích žilní trombózy či plicní embolie</p>

### **Léčebné možnosti můžeme shrnout do následujících bodů:**

Jednotlivé režimy podávání UFH či LMWH (upraveno dle doporučení 7. konference ACCP – The American College of Chest Physicians) (188)

- A. Miniheparinizace UFH – 5000 jednotek s.c. a` 12 hod.
- B. Středně-dávkovaný UFH – subkutánní aplikace dvou denních dávek dosahujících cílového nastavení antiXa aktivity 0,1 – 0,3 IU/ml.
- C. Adjustovaná dávka UFH – subkutánní aplikace dvou denních dávek dosahujících cílového nastavení terapeutických hodnot APTT.
- D. Profylaktické dávkování LMWH – – dalteparin 5000 jednotek s.c. a` 24 hod. denně či enoxaparin 40 mg s.c. a` 24 hod., nadroparin 0,3 ml s.c. a` 24 hod. (ev. Modifikace dávky zmíněných LMWH přepočtem na kg tělesné hmotnosti — 100 jednotek/kg tělesné hmotnosti a` 24 hod.).
- E. Středně-dávkovaný LMWH – dalteparin 5000 jednotek s.c. a` 12 hod. denně či enoxaparin 40 mg s.c. a` 12 hod., nadroparin 0,3 ml s.c. a` 12 hod. (ev. modifikace dle tělesné hmotnosti – 100–150 jednotek/kg tělesné hmotnosti a` 24 hod.).
- F. Adjustovaná dávka, či plná léčebná dávka LMWH – dalteparin 200 jednotek/kg tělesné hmotnosti za 24 hod., enoxaparin 100 jednotek (1 mg)/kg tělesné hmotnosti za 12 hod., nadroparin 100 jednotek//kg tělesné hmotnosti za 12 hod.

### **Poznámky:**

*Způsob aplikace:* subkutánně, je možné jej však podat i intravenózně — UFH. *Frekvence:* v případě UFH 2–3krát denně, v případě LMWH 1–2krát denně.

*Dávkování:* za preventivní dávku je považováno podání paušální doporučené dávky nebo dávky upravené dle tělesné hmotnosti s doporučením 100 IU LMWH (u UFH asi dvojnásobek) na kg tělesné hmotnosti a` 24 hod. z preventivních a 200 IU LMWH z léčebných důvodů.

*Kontrola účinku preventivní dávky heparinu:* není vždy nutná, ale prováděli se, jsou doporučena cílová rozmezí pro profylaxi či léčbu (viz níže) tzv. anti-Xa aktivity Fondaparinux může být použit jako selektivní antikoagulans u těhotných s prokázanou imunologickou reaktivitou na LMWH a UFH (189)

### **Algoritmus antitrombotického zajištění těhotných podle okolností a jim odpovídající míry rizika TEN**

#### **1. Léčba žen na dlouhodobé antikoagulační terapii plánujících těhotenství:**

- náhrada perorálních antikoagulancií terapeutickým UFH nebo LMWH do 6. gestačního týdne.

#### **2. Léčba žilní tromboembolie během těhotenství:**

- adjustované dávky LMWH či adjustované dávky UFH (po ev. i.v. bolusové léčbě). Léčba spočívá ve 14denní aplikaci léčebné dávky heparinu a z jejího přechodu na profylaktickou dávku s přihlédnutím k trombofilním dispozicím. Po individuálním zhodnocení všech rizikových faktorů lze podávat terapeutickou dávku UFH nebo LMWH do porodu.
- Poznámka: Individuálně lze zvážit i chirurgickou léčbu – trombektomii

#### **3. Trombofilie a porodnické komplikace:**

- a) u pacientek s rekurentními aborty (více než tři) s prokázaným nosičstvím některé z forem trombofilních mutací do 8. gestačního týdne antiagregační terapie acetylsalicylovou kyselinou (anopyrin 100 mg) a od 8. gestačního týdne profylaktická dávka LMWH.
- b) u žen s anamnézou těžké preeklampsie, HELLP syndromu, abrupce placenty, těžké formy IUGR nebo s jinak nevysvětlitelným intrauterinním úmrtím plodu: prekoncepční záchyt trombofilních stavů. Častější sledování stavu plodu in utero pomocí UZ technik – od 30. gestačního týdne po 3 týdnech. Při pozitivitě záchytu antiagregační léčba od počátku těhotenství LMWH od 20. gestačního týdne v profylaktické nebo střední dávce dle individuálního posouzení.
- c) u těhotných s APA a historií 2 nebo více časných potratů (do 10. týdne těhotenství): ASA (100 mg denně) od počátku gravidity a od 12. týdne profylaktické dávky LMWH + mini- nebo střední dávky UFH nebo profylaktický LMWH
- d) u pacientek s antifosfolipidovým syndromem (APA) s výskytem pozdních těhotenských ztrát či pozdních těhotenských komplikací profylaxe LMWH v terapeutických dávkách (F) od 20. gestačního týdne. Pacientky s APA a historií VTE mající dlouhodobou léčbu PAK jsou během těhotenství na adjustovaných dávkách LMWH nebo UFH + ASA s výhledem dlouhodobé antikoagulační léčby.
- e) pacientkám s APA bez dosud prodělané VTE nebo ztráty plodu – aplikujeme ASA (100 mg) od počátku gravidity a dle dalšího průběhu klinického a případně laboratorního nálezu ev. Přecházíme na miniheparinizaci UFH, profylaxi LMWH. f) pacientky se systémovým onemocněním (lupus erythematodes) – ASA do 12. gestačního týdne, pak přechod na LMWH v profylaktických dávkách do 8. týdne po porodu (postpartálně možno PAK), kombinace s kortikoidy dle individuálních dispozic a ev. Konzultací s ošetřujícími lékaři (revmatolog, hematolog apod.). Při vysoké aktivitě onemocnění (vysoké titry APA) je k dispozici možnost podání IVIG.

### ***Obecný algoritmus prevence žilní tromboembolie v gynekologii a porodnictví***

- určení stupně rizika (viz výše) + (případně vyšetření trombofilního stavu ve spolupráci s hematologem)
  - nasazení profylaxe: LMWH (UFH) v preventivní dávce 8–6 hod před výkonem; LMWH (UFH) v preventivní dávce 8–6 hod po výkonu; LMWH (UFH) v preventivním dávkování ponechat v jedné denní dávce 5–14 dní; LMWH nebo UFH nebo kumariny (do okamžiku mobilizace, rekonvalescence, stabilizace stavu či laboratorního nálezu). Současná tendence vede spíše k prodloužení prevence.

*Doplnění:* Kavální filtr – může být zvažován tam, kde dochází k významnému ohrožení plicní embolizace při nemožnosti zajištění agresivní antitrombotické léčby, např. u těhotných. Nutno vždy zvážit zavedení přechodného kaválního filtru v případě vzniku žilní tromboembolie v graviditě v období 3 týdnů do porodu. Odlišnosti postupu je vhodné konzultovat s hematologem.

