



ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/crvasa

Doporučení pro... | Guidelines

Doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu akutní plicní embolie, verze 2014.

Stručný přehled vypracovaný Českou kardiologickou společností

EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY

(2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Summary document prepared by the Czech Society of Cardiology)

Richard Rokyta^a, Martin Hutyra^b, Pavel Jansa^c

^a Kardiologické oddělení, Komplexní kardiologické centrum, Fakultní nemocnice Plzeň a Lékařská fakulta Plzeň, Univerzita Karlova v Praze, Plzeň, Česká republika

^b I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česká republika

^c Centrum pro plicní hypertenzi, II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha, Česká republika

Autoři originálního textu ESC v plném znění [1]: Stavros Konstantinides, Adam Torbicki jménem autorů pracovní skupiny European Society of Cardiology (ESC) Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. Tyto doporučené postupy přijímá i Evropská respirační společnost (ERS).

INFORMACE O ČLÁNKU

Dostupný online: 2. 7. 2015

Klíčová slova:

Bolest na hrudníku	Plicní embolie
Diagnóza	Srdeční selhání
Doporučené postupy	Šok
Dyspnoe	Trombolýza
Hypotenze	Žilní trombóza
Léčebná antikoagulace	

© 2015 European Society of Cardiology. All rights reserved. Published by Elsevier sp. z o.o. on behalf of the Czech Society of Cardiology. For permissions: please e-mail: guidelines@escardio.org

Adresa: Prof. MUDr. Richard Rokyta, Ph.D., Kardiologické oddělení, Komplexní kardiologické centrum, Fakultní nemocnice Plzeň a Lékařská fakulta Plzeň, Univerzita Karlova v Praze, alej Svobody 80, 304 60 Plzeň, e-mail: rokyta@fnplzen.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2015.05.009

Obsah

1 Preambule	435
2 Úvod	436
2.1 Epidemiologie	436
2.2 Rizikové faktory	436
2.3 Vývoj onemocnění	436
2.4 Patofyziologie	436
2.5 Klinická klasifikace závažnosti plicní embolie	437
3 Diagnostika	437
3.1 Klinické projevy	437
3.2 Stanovení klinické pravděpodobnosti	437
3.3 D-dimery	437
3.4 Multidetektorová CT angiografie plicnice	439
3.5 Plicní scintigrafie	439
3.6 Plicní angiografie	439
3.7 Magnetická rezonanční angiografie	439
3.8 Echokardiografické vyšetření	439
3.9 Kompresní žilní ultrasonografie	440
3.10 Diagnostické strategie	440
3.10.1 Podezření na plicní embolii s šokem nebo hypotenzí	440
3.10.2 Podezření na plicní embolii bez šoku nebo hypotenze	441
3.11 Dosud nezodpovězené otázky	441
4 Stanovení prognózy	443
4.1 Klinické parametry	443
4.2 Zobrazení pravé komory echokardiograficky nebo CT angiografií	443
4.3 Laboratorní vyšetření a biomarkery	443
4.3.1 Markery dysfunkce pravé komory	443
4.3.2 Markery poškození myokardu	443
4.3.3 Další (nekardiální) laboratorní biomarkery	443
4.4 Kombinované metody a skórovací systémy	443
4.5 Strategie stanovení prognózy	444
5 Léčba v akutní fázi	444
5.1 Hemodynamická a respirační podpora	444
5.2 Antikoagulace (doporučení II + III)	446
5.2.1 Parenterální antikoagulace	447
5.2.2 Antagonisté vitamínu K	447
5.2.3 Nová perorální antikoagulancia	447
5.3 Trombolytická léčba	448
5.4 Chirurgická embolektomie	449
5.5 Perkutánní mechanická trombektomie	449
5.6 Kavální filtry (doporučení IV)	449
5.7 Časná dimise a léčba v domácím prostředí	450
5.8 Léčebné strategie	450
5.9 Dosud nezodpovězené otázky	450
6 Délka antikoagulace	450
6.1 Nová perorální antikoagulancia pro prodlouženou léčbu	451
7 Chronická tromboembolická plicní hypertenze	451
7.1 Epidemiologie	451
7.2 Patofyziologie	451
7.3 Klinické projevy a diagnostika	451
7.4 Léčba a prognóza	452
8 Specifické problémy	453
8.1 Těhotenství	453
8.1.1 Diagnostika	453
8.1.2 Léčba	453
8.2 Plicní embolie a nádorová onemocnění	454
8.3 Netrombotická plicní embolie	454
8.3.1 Septická embolie	454
8.3.2 Embolie cizího tělesa	454
8.3.3 Tuková embolie	454
8.3.4 Vzduchová embolie	454
8.3.5 Embolie plodovou vodou	454
8.3.6 Embolie nádorovými hmotami	454

1 Preambule

Doporučené postupy sice pomáhají lékařům při rozhodování v praxi, nijak však zdravotníky nezbavují odpověd-

Tabulka 2 – Úrovně důkazů

Úroveň důkazů A	Data jsou odvozena z několika velkých randomizovaných klinických studií nebo z metaanalýzy.
Úroveň důkazů B	Data jsou odvozena z jedné velké randomizované klinické studie nebo z velkých nerandomizovaných studií.
Úroveň důkazů C	Je všeobecný souhlas odborníků založený na menších studiích, případně na retrospektivních studiích či registrech.

Tabulka 1 – Třídy doporučení

Třídy doporučení	Definice	Doporučená formulace
Třída I	Existují důkazy nebo všeobecný souhlas, že dané postupy/léčba jsou prospěšné a účinné.	Je doporučeno/je indikováno.
Třída II	Jsou rozporuplné důkazy a/nebo nejednotný názor, že dané diagnostické postupy/léčba jsou prospěšné a účinné.	
<i>Třída IIa</i>	<i>Většina důkazů a poznatků ukazuje, že dané diagnostické postupy/léčba jsou prospěšné a účinné.</i>	Mělo by být zváženo.
<i>Třída IIb</i>	<i>Prospěšnost a účinnost daného postupu jsou méně přesvědčivě podloženy důkazy a poznatky.</i>	Může být zváženo.
Třída III	Existují důkazy nebo všeobecný souhlas, že dané postupy/léčba nejsou prospěšné a účinné a v některých případech mohou být škodlivé.	Není doporučeno.

nosti za jejich rozhodování a dodržování zásad a opatření týkajících se podávání léků a používání zdravotnické techniky. Úroveň důkazů a třída doporučení jsou uvedeny v tabulkách 1 a 2.

Česká kardiologická společnost přijímá doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti (ESC) a připravuje jejich zkrácenou verzi. Podrobnosti a odkazy lze nalézt v původním dokumentu ESC [1].

2 Úvod

Významné aspekty nových doporučených postupů z roku 2014 jsou následující:

- (1) Faktory predisponující k žilní tromboembolické nemoci
- (2) Zjednodušení klinických prediktivních skóre
- (3) D-dimery adjustované na věk
- (4) Subsegmentární plicní embolie (PE)
- (5) Náhodně zjištěná PE
- (6) Pokročilá stratifikace PE se středním rizikem
- (7) Zahájení léčby antagonisty vitamínu K
- (8) Používání nových perorálních antikoagulancií (NOAC)
- (9) Účinnost a bezpečnost reperfuční léčby pacientů se středním rizikem
- (10) Časná dimise a ambulantní léčba pacientů s PE
- (11) Současná léčba chronické tromboembolické plicní hypertenze
- (12) Léčba PE v těhotenství a u pacientů s nádory

2.1 Epidemiologie

Žilní tromboembolická nemoc (TEN) zahrnuje hlubokou žilní trombózu (HŽT) a plicní embolii (PE). Jde o třetí nejčastější kardiovaskulární onemocnění s celkovou roční incidencí 100–200 na 100 000 obyvatel. Plicní embolie je jednou z hlavních příčin mortality, morbidity a hospitalizací v Evropě.

2.2 Rizikové faktory

Seznam rizikových faktorů predisponujících k TEN je uveden ve webové tabulce 1 (viz str. 436). Délka antikoagulační léčby po první epizodě PE je ovlivněna přetrvávajícími rizikovými faktory, ale nikoliv závažnými, dočasnými rizikovými faktory.

2.3 Vývoj onemocnění

Po akutní PE se tromby prokázané jako perfuzní defekty nezřídka nerozpouštějí kompletně. Incidence potvrzené chronické tromboembolické plicní hypertenze (CTEPH) po neprovokované PE je přibližně 1,5 % během 24 měsíců od první příhody. Kumulativní procento pacientů s časnou recidivou TEN (při antikoagulační léčbě) je 2,0 % po dvou týdnech, 6,4 % po třech měsících a 8 % po šesti měsících.