Použití warfarinu v prvním trimestru bylo provázeno embryopatií. Dalším rizikem perorální antikoagulační léčby je vznik patologických důsledků CNS plodu a oftalmologických abnormalit. Warfarin prochází placentou a může vést ke krvácivým projevům novorozenců a abrupci placenty.

Postpartální plicní embolie a žilní trombóza se léčí podle stejných zásad jako u negravidních.

Vedení porodu: doporučuje se z kardiologického hlediska vést porod per vias naturales. Výjimku představuje trombóza pánevních žil, která vznikla 7 dnů před termínem porodu.

Jinak císařský řez jen z porodnické indikace a to je ještě nutné zvážit riziko podstatně častější recidivy plicní tromboembolie a případného vzniku plicní tromboembolie de novo.

Do preventivních opatření v graviditě patří i zvážení indikace zavedení kaválního filtru. Jeho použití je sice účinné a dostatečně známé i u těhotných žen, avšak indikaci je nutné pečlivě zvážit. Všeobecně se doporučuje pro zvláštní anatomické poměry na dolní duté žíle v graviditě jeho suprarenální uložení, které zaručuje dostatečné rozvinutí filtru, případně použití typu „bird's nest“, který oproti jiným typům zaručuje dostatečné rozvinutí po vyprázdnění dělohy. Indikace k zavedení kaválního filtru v graviditě jsou shodné s indikacemi u negravidních žen, především při vážných komplikacích antikoagulační léčby (heparinem indukovaná trombocytopenie, recidiva plicní embolie přes adekvátní léčbu) (190).

### 13. Netrombotické plicní embolie

#### 13.1 Tuková plicní embolie

U nemocných při rozsáhlých zraněních, hlavně frakturách dlouhých kostí a pánve se mohou uvolnit do krevního proudu drobné tukové kapénky, které agregují s destičkami a fibrinem a tvoří větší částičky. Hlavní část embolizuje plíce, ale menší část tukových částic se může dostat do velkého oběhu. Významná tuková plicní embolie, vedoucí k významným klinickým změnám, není častá (1 - 2% po traumatu nebo po ortopedické operaci). Místem vzniku tukových kapének je nejspíše kostní dřev. Ve tkáních dochází k hydrolýze lipoproteinů, která souvisí s poruchou permeability cév.

Klasická triáda klinického obrazu zahrnuje plicní změny, poruchy mozkové a petechie. U pacienta dochází ke vzniku náhlé dušnosti, bolesti na hrudi horečky. Lze nalézt tachypnoi, tachykardii, projevy pravostranného selhání. Neurologické příznaky se vyskytují u 85% nemocných a zahrnují neklid, zmatenost, stupor až koma (191). Neurologické příznaky bývají reverzibilní. Petechie kožní se objevují na přední straně hrudníku a mizí do 5-7 dnů. Tyto příznaky jsou projevem poruchy mikrocirkulace plic, CNS a kůže. Tuk lze zjistit také ve spojivkách a také se vyskytují retinální infarkty.

Začátek klinických projevů nastává buď do několika minut až hodin po úraze či operaci nebo za 1-2 dny po zranění. V plicích je tuk hydrolyzován lipázou a uvolněné mastné kyseliny vedou k endoteliální dysfunkci, zvýšené permeabilitě kapilár a ke vzniku permeabilního plicního otoku (ARDS).

RTG snímek plic vykazuje oboustranné infiltráty. Subklinická forma tohoto syndromu se projevuje jen hypoxémií (191). Častá bývá trombocytopenie.

V moči lze nalézt lipurii, tukové kapičky lze též získat v cytologickém vzorku z krve z katétru v plicnici v zaklínění, tuk bývá ve sputu nebo tracheálním aspirátu, tuk lze též objevit ve zmraženém řezu sražené krve a v buňkách získaných bronchoalveolární laváží (192).

V diferenciální diagnóze je třeba vyloučit patologii mozku pomocí CT a jiné náhlé kardiopulmonální příčiny, např. srdeční tamponádu, tenzní pneumotorax aj.

Léčba zahrnuje oxygenoterapii, kortikoidy a diuretika. Účinnost nitrožilně podávaného heparinu a Lipostabilu (roztok esenciálních fosfolipidů a vitaminů) nebyla prokázána jednoznačnou studií. Lipostabil se podává v počáteční dávce 40 ml a po 6 hodinách znovu 20-40 ml i.v. Účinnost nitrožilně podaného alkoholu (k rozpuštění tuku), albuminu a dextransu je rovněž sporná.

Prevence zahrnuje včasnou fixaci zraněných kostí, opatrný transport a monitorování TK, dechové frekvence, krevních plynů a časnou chirurgickou léčbu. .

#### 13.2 Amniová embolie

Představuje vzácnou komplikaci s vysokou úmrtností. Vyskytuje se v poměru 1/8000 až 1/80 000 těhotenství. Mortalita matky činí až 80%, plodu kol 40%. (186ú Představuje třetí nejčastější příčinu úmrtí atak v těhotenství po akutní trombotické plicní embolii a hypertenzi. Rizikovými faktory jsou pokročilý věk matky, multipara, stimulancia uteru, velký fétus. Vyskytuje se také u umělého potratu kyretáží v prvním trimestru, hysterektomie ve 2. trimestru, po traumatu břicha a císařském řezu (191). Mezi další predispoziční faktory patří intrauterinní smrt plodu, abrupce placenty, ruptura dělohy a předčasná separace blan. Nastává během porodu nebo krátce po něm.

Amniová tekutina, fragmenty trofoblastu a deciduální tkáň jsou vtlačeny do oběhu kontrahující se dělohou a vedou k obstrukci plicního cévního řečiště (193). Tekutina je trombogenní a vyvolává DIC. Ojedinele může vzniknout paradoxní embolie v přítomnosti otevřeného foramen ovale během Valsalvova manévru při porodu, které se projevují křečemi. Klinicky je charakterizována náhlým vznikem dušnosti, cyanózy, šoku; může dojít ke kardiorespirační zástavě a těžkému edému plic (ten se vyskytuje až u 70%). během porodu nebo krátce po něm. Vede k DIC. Některé pacientky vykazují anafylaktoidní typ reakce způsobený hypersenzitivitou vůči leukotrienům.

Specifická léčba neexistuje. Je třeba okamžité vyprázdnit dělohu, podporu dýchání a oběhu a léčbu DIC.

### 13.3 Vzduchová embolie

Vzniká jako komplikace katetrizace centrálních žil, císařského řezu, neurochirurgie vsedě, penetrujícího zranění plic nebo barotrauma při rychlé dekompresi. Může také vzniknout po transtorokální biopsii plicní tkáně. Vede ke vzniku kašle, závratí, bolesti na hrudi a ke „strachu ze smrti“. Kašel bývá s krátkým expiriem a namáhavým inspiriem.