2.4 Patofyziologie

Akutní PE ovlivňuje jak krevní oběh, tak výměnu plynů. Selhání pravé komory srdeční (PKS) v důsledku tlakového

Webová tabulka 1 – Faktory predisponující k žilní tromboembolické nemoci

Silné rizikové faktory (odds ratio > 10)

Zlomenina dolní končetiny
Hospitalizace pro srdeční selhání nebo fibrilaci/flutter síní (v předchozích třech měsících)
Náhrada kyčelního nebo kolenního kloubu
Těžké trauma
Infarkt myokardu (v předchozích třech měsících)
Předchozí žilní tromboembolická nemoc
Poranění míchy

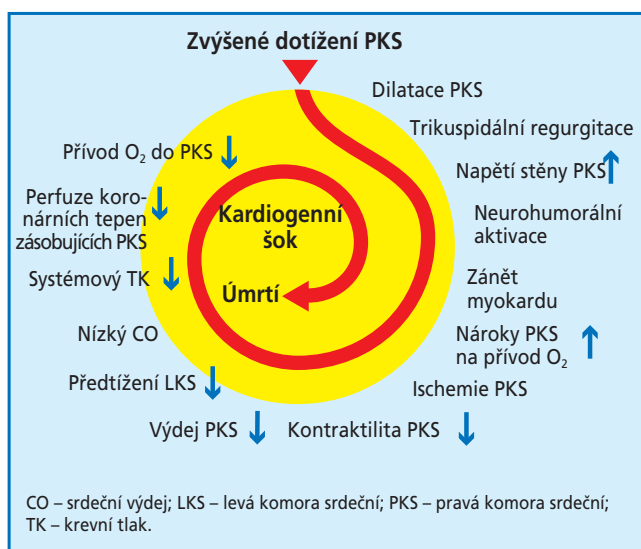
Středně závažné rizikové faktory (odds ratio 2–9)

Artroskopická operace kolene
Autoimunitní onemocnění
Transfúze krve
Centrální žilní katetry
Chemoterapie
Městnavé srdeční selhání nebo respirační selhání
Látky stimulující erytropoézu
Hormonální substituční léčba (závisí na lékové formě)
<i>In vitro</i> fertilizace
Infekce (zejména pneumonie, infekce močových cest nebo HIV)
Nespecifické zánětlivé onemocnění střev
Nádorová onemocnění (riziko je nejvyšší při metastázách)
Perorální antikoncepce
Cévní mozková příhoda vedoucí k imobilitě
Poporodní období
Trombóza povrchových žil
Trombofilie

Slabé rizikové faktory (odds ratio < 2)

Klid na lůžku > 3 dny
Diabetes mellitus
Hypertenze
Imobilita v důsledku dlouhodobého sezení (např. při delší cestě autem nebo letadlem)
Pokročilý věk
Laparoskopický výkon (např. cholecystektomie)
Obezita
Těhotenství
Varixy

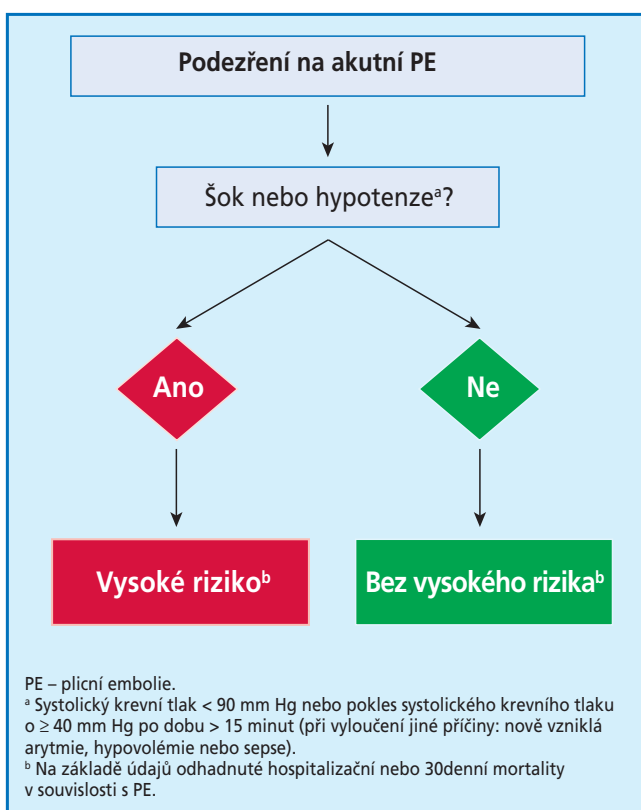
přetížení je považováno za primární příčinu úmrtí u těžké PE. Náhlé zvýšení plicní cévní rezistence vede k dilataci PKS a změně její kontraktility. Negativní účinky akutní PE na myokard PKS a krevní oběh jsou uvedeny na obrázku 1.



Obr. 1 – Hlavní faktory přispívající k hemodynamickému zhroutilu u akutní plicní embolie

2.5 Klinická klasifikace závažnosti plicní embolie

Klinická klasifikace závažnosti akutní PE vychází z odhadu rizika úmrtí (nemocniční nebo 30denní mortalita) v souvislosti s PE (obr. 2).



Obr. 2 – Počáteční stratifikace rizika u akutní plicní embolie

3 Diagnostika

3.1 Klinické projevy

První vyšetření nemusí PE vždy odhalit, protože symptomy a klinické známky nejsou specifické (tabulka 3). Nejčastěji je přítomna dušnost, bolest na hrudníku (vyžadující diferenciální diagnózu zahrnující akutní koronární syndrom [AKS] nebo disekci aorty), presynkopa, synkopa a/nebo hemoptýza. Hypotenze a šok představují vzácné, nicméně významné klinické projevy, protože ukazují na centrální PE a/nebo významně sníženou hemodynamickou rezervu. K synkopě může dojít bez ohledu na stabilitu oběhu.

Tabulka 3 – Klinické charakteristiky pacientů s podezřením na PE na odděleních akutního příjmu (upraveno z Pollack a spol. [2011])

Projev	PE potvrzena (n = 1 880)	PE nepotvrzena (n = 528)
Dušnost	50 %	51 %
Pleurální bolest na hrudníku	39 %	28 %
Kašel	23 %	23 %
Bolest za sternem	15 %	17 %
Horečka	10 %	10 %
Hemoptýza	8 %	4 %
Synkopa	6 %	6 %
Bolest v jedné dolní končetině	6 %	5 %
Známky HŽT (otoky na jedné dolní končetině)	24 %	18 %

HŽT – hluboká žilní trombóza; PE – plicní embolie.

3.2 Stanovení klinické pravděpodobnosti

Přes omezenou senzitivitu a specifitu jednotlivých příznaků, klinických známek a výsledků běžných testů umožňuje spojení nálezů získaných klinickou úvahou nebo použitím prediktivních skóre zařadit pacienty s podezřením na PE do různých kategorií klinické nebo předtestové pravděpodobnosti. Dnes nejčastěji používané prediktivní skóre vypracovali Wells a spol. (tabulka 4). Toto skóre používá buď tři stupně hodnocení (nízká, střední nebo vysoká klinická pravděpodobnost PE), nebo ve zjednodušené formě dva stupně (pravděpodobná nebo nepravděpodobná PE). Jednoduché a standardizované je rovněž revidované ženevské skóre (tabulka 4).

3.3 D-dimery

Negativní prediktivní hodnota D-dimerů je vysoká. Při normálních koncentracích D-dimerů je přítomnost akutní PE nebo HŽT nepravděpodobná (viz též kapitolu 3.10.2). Naopak pozitivní prediktivní hodnota zvýšených D-dimerů je nízká a pro potvrzení PE není stanovení D-dimerů přínosné. Enzymová imunoanalýza (ELISA) má diagnostickou senzitivitu ≥ 95 % a lze ji použít k vyloučení PE u pacientů s nízkou nebo střední předtestovou pravděpodobností (tabulka 5). Na základě důkazů z poslední doby se lze domnívat, že použití hraničních hodnot adjustovaných na věk by mohlo zvýšit spolehlivost stanovení D-dimerů u starších osob (věk $\times 10$ $\mu\text{g/l}$ nad 50 let)