Dochází ke kardiovaskulárnímu kolapsu, těžké klidové dušnosti, slyšitelný je chrčivý zvuk někdy i bez auskultace. Chrčivost je způsobena směsí vzduchu a krve v pravé komoře. Část vzduchové embolie proniká do systémového oběhu, do mozku a vede ke vzniku zmatenosti, poruchám vědomí, ev. křečem.

Letální volum činí 300-500 ml vzduchu vstříknutého rychlostí 100 ml/sec. Ale někdy i volum jen kol 100 ml rychle vstříknutý může vést ke smrti. (191)

Submasivní vzduchová embolie vede k plicní hypertenzi, systémové hypotenzi a hypoxémii. Při postižení malých plicních tepen může dojít k poškození endotelu, zvýšení permeability mikrocirkulace a vzniknout tak ARDS.

Diferenciální diagnóza zahrnuje neurogenní plicní otok, aspirační pneumonii srdeční selhání a akutní tromboembolii. Na diagnózu myslíme u nemocných s poraněním krku a hrudníku, u nichž klinický stav neodpovídá rozsahu zranění. RTG plic v levé boční poloze ukáže hladinu v pravé komoře a echokardiografie ukáže vzduch.

Léčba má být okamžitá. Uložení pacienta na levý bok hlavou dolů má vést k přemístění vzduchové bubliny z výtokové části pravé komory do hrotu pravé komory a do pravé síně a bránit i vstupu vzduchu do mozkového oběhu. .

Odstranění vzduchu z pravého srdce katétrem s více otvory nebo přímé perkutánní punkce nebo pomocí mimotělního oběhu (192). Součástí léčby je též inhalace 100% kyslíku. Hyperbarická oxygenoterapie představuje velmi účinnou léčbu, vede ke zmenšení bublin a je vhodná především u nemocných se současnou vzduchovou embolizací do systémového oběhu.

### 14. Paradoxní embolie

K paradoxní tromboembolii může dojít při existenci levopravého zkratu (defekt síňového septa, nebo otevřené foramen ovale). Předpokladem je existence vyššího tlaku v pravé síni oproti levé síni. S takovou situací se můžeme setkat u akutní nebo chronické plicní

hypertenze, přechodně k tomu ojediněle může dojít i u zdravých osob během kašle nebo Valsalvova manévru pokud je formane ovale otevřené. Na paradoxní embolii myslíme, pokud se setkáme s embolií ve velkém oběhu bez přítomnosti obvyklých predisponujících příčin, mezi které patří fibrilace síní, mitrální vady, infarkt myokardu, kardiomyopatie, endokarditidy a postižení karotid (192).

Jícnová kontrastní echokardiografie s použitím fyziologických intervencí jako kašel a Valsalvův manévr umožní demonstraci přechodného pravo-levého zkratu. Léčba je antikoagulační. Trombolytická léčba je omezena na nemocné s embolií do končetinové tepny ohrožující životnost končetiny. U nemocných s kontraindikací antikoagulační léčby je na místě prevence kaválním filtrem

### **15. Septická embolie**

Vyskytuje se zřídka. Nejčastěji při abscesu v břiše nebo v pánvi, při anaerobní infekci. V současnosti se však setkáváme i se septickými emboliemi při endokarditidě trikuspidální, ev. chlopně plicnice. Septická tromboflebitida bývá v místech injekcí drog. Zdrojem septických embolií však mohou být i trvalé katétry (nemocní se zhoubnými nádory léčenými cytostatiky). Časté jsou infekce stafylokokové povahy.

Septické emboly vedou k zaklínění v periférii plic. Na RTG snímku hrudníku bývají mnohočetná zastínění, ostře ohraničená i nepravidelná a mohou vzniknout i kavitace. Pakliže septické emboly jsou veliké, může vzniknout i obraz akutní plicní embolie. V klinickém obraze převládá obraz infekční pleuritidy. Bývá přítomen kašel s expektorací purulentního sputa. Někdy je nutné chirurgické odstranění zdroje septickým embolií

### **16. Nádorové embolie**

K embolizaci nádorových buněk do plicního oběhu (invazí malých žil nebo vlastní mikrovaskulatury nádoru) může dojít u karcinomu prsu, ledvin, jater, prostaty a žaludku a u trofoblastických nádorů či myxomu pravé síně. Jen malá část nádorových buněk, které embolizovaly plicní cévy, přežívá a může vést k obrazu tromboembolické nemoci. Je možné, že mikrovaskulární emboly jsou zdrojem karcinomatózní lymfangoitidy. Nádorové buňky vedou k aktivaci koagulace a u řady nemocných bývá cévní obstrukce složena z nádorových buněk i z trombu.

Trofoblastické nádory (choriokarcinom) reagují dobře na chemoterapii, proto je nutné u netěhotných žen s vysokou hladinou choriogonadotropinu a odpovídajícími příznaky plicní embolie nebo plicní hypertenze nutné na tuto možnost myslet.

Na plicním scanu se nalézají mnohočetné, více méně rovnoměrně rozložené, malé periferní perfúzní defekty s normální ventilací (192). Echokardiografie vyloučí myxom pravého srdce. Počítačová tomografie ukazuje multifokální korálkovitá rozšíření periferních plicních tepen na subsegmentální úrovni (192). Cytologické vyšetření krve z katétru v plicnici v zaklínění může pomoci k diagnóze.

Další druhy plicních embolií zahrnují žlučovou embolii, embolizace echinokokových cyst a jiné.



*Písennictví*

1. Torbicki A., van Beek E.J.R., Charbonnier B. et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 1301-36
2. Noboa S, Mottier D, Oger E; on behalf of EPI-GETBO Study Group. Estimation of a potentially preventable fraction of venous thromboembolism: a community-based prospective study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2720-2.
3. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003; 58: 470-83
4. British Committee for Standards in Haematology. Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2001; 114: 512-28
5. Widimský J. Mechanisms of embolic pulmonary hypertension. In Wagenvoort C.A., Denolin H. eds. *Pulmonary circulation. Advances and controversies.* Elsevier Amsterdam 1989, s. 75-86
6. Stein PD, Hull RD, Oineo G. Strategy that includes serial noninvasive leg tests for diagnosis of thromboembolic disease in patients with suspected acute pulmonary embolism based on data from PIOPED. *Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis.* *Arch Intern Med* 1995; 155: 2101-4

7. Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. for ICOPER. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386-9
8. Widimský J, Malý J a kolektiv. Akutní plicní embolie a žilní trombóza. 2. rozšířené a přepracované vydání. Triton Praha 2005, 381 s.
9. Meignan M, Rosso J, Gauthier H. et al. Systematic lung scans reveal a high frequency of silent pulmonary embolism in patients with proximal deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2000; 160: 159-64
10. Widimský J. Akutní plicní embolie – nové trendy v diagnostice a léčbě. *Postgraduální medicína* 2006; 8: 248-254
11. Riedel M., Staněk V., Widimský J., Přerovský I. Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982; 81: 151-8
12. Jansa P, Aschermann M, Riedel M, a spol. Doporučení pro diagnostiku a léčbu plicní hypertenze v ČR. *Cor Vasa* 2004; 46. K35-K44
13. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients' probability of pulmonary embolism: increasing the model's utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemostat* 2000; 83: 416-20
14. Van Belle A, Buller HR, Huisman MV, et al. for the Christopher Study Investigators. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006; 295: 172-9
15. Wicki J, Perneger ThV, Junod A, et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward. A simple score. *Arch Intern Med* 2001; 161: 92-7
16. Kucher N, Walpoth N, Wustman K, Noveanu M, Gertsch M. QR in V1 – an ECG sign of right ventricular strain and adverse clinical outcome in pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2003; 24: 1113-9
17. Worsley DF, Alvari A, Aronchick JM. et al. Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PIOPED study. *Radiology* 1993;189: 133-6
18. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ. et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999; 353: 190-5
19. Oger E, Leroyer C, Bressolette L. et al. Evaluation of a new, rapid, and quantitative D-dimer test in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 65-70

20. Sijens P.E., van Ingen H.E., Beek E.J.R. et al. Rapid ELISA assay for plasma D-dimer in the diagnosis of segmental and subsegmental pulmonary embolism. A comparison with pulmonary angiography. *Thromb Haemost.* 2000; 84: 156-9
21. Dunn KL, Wolf JP, Dorfman DM, et al. Normal D-dimer levels in emergency department patients suspected of acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1475-8
22. Righini M., Goehring C., Bounameaux H., Perrier A. Effect of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am. J. Med.* 2000; 109: 357-61
23. Kucher N, Kohler HP, Dornhöfer T et al. The accuracy of the ratio of D-dimer to fibrinogen to predict pulmonary embolism: a prospective diagnostic management study. *Eur Heart J* 2001; 22, Abstract suppl.: P1711
24. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, et al.: Predictive value of D-dimer test for recurrent venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous idiopathic event and in carriers of congenital thrombophilia. *Circulation* 2003; 108: 313-8.
25. Söhne M, Ten Wolde JD, Douketris H. R. Büller: D-dimer as a prognostic marker in patients with pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2003; 1, July, Suppl. P1452
26. Pruszyk P, Torbicki A, Ryszard P, et al. Noninvasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism, Transesophageal echocardiography vs. Spiral CT. *Chest* 1997; 112: 722-28.
27. Perrier A, Tamm C, Unger P. et al. Diagnostic accuracy of Doppler-echocardiography in unselected patients with suspected pulmonary embolism. *Int J Cardiol* 1998; 65:101-9
28. Nazeyrollas P, Metz D. Diagnostic accuracy of echocardiography-Doppler in acute pulmonary embolism. *Int J Cardiol* 1995; 47: 273-80.
29. Nazeyrollas P, Metz D. Use of transthoracic doppler echocardiography combined with clinical and electrocardiographic data to predict acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 1996; 17: 779-86
30. Nass N, McConnel MV, Goldhaber S, et al. Recovery of regional right ventricular function after thrombolysis for pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1999; 83:804-6.
31. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, et al. Short-Term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 2817-22.
32. Wolfe MW, Lee RT, Feldstein ML, et al. Prognostic significance of right ventricular hypokinesis and perfusion lung scan defects in pulmonary embolism. *Am Heart J* 1994; 127: 1371-5
33. Ribeiro A, Lindmarker P, Dannfelt A, et al. Echocardiography doppler in pulmonary embolism: Right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J* 1997; 134, 479-87

34. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1777-81
35. Scridon T, Scridon C, Skali H, et al. Prognostic significance of troponin elevation and right ventricular enlargement in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2005; 96:303-5
36. Jardin F, Dubourg O, Bourdarais JP. Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale. *Chest* 1997; 111:209-17
37. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, et al. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1998; 97: 1946-51.
38. Casazza F, Bongarzoni A. Prevalence and prognostic significance of right-sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997; 79:1433-5
39. Chartier L, Bera J, Delomez M, et al. Free-Floating Thrombi in the right Heart: Diagnosis, management and prognostic indexes in 38 consecutive patients. *Circulation* 1999; 99: 2779-83
40. Pengö V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004; 350: 2257-2264
41. Ribeiro A, Lindmarker P, Dannfelt AJ et al. Pulmonary embolism. One year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis. *Circulation* 1999; 99:1325-30
42. Franc P. Echokardiografie u akutní plicní embolie. *Cor Vasa* 2004; 46: 115-22
43. Franc P. Echokardiografie u plicní embolie. V monografii Widimský J, Malý J, a kolektiv. Akutní plicní embolie a žilní trombóza. 2. rozšířené a přepracované vydání. Triton Praha 2005, s. 89-102.
44. Giannitsis E, Müller-Bardorff M, Kurowski V, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 1023: 211-7
45. Janata K, Holzer M, Laggner AN, Müllner M. Cardiac troponin T in the severity assessment of patients with pulmonary embolism: cohort study. *Br Med J* 2003; 326: 312-3
46. Pruszyk P, Bochowicz A, Torbicki A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2003; 123: 1947-52
47. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism (MAPPET-2 trial). *Circulation* 2003; 106: 1263-8
48. Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 108: 2191-4

49. Giannitsis E, Katus HA. Risk stratification in pulmonary embolism based on biomarkers and echocardiography. *Circulation* 2005; 112: 1520-1
50. Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers in pulmonary embolism. *Chest* 2003; 123: 1782-4
51. Widimský J. Stratifikace rizika akutní plicní embolie. *Cor Vasa* 2004; 46: 379-83.
52. Tulevski II, Hirsch A, Sanson BJ, et al. Increased brain natriuretic peptide as a marker for right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2001; 86: 1193-6
53. Kruger S, Graf J, Marx MW, et al. Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2004; 147: 60-5
54. ten Wolde M, Tulevski II, Mulder JWM, et al. Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 2082-4
55. Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, et al. Low Pro-Brain Natriuretic Peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 1576-8
56. Binder L, Pieske B, Olschewski M, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation* 2005; 112: 1573-9
57. Bettencourt PM. Clinical usefulness of B-type natriuretic peptide measurement: present and future perspectives. *Heart* 2005; 91: 1489-94
58. Roztočil K. Diagnóza žilní trombózy. V knize Plicní embolie a žilní trombóza. 2. rozšířené a přepracované vydání. Widimský J, Malý J, a kolektiv, TRITON Praha 2005, s 149-154; 172-175
59. Kahn S.: The clinical diagnosis of deep venous thrombosis: integrating incidence, risk factors, and symptoms and signs. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2315-23
60. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997; 350:1795-8
61. Roček M. Flebografie v diagnostice žilní trombózy. 62. Vítovec M. Duplexní ultrazvukové vyšetření žilního systému V knize Plicní embolie a žilní trombóza, 2. rozšířené a přepracované vydání, Widimský J, Malý J, a kolektiv, TRITON Praha 2005, s 164-169.
62. Vítovec M. Duplexní ultrazvukové vyšetření žilního systému V knize Plicní embolie a žilní trombóza, Widimský J, Malý J, a kolektiv, TRITON Praha 2005, s 154-164
63. Fraser D, Moody A, Morgan P, et al.: Diagnosis of lower limb deep venous thrombosis: a prospective blinded study of magnetic resonance direct thrombus imaging. *Ann Intern Med* 2002; 136: 89-98