Tabulka 4 – Prediktivní skóre PE		
Parametry	Body prediktivních skórovacích systémů	
	Původní verze	Zjednodušená verze
Wellsovo skóre		
Předchozí PE nebo HŽT	1,5	1
Srdeční frekvence ≥ 100 tepů/min	1,5	1
Operace nebo imobilizace v posledních čtyřech týdnech	1,5	1
Hemoptýza	1	1
Aktivní nádorové onemocnění	1	1
Klinické známky HŽT	3	1
Jiná diagnóza než PE je méně pravděpodobná	3	1
Klinická pravděpodobnost		
Tři kategorie		
Nízká	0–1	N/A
Střední	2–6	N/A
Vysoká	≥ 7	N/A
Dvě kategorie		
PE nepravděpodobná	0–4	0–1
PE pravděpodobná	≥ 5	≥ 2
Revidované ženevské skóre		
	Původní verze	Zjednodušená verze
Předchozí PE nebo HŽT	3	1
Srdeční frekvence 75–94 tepů/min	3	1
≥ 95 tepů/min	5	2
Operace nebo fraktura v posledním měsíci	2	1
Hemoptýza	2	1
Aktivní nádorové onemocnění	2	1
Bolest v jedné dolní končetině	3	1
Bolest při palpaci hlubokých žil dolní končetiny nebo otok na jedné dolní končetině	4	1
Věk > 65 let	1	1
Klinická pravděpodobnost		
Tři kategorie		
Nízká	0–3	0–1
Střední	4–10	2–4
Vysoká	≥ 11	≥ 5
Dvě kategorie		
PE nepravděpodobná	0–2	0–2
PE pravděpodobná	≥ 6	≥ 3

HŽT – hluboká žilní trombóza; N/A (not applicable) – nelze použít; PE – plicní embolie.

Tabulka 5 – Diagnostická výtěžnost různých metod stanovení D-dimerů pro vyloučení akutní PE podle studií s předem definovanými sledovanými parametry (outcome studies)					
Studie	Metoda stanovení D-dimerů	Pacienti (n)	Prevalence PE (%)	PE vyloučena stanovením D-dimerů a klinickou pravděpodobností ^a n (%)	Tříměsíční riziko tromboembolie % (95% CI)
Carrier, 2009 (metaanalýza)	Vidas Exclusion	5 622	22	2 246 (40)	0,1 (0,0–0,4)
Kearon, 2006; Wells, 2001	SimpliRed	2 056	12	797 (39)	0,0 (0,0–0,5)
Leclercq, 2003; ten Wolde, 2004; van Belle, 2006	Tinaquant	3 508	21	1 123 (32)	0,4 (0,0–1,0)

CI – interval spolehlivosti; PE – plicní embolie.

^aNízká nebo střední klinická pravděpodobnost, případně PE nepravděpodobná, podle dané studie.

3.4 Multidetektorová CT angiografie plicnice (viz též tabulku 6)

Multidetektorová CT angiografie plicnice (MDCTA) se stala metodou volby pro zobrazování plicní vaskulatury u pacientů s podezřením na PE. Umožňuje dostatečné zobrazení plicních tepen distálně minimálně na úroveň segmentů. U pacientů s nízkou nebo střední klinickou pravděpodobností PE podle Wellsova skóre měl negativní výsledek MDCTA vysokou negativní prediktivní hodnotu pro PE (96 %, resp. 89 %), ale u osob s vysokou předtestovou pravděpodobností pouze 60 %. Naopak pozitivní prediktivní hodnota pozitivního výsledku MDCTA byla u pacientů se střední nebo vysokou klinickou pravděpodobností vysoká (92–96 %), avšak mnohem nižší (58%) u pacientů s nízkou předtestovou pravděpodobností PE. V případě neshody mezi klinickým úsudkem a výsledkem MDCTA musí být proto lékaři v klinické praxi obzvláště obezřetní. Negativní výsledek MDCTA vylučuje PE u pacientů s nízkou a střední klinickou pravděpodobností. Multidetektorová CT angiografie plicnice prokazující PE na segmentární nebo proximálnější úrovni je u pacientů se střední a vysokou klinickou pravděpodobností diagnostická. Při nízké klinické pravděpodobnosti PE je však pozitivní prediktivní hodnota MDCTA nižší a může být zváženo provedení dalších vyšetření, zvláště pokud je přítomnost embolů omezena na segmentární nebo subsegmentární tepny.