64. Wheeler H, Anderson F. Use of noninvasive tests as the basis for treatment of deep vein thrombosis. In: Bernstein EF. ed.: *Vascular diagnosis*, 4th ed. 1993, 862-74, St.Louis, Mosby
65. Salles-Cunha SX, Beebe HH.: Direct noninvasive tests (duplex scan) for the evaluation of acute venous disease. In: Glowicki P, Yao JST. ed.: *Handbook of venous disorders*. 2nd ed. 110-119, 2001, London, Arnold
66. Kearon C, Julian JA, Newman TS, et al.: Noninvasive diagnosis of deep vein thrombosis. *Ann Intern Med* 1998; 128: 663-77
67. Markel A, Manzo R, Bergelin R, Strandness D.: Pattern and distribution of thrombi in acute venous thrombosis. *Arch Surg* 1992; 127: 305-9
- 68..Ouriel K, Green RM, Grenberg RK, Clair DG.: The anatomy of deep venous thrombosis of the lower extremity. *J Vasc Surg* 2000; 31: 895-900
69. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1227-35
70. Scarvelis D, Wells PS. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. *CMAJ* 2006, 175, 1087-1092
71. Eliáš P. Úloha výpočetní tomografie v diagnostice plicní embolie. V monografii Widimský J, Malý J, a kolektiv. *Akutní plicní embolie a žilní trombóza*. 2. rozšířené a přepracované vydání. Triton Praha 2005, s. 111-126.
- 72.. Schoepf UJ, Costello P. CT angiography for diagnosis of pulmonary embolism: state of the art. *Radiology* 2004; 230: 329-37
73. Van Strijen MJL, De Monye W, Kieft GJ, et al. Accuracy of single-detector spiral CT in the diagnosis of pulmonary embolism: a prospective multicenter cohort study of consecutive patients with abnormal perfusion scintigraphy. *J Tromb Haemost* 2005; 3: 17-25
74. Goodman LR, Curtin JJ, Mewissen MW. et al. Detection of pulmonary embolism in patients with unresolved clinical and scintigraphic diagnosis: helical CT versus angiography. *Am J Roentgenol* 1995; 164: 1369-74
75. Remy-Jardin M, Remy J, Deshoidre F. Diagnosis of pulmonary embolism with spiral CT: comparison with pulmonary angiography and scintigraphy. *Radiology* 1996; 200: 699-706
76. Van Rossum AB, Pattynama PM, Mallens WM. et al. Can helical CT replace scintigraphy in the diagnostic process in suspected pulmonary embolism ? *Eur Radiol* 1998; 8: 90-6
77. Moores LK, Jackson WLJr, Shorr AF, Jackson JL. Meta-analysis: outcomes in patients with suspected pulmonary embolism managed with computed tomographic pulmonary angiography. *Ann Intern Med* 2004; 141: 866-74
- 78.. Quiroz B, Kucher N, Zou KH, et al. Clinical validity of a negative computed tomography scan in patients with suspected pulmonary embolism. A systematic review. *JAMA* 2005; 293: 2012-7

79. Van Beek EJ, Reekers JA, Batchelor DA, et al. Feasibility, safety and clinical utility of angiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Radiol* 1996; 6: 415-9
80. Perrier A, Roy P\_M, Sanchez O, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005; 352: 1760-8
81. Stein PD, Goodman LR, Gottschalk A, et al, for the PIOPED II Investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006; 354: 2317-27
82. Henry JW, Relyea B, Stein PD. Continuing risk of thromboemboli among patients with normal pulmonary angiograms. *Chest* 1995; 107: 1375-8
83. Groves AM, Yates SJ, Win T, et al. CT pulmonary angiography versus ventilation-perfusion scintigraphy in pregnancy. *Radiology* 2006; 240: 765-70
84. Zaki M, Suga K, Kawakami Y, et al. Preferential location of acute pulmonary thromboembolism induced consolidative opacities: assessment with respiratory gated perfusion SPECT-CT fusion images. *Nucl Med Commun* 2005; 26: 465-74
85. Suga K, Kawakami Y, Iwanaga H, et al. Comprehensive assessment of lung CT attenuation alteration at perfusion defects of acute pulmonary thromboembolism with breath-hold SPECT-CT fusion images. *J Comput Assist Tomogr* 2006; 30: 83-91
86. Royal HD, Hillier DA. Thromboembolism imaging. In Schiepers C. (Ed) *Diagnostic nuclear medicine*. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag 2000, p. 57-78
87. Reinartz P, Wildberger JE, Schaefer W, et al. Tomographic imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: a comparison between V/Q lung scintigraphy in SPECT technique and multislice spiral CT. *J Nucl Med* 2004; 45: 1501-8
88. Collart JP, Roelants V, Vanpee D, et al. Is a lung perfusion scan obtained by using single photon emission computed tomography able to improve the radionuclide diagnosis of pulmonary embolism? *Nucl Med Commun* 2002; 23: 1107-3
89. Pistolesi M, Miniati M. Imaging techniques in treatment algorithm of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2002; 19S: 28-39
90. Kruip MJHA, Leclercq MGL, van der Heul C, et al. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. *Ann Intern Med* 2003; 138: 941-51
91. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Use of clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 997-1005
92. Hull RD. Diagnosing pulmonary embolism with improved certainty and simplicity. *JAMA* 2006; 295: 213-5
93. SNM Procedure Guideline for Lung Scintigraphy, version 3.0, February 7, 2004

94. Stein PD, Woodard PK, Hull RD, et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance angiography for detection of acute pulmonary embolism. *Chest* 2003; 124: 2324-8
95. Oudwerk M, van Beek EJ, Weilopolski P, et al. Comparison of contrast enhanced magnetic resonance angiography and conventional pulmonary angiography for diagnosis of pulmonary embolism: a prospective study. *Lancet* 2002; 338: 1643.7
96. Remy-Jardin M, Pistolesi M, Goodman L, et al. Management of suspected acute pulmonary embolism in the era of CT angiography: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2007; 245: 315-29
97. American Thoracic Society - an official statement. The Diagnostic Approach to Acute Venous Thromboembolism. Clinical Practice Guidelines. *Am J Respir Care Med* 1999; 160: 1043-66
98. Stein PD. Standard and augmented techniques of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. In: PD. Stein, editor. *Pulmonary embolism*. Williams & Wilkins, Baltimore 1997, 203-14
99. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A. et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992; 85: 462-8
100. Mills JDC, Older RA. The incidence, etiologies, and avoidance of complications of pulmonary angiography in a large series. *Radiology* 1980, 136: 295-99
101. Nilsson T, Carlsson A, Mare K. Pulmonary angiography: a safe procedure with modern contrast media and technique. *Eur Radiol* 1998; 8: 86-9
102. Widimský J. Nové algoritmy v diagnostice a stratifikaci nemocných s akutní plicní embolií. *Interv Akut Kardiol* 2007; 6, Suppl. B: B6-B10
103. Stein PD, Woodard PK, Weg JG, et al. Diagnostic pathways in acute pulmonary embolism: recommendations of the PIOPED II Investigators. *Am J Med* 2006; 119: 1048-55
104. Remy-Jardin M, Bahepar I, Lafitte JJ, et al. Multi-detector row CT angiography of pulmonary circulation with gadolinium-based contrast agents: prospective evaluation in 60 patients. *Radiology* 2006; 238: 1022-35
105. Widimský J. Prognosis of pulmonary embolism. V: *Pulmonary embolism*. Ed. M Morpurgo, Marcel Dekker New-York 1994, s. 97-106
106. Carson JL, Kelley MA, Duff A. et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992; 326: 1240-5
107. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest* 2006; 130: 172-175



108. Bailen M, Cuadra J, Aguayo H. Thrombolysis during cardiopulmonary resuscitation in fulminant pulmonary embolism: a review. *Crit Care Med* 2001; 29: 2211-2219
109. Dytrych V, Bělohávek J, Kovárník T, Linhart A, Aschermann M. Trombolytická léčba u akutní plicní embolie. *Cor Vasa v tisku*
110. Škulec R, Bělohávek J, Kovárník T, et al. První zkušenosti s indukcí mírné hypotermie u nemocných po srdeční zástavě. *Cor et Vasa* 2005; 6: 235-241
111. Bottiger B, Bode C, Kern S, et al. Efficacy and safety of thrombolytic therapy after initially unsuccessful cardiopulmonary resuscitation: a prospective clinical trial. *Lancet* 2001; 357: 1583-1585
112. Fatovich D, Dobb G, Cluqston R. A pilot randomised trial of thrombolysis in cardiac arrest (The TICA trial). *Resuscitation* 2004; 61: 309-313
113. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism: thrombolysis improves survival in massive pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolys* 1995; 2: 219-20
114. Dalla Volta S, Palla A, Santolicandro A. et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of the acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 520-6
115. Widimský J. Trombolytická léčba i u normotenzních nemocných, hemodynamicky stabilních s akutní plicní embolií? *Interv Akut Kardiol* 2005; 4: 66-8
116. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, Garcia M de Arriaga-Nava R. et al. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: a randomised controlled trial. *J Thromb Thrombolysis* 1995; 2: 227-9
117. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M. et al. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism. Results of a multicenter registry. *Circulation* 1997; 96: 882-8
118. 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.
119. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, et al, for the Management strategies And Prognosis of Pulmonary Embolism-3 Trial Investigators (MAPPET-3). *N Engl J Med* 2002; 347: 1143-50
120. Meneveau N, Schiele F, Metz D. et al. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute pulmonary embolism: Immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1057-63
121. Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit JA. Et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator versus a novel dosing regimen of urokinase in acute pulmonary embolism: a randomized controlled multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 24-30

122. Goldhaber SZ, Heit J., Sharma GVRK et al. Randomised controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. *Lancet* 1988; 2: 293-8
123. Meyer G, Sors H, Charbonnier B. et al. Effects of intravenous urokinase versus alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism: a European multicenter double-blind trial. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 239-45
124. Meneveau N, Schiele F, Vuilleminot A. et al. Streptokinase vs alteplase in massive pulmonary embolism. A randomized trial assessing right heart haemodynamics and pulmonary vascular obstruction. *Eur Heart J* 1997; 18: 1141-8
125. Meneveau N, Séronde MF, Blonde MC, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chests* 2006; 129: 1043-50
126. Bělohávek J. Dosud nepublukováno.
127. Goldhaber SZ, Agnelli G, Levine MN, on behalf of the Bolus Alteplase Pulmonary Embolism Group. Reduced dose bolus alteplase vs conventional alteplase infusion for pulmonary embolism thrombolysis. An international Multicenter Randomized Trial. *Chest* 1994; 106: 718-24
128. Sors H, Pacouret G, Azarian R, et al. Hemodynamic effects of bolus vs 2-h infusion of alteplase in acute massive pulmonary embolism. A Randomized Controlled Multicenter Trial. *Chest* 1994; 106: 712-7
129. Leacche M, Unic D, Goldhaber S, et al. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results of 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *J Thor Cardiovasc Surg* 2005; 129: 1018-23
130. Aklog L, Williams CS, Byrne JG, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolectomy. A contemporary approach. *Circulation* 2002; 105: 1416-9
131. Stein PD, Alnas M, Beemath A, et al. Outcome of pulmonary embolectomy. *Am J Cardiol* 2007; 99: 421-3
132. Krejčí V, Lindner J, Hájek Z, et al. Masivní plicní embolie po porodu císařským řezem. *Čes Gynkol* 2002; 67: 35-8
133. Kucher N. Catheter embolectomy for acute pulmonary embolism. *Chest* 2007; 132: 657-63
134. Roček M, Peregrin J, Velimský T. Mechanical thrombectomy of massive pulmonary embolism using an Arrow-Treotola percutaneous thrombolytic device. *Eur. Radiol.* 1998; 8: 1683-5
135. Roček M. Endovaskulární léčba masivní plicní embolie. *Čs Radiol* 2001; 55: 138-44
136. Kučera D., Procházka V., Čížek V. a spol. Je perkutánní mechanická trombolýza možností léčby masivní plicní embolizace. *Cor Vasa* 2001; 43, Suppl. :43, abstrakt

137. Hull RD, Raskob GE, Brant RF. et al. Low-molecular-weight heparin vs heparin in the treatment of patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000; 160: 229-36
138. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126, Suppl. 338S-400S
139. Raschke R.A., Reilly B.M., Guidry J.R. et al. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a standard care nomogram a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 1993; 119: 874-81
140. Hirsh J., Warkentin T.E., Shaughnessy S.G. et al. Heparin and low molecular weight heparin. *Chest* 2001; 119: 64S-94S
141. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B. et al. for the THÉSÉE Study Group. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1997; 337: 663-9
142. Théry C, Simonneau G, Meyer G. et al. Randomized trial of subcutaneous low-molecular-weight heparin CY 216 (fraxiparin) compared with intravenous unfractionated heparin in the curative treatment of submassive pulmonary embolism. A dose-ranging study. *Circulation* 1992; 85: 1380-9
143. Keeling D, Davidson S, Watson H. Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology The management of heparin-induced thrombocytopenia, guidelines. *Brit J Haematol* 2006; 133: 259-69
144. Malý J. Délka antikoagulační léčby a riziko recidiv u TEN – editorial. *Vnitřní lék* 2007; 53: 629-31
145. Couturaud F, Kearon C. Long-term treatment fro venous thromboembolism. *Cur Opin Hematol* 2000; 7: 302-8
146. Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK, et al.: Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement. *Int. Angiol.* 2006, 25, 101-61
147. Segal JB, Streiff MB, Hofmann V, et al.: Management of venous thromboembolism : a systematic review for a practice guideline. *Ann Intern Med.* 2007, 146, 211-22
148. Schwarz T, Schmidt B, Hohlein U, et al. Eligibility for home treatment of deep vein thrombosis: prospective study. *BMJ* 2001, 332, 1212-3
149. Vinson DR, Berman DO.: Outpatient treatment of deep venous thrombosis a clinical care pathway managed by the emergency department. *Ann. Emerg. Med.* 2001, 37, 251-8
150. Tillman DJ, Charland SL, Witt DM.: Effectiveness and economic impact associated with a program for outpatient management of acute deep vein thrombosis in a group model health maintenance organization. *Arch. Intern. Med.* 2000, 160, 2926-32