3.5 Plicní scintigrafie

Ventilačně perfuzní scintigrafie (V/Q sken) je zavedenou diagnostickou metodou při podezření na PE. Jde o bezpečné vyšetření, u kterého bylo popsáno pouze málo případů alergických reakcí. V/Q sken lze přednostně použít u ambulantních pacientů s nízkou klinickou pravděpodobností PE a normál-

ním nálezem na rentgenovém snímku hrudníku, u mladých pacientů (zvláště žen), v těhotenství, u pacientů s anafylaxií po podání jodové kontrastní látky nebo s těžkými alergickými reakcemi v anamnéze, při těžkém renálním selhání, u pacientů s myelomem a s paraproteinemií. U pacientů s normálním nálezem na rtg hrudníku je přijatelné provedení pouze perfuzního skenu. Výsledky V/Q skenu jsou často klasifikovány podle kritérií vypracovaných ve studii PLOPED: normální, nízká, střední (nediagnostická) a vysoká pravděpodobnost PE. Upřednostňována je však klasifikace: normální sken (vylučující PE), sken s vysokou pravděpodobností (považovaný u většiny pacientů za potvrzující PE) a nediodiagnostický sken. Na základě výsledků prospektivních klinických studií s předem definovanými sledovanými parametry lze u pacientů s normálním perfuzním skenem antikoagulační léčbu vysadit.

3.6 Plicní angiografie

Plicní angiografie se nejčastěji používá k vedení perkutánní mechanické trombektomie při akutní PE.

3.7 Magnetická rezonanční angiografie

Tato metoda, i když je slibná, zatím není pro klinickou praxi doporučena.

3.8 Echokardiografické vyšetření

Vzhledem ke komplexní geometrii PKS neexistuje samostatný echokardiografický parametr poskytující rychlé a spolehlivé informace o morfologii nebo funkci PKS. Známky přetížení nebo dysfunkce PKS lze nalézt i v nepřítomnosti akutní PE. Dilatace PKS je detekovatelná u 25 % pacientů s PE a její zjiš-

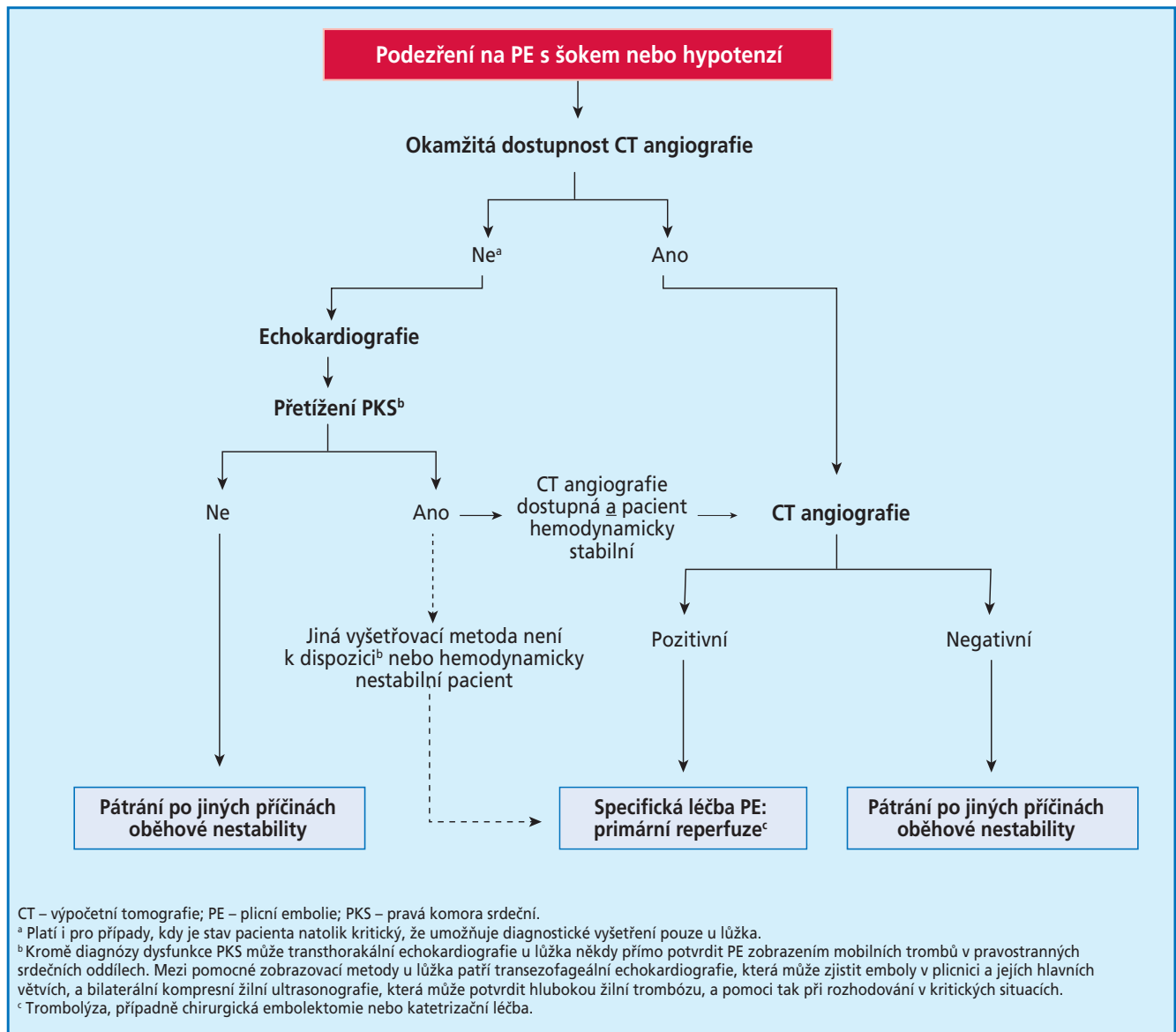
Tabulka 6 – Validovaná diagnostická kritéria (s použitím neinvazivních testů) pro diagnostiku PE u pacientů bez šoku nebo hypotenze podle klinické pravděpodobnosti