151. Čepeláková H.: Doporučení pro léčení žilní trombózy v ambulantní praxi. *Cor Vasa* 2003, 45: K43-44
152. American College of Chest Physicians. Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest* 2001, 119, 1(Suppl.), 1-48
153. Samama MM, Horellou MH, Conard J, et al.: Treatment of deep venous thrombosis by low molecular weight heparins. Comments on the Consensus recommendations. *Ann. Cardiol. Angiol.* 2002, 51, 172-6
154. Buller HR, Agnelli G, Hyers TM, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The Seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004, 126, 401S-428S
155. Roztočil K., Roček M. Léčba žilní trombózy. V knize *Plicní embolie a žilní trombóza*. 2. rozšířené a přepracované vydání. Widimský J, Malý J, a kolektiv, TRITON Praha 2005, s 277-88,
156. Semba CP., Dake MD. Iliofemoral deep venous thrombosis : aggressive therapy with catheter-directed thrombolysis. *Radiology* 1994, 191, 487-94
157. Roček M.: Rekanalizace žilní trombozy dolních a horních končetin. In : Krajina A., Peregrin J.H.: *Intervenční radiologie*, Hradec Králové 2005, 211-223
158. Endrys J, Eklof B, Neglen P, et al. Percutaneous balloon occlusion of surgical arterio-venous fistulae following venous thrombectomy. *Cardiovasc Interv Radiol* 1989, 12, 226-9
159. Brandjes DPM, et al.: Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal vein thrombosis. *Lancet* 1997, 349, 759-62
160. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al.: Bellow-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 2004, 141: 249-56
161. Partsch H, Kechavarz B, Koehn H, Mostbeek A. The effect of mobilisation in patients during treatment of thromboembolic disorders with low-molecular-weight heparin. *Int. Angiol.* 1997, 16, 189-92
162. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F. et al. A clinical trial of vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 409-15
163. The PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism. The PREPIC (Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 2005; 112: 416-22
164. Wells P.S., Hirsh J., Anderson D.R et al. Comparison of the accuracy of impedance plethysmography and compression ultrasound in outpatients with serial clinically suspected

- deep venous thrombosis. A two center paired-design prospective trial. *Thromb. Haemostat.* 1995; 74: 1423-7
165. Bratzler DW, Raskob GE, Murray CK. et al. Underuse of venous thromboembolism prophylaxis for general surgery patients. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1909-12
166. Agnelli G, Sonaglia F. Prevention of venous thromboembolism. *Thrombosis Res* 2000; 97: V49-V62
167. Clagett GP, Anderson FA, Geerts W. et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1998; 114: 531S-560S
168. Koch A, Bouges S, Ziegler S. et al. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis after major surgical intervention: Update of previous meta-analyses. *Br J Surg* 1997; 84: 750-9
169. DiCarlo V, Agnelli G, Prandoni P. et al. Dermatan sulphate for the prevention of postoperative venous thromboembolism in patients with cancer. DOS (Dermatan sulphate in Oncologic Surgery) Study Group. *Thromb Haemost* 1999; 82: 30-4
170. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction of fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results and randomized trials in general, orthopaedic and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988; 318: 1162-73
171. Hoek JA, Nurmohamed MT, Hamelynk KJ. a spol. Prevention of deep vein thrombosis following total hip replacement by low molecular weight heparinoid. *Thromb. Haemostat.* 1992; 67: 28-32
172. Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L. et al. Prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty. A randomized, double blind trial comparing enoxaparin with warfarin. *Ann Int Med* 1996; 124: 619-26
173. Heit JA, Berkowitz SD, Bona R. et al. Efficacy and safety of low molecular weight heparin (ardeparin sodium) compared to warfarin for prevention of venous thromboembolism following total knee replacement. A double blind dose-ranging study. *Thromb Haemostat* 1997; 77: 32-8
174. Bergquist D, Benmoni G, Björgell O. et al. LMWH (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *N Engl J Med* 1996; 335: 696-700
175. Planes A., Vochelle N., Darmon J.Y. et al. Risk of deep vein thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomized comparison of enoxaparin versus placebo. *Lancet* 1996; 348: 224-8
176. Dahl OE, Andreassen G, Aspelin T. et al. Prolonged thromboprophylaxis following hip replacement surgery. Results of a double blind, prospective, randomised, placebo-controlled study with dalteparin (Fragmin). *Thromb Haemostat* 1997; 77: 26-31

177. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs M, et al. Extended Low-Intensity Anticoagulation for Thrombin-Embolic Investigators. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 631-9
178. Agnelli G, Piovella F, Buoncristiani P, et al. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. *N Engl J Med* 1998; 339: 80-5
179. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): A randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both or neither among 19 435 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1569-81
180. TOAST (Trial of ORG10172 in Acute Stroke). The publication committee. Low molecular weight heparinoid ORG10172 (danaparoid) and outcome after acute ischemic stroke: A randomized controlled trial. *JAMA* 1998 ; 279: 1265-72
181. Kessler P. Prevence žilního tromboembolismu v ortopedii *Vnitřní Lek.* 2006; 52, Suppl 1: 51-7
182. Cohen AT, Alikhan R, Arcelus J, et al. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb Haemost* 2005; 94: 750-9
183. The MEDENOX study. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study.. *N Engl J Med* 1999; 341: 793-800
184. Malý J., Dulíček P, Penka, M., a spol.: Prevence žilní tromboembolické nemoci ve vnitřním lékařství a v neurologii. *Vnitř. Léč.*, 2006, 52, (S1) 63-7.
185. Dulíček, P., Malý, J., Kalousek, I., Beránek, M., Pecka, M. Výskyt venózního tromboembolismu u žen s Leidenskou mutací v souvislosti s graviditou a šestinedělím. *Čes Gynekol* 2005, 70: 133-8
186. Ginsberg JS, Bates SM. Management of venous thromboembolism during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2003, 1:1435-42.
187. Dulíček P, Penka M, Binder T, Unzeitig V. Návrh antitrombotické profylaxe a péče o trombofilní stavy v gynekologii a porodnictví. *Vnitřní Léč* 2006; 52:(S1)58-62
188. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, et al. Use of antithrombotic agents during pregnancy. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 627-44.
189. Kher A, Bauersachs R, Dalsgaard-Nielsen J. The management of thrombosis in pregnancy *Thromb Haemost* 2007; 97: 505-13
190. Hirsh J. Antithrombotic therapy during pregnancy. Guidelines for Antithrombotic Therapy. 5. ed. London: BC Decker Inc Hamilton 2005: 90-94.

191. Rossi JE, Goodman PC, Franquet T. Nonthrombotic pulmonary embolism. Am J Roentgenol 2000; 174: 1499-508
192. Riedel M. Netrombotická plicní embolie. Vnitřní lék 2001; 47: 391-6
193. Dudley TM, Elliott CG. Pulmonary embolism from amniotic fluid, fat, and air. Progr Cardiovasc Dis 1994; 36:447-74

## Souhrn

Akutní plicní embolie se rozpoznává mnohdy obtížně- Avšak neléčená akutní plicní embolie vykazuje významnou mortalitu, zatím co rozpoznaná a léčená plicní embolie má mortalitu trojnásobně nižší.

Důležité je podezření na plicní embolii. Myslíme na ni při přítomnosti některého z klinických rizikových faktorů žilní tromboembolie. Rozeznáváme podle guidelines British Thoracic Society 2003 větší rizikové faktory (relativní riziko 5-20) a menší rizikové faktory (relativní riziko 2.-4).

Při trombofilním stavu je rovnováha hemostatických mechanismů díky vrozeným či získaným faktorům vychýlena směrem k trombóze a jedinci mají sklon k žilní tromboembolii. Myslíme na ni: a) u žilní tromboembolie (ŽTE) u nemocných  $\leq 45$  let věku, b) u recidivujících žilních trombóz, c) u trombóz v neobvyklé lokalizaci, d) při pozitivní rodinné anamnéze žilní trombózy, e) u Idiopatická plicní embolie, f) u žen s anamnézou ŽTE v graviditě plánující další graviditu

Vyšetřujeme trombofilní markery: APC-R (mutace faktoru V Leiden), antitrombin, protein C, protein S, faktor II 20210 (mutace protrombinu), antifosfolipidové protilátky, APTT, APTT citlivé na lupus anticoagulans, INR, antikardiolipinové protilátky, protilátky proti beta2 glykoproteinu.

Existují následující formy plicní embolie: akutní masivní plicní embolii vedoucí k hemodynamické nestabilitě projevující se synkopou, akutní pravostranným srdečním selháním, kardiogenním šokem až náhlou smrtí. Akutní submasivní plicní embolie je hemodynamicky stabilizovaná plicní embolie provázená dysfunkcí pravé komory při echokardiografickém vyšetření a zvýšením biomarkerů (troponinů a/nebo natriuretických

peptidů). Malá plicní embolie podstatně neovlivňuje hemodynamiku. Subakutní plicní embolie je způsobena opětovanou embolizací v průběhu několika týdnů. Existuje také chronická tromboembolická plicní hypertenze.

Klinická diagnostika se opírá o stanovení klinické pravděpodobnosti podle Wellse a spol. 1998, stanovení D dimerů, echokardiografii a zobrazovací metody.

Malá klinická pravděpodobnost a negativní výsledek D-dimerů vylučují plicní embolii. D-dimery však musí být stanoveny metodou s vysokou senzitivitou (ELISA nebo LIA metody).

Echokardiografie je cenná v odlišení jiných příčin hemodynamické nestability, dušnosti, bolestí na hrudi nebo zvýšení hodnot biomarkerů. Snadno rozpozná systolickou dysfunkci levé komory srdeční při ICHS nebo dilatační kardiomyopatii, myokarditidě či chlopenní vadě, která způsobí dušnost a plicní hypertenzi. Dále odliší například perikardiální tamponádu nebo aortální direkci jako příčinu arteriální hypotenze. Typický obraz akutní plicní embolie je dán kombinací dilatace pravé komory, hypokinézy volné stěny a zvýšením poměru enddiastolického rozměru PK/LK. Přítomnost dysfunkce pravé komory v kombinaci se zvýšením troponinu T výrazně zvyšuje riziko normotenzních nemocných. Nízké hodnoty natriuretických peptidů ozařují malé riziko pacientů.

Ze zobrazovacích metod stojí na prvním místě spirální CT angiografie (CTA). Spirální CT 1. generace (jednovrstevnatá) má nižší senzitivou a proto je nutné je doplnit duplexní sonografií žil dolních končetin a plicním perfúzní scintigrafií. Vícevrstevnatá CTA vykazuje senzitivitu a specificitu obdobnou jako klasická plicní arteriografie. CT venografie zvyšuje senzitivitu CTA a umožňuje zobrazení žilního systému včetně pánevních žil a dolní duté žily. CTA navíc umožňuje zjistit patologické plicní procesy.

V diagnostice používáme 2 algoritmy- Prvý používáme u masivní plicní embolie. Při vysoké klinické pravděpodobnosti plicní embolie je echokardiografie prvou metodou. Pakliže nález ní podporuje diagnózu (přítomnost dilatace pravé komory nevysvětlitelné jiným způsobem) zahájíme trombolytickou léčbu. Pokud echokardiografické vyšetření nepodává jasný obraz provedeme CTA.

Druhý algoritmus používáme v diagnostice hemodynamicky stabilní plicní embolie. Tento algoritmus se opírá o stanovení klinické pravděpodobnosti a D dimery: Jsou-li pozitivní provedeme CTA na vícevrstevnaté CT přístroji. Pokud je dispozici jen jednovrstevnaté CT provedeme plicní scintigrafií a duplexní sonografií žil dolních končetin.

Plicní scintigrafie si zachovává svůj význam v následujících situacích: a):n pracovištích, kde není spirální CT dostupné, b) na pracovištích majících jen jednovrstevnaté spirální CT, c) u pacientů s negativním nálezem CTA i na vícevrstevnatém CT, ale s vysokou klinickou pravděpodobností diagnózy, d) u pacientů, u nichž nebyly získány kvalitní CT snímky, e) u pacientů s renální insuficiencí (glomerulární filtrace pod 30 ml/min.), f) pacientů alergicky reagujících na kontrastní látky, g) v těhotenství

Trombolytická léčba je indikována u těchto stavů: 1) masivní PE, provázené kardiogenním šokem nebo hypotenzí nebo projevy akutního pravostranného srdečního selhání nebo synkopou, 2) větší plicní embolie u nemocných s omezenou kardiopulmonální rezervou, 3) plicní embolie neustupující při léčbě heparinem, 4) u recidivující a narůstající plicní embolie, 5) v přítomnost větších trombů v pravém srdci 6) při foramen ovale apertum s pravolevým zkratem. Vhodná je také u submasivní PE provázené dysfunkcí PK a zvýšenými troponiny, pokud nejsou přítomny kontraindikace trombolytické léčby. Vhodná je také u subakutní plicní embolie

U pacientů s absolutními kontraindikacemi k trombolytické léčbě (aktivní vnitřní krvácení, nedávné spontánní intrakraniální krvácení) nebo u pacientů, kde trombolytická léčba selhává je na místě embolektomie nebo katetrizační léčba.