Diagnostické kritérium	Klinická pravděpodobnost PE				
	Nízká	Střední	Vysoká	PE nepravděpodobná	PE pravděpodobná
Vyloučení PE					
D-dimer					
Negativní výsledek, vysoce senzitivní metoda	+	+	-	+	-
Negativní výsledek, středně senzitivní metoda	+	±	-	+	-
CT angiografie hrudníku					
Normální výsledek samotné multidetektorové CT	+	+	±	+	±
Ventilačně perfuzní scintigrafie (V/Q sken)					
Normální perfuzní plicní sken	+	+	+	+	+
Nediagnostický plicní sken ^a a negativní proximální CUS	+	±	-	+	-
Potvrzení PE					
CT angiografie hrudníku s průkazem alespoň segmentární PE	+	+	+	+	+
Perfuzní plicní sken ukazující na vysokou pravděpodobnost	+	+	+	+	+
CUS prokazující proximální HŽT	+	+	+	+	+

+ / zelená = platné diagnostické kritérium (bez nutnosti dalších vyšetření); - / červená = neplatné kritérium (nutnost dalších vyšetření); ± / žlutá = sporné kritérium (zvážit další vyšetření).

^a Plicní sken ukazující nízkou nebo střední pravděpodobnost podle klasifikace PLOPED.

CT – výpočetní tomografie; CUS – kompresní žilní ultrasonografie; HŽT – hluboká žilní trombóza; PE – plicní embolie; PLOPED – (systém klasifikace) Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis; V/Q sken – ventilačně perfuzní scintigrafie.



Obr. 3 – Diagnostický algoritmus u pacientů s podezřením na vysoce rizikovou PE, tj. u pacientů se šokem nebo hypotenzí

tění, ať již echokardiograficky, nebo pomocí CT, je užitečné pro stratifikaci rizika onemocnění. Echokardiografické vyšetření není doporučeno pro diagnostiku hemodynamicky stabilních, normotenzních pacientů s podezřením na PE s nízkým nebo středním rizikem (negativní prediktivní hodnota echokardiografie je u těchto nemocných jen kolem 40–50 %). Naopak při podezření na vysoce rizikovou PE nepřítomnost echokardiografických známek přetížení nebo dysfunkce PKS plicní embolii jako příčinu hemodynamické nestability prakticky vylučuje. Mobilní tromby v pravostranných srdečních oddílech v podstatě potvrzují diagnózu PE a jejich přítomnost je spojena s dysfunkcí PKS a vysokou časnou mortalitou.

3.9 Kompresní žilní ultrasonografie

Příčinou PE je ve většině případů HŽT dolní končetiny. Ve studii s použitím venografie byla HŽT nalezena u 70 % pacientů s prokázanou PE. Kompresní žilní ultrasonografie (CUS) prokazuje HŽT u 30–50 % pacientů s PE. Nález proxi-

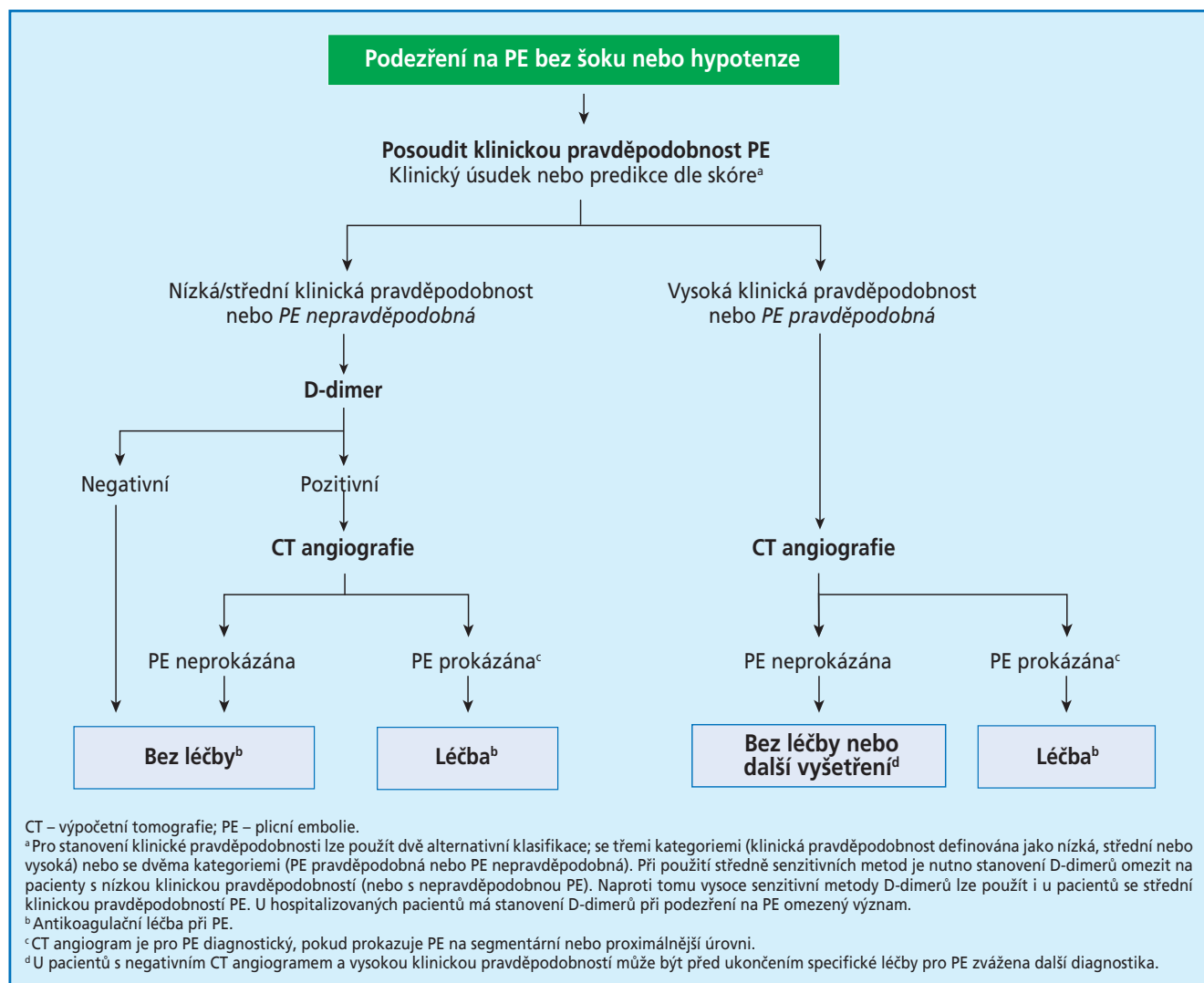
mální HŽT u pacientů s podezřením na PE je dostačující pro zahájení antikoagulační léčby bez provedení dalších vyšetření.

3.10 Diagnostické strategie

Alternativní diagnostické algoritmy založené na důkazech jsou uvedeny v tabulce 6.

3.10.1 Podezření na plicní embolii s šokem nebo hypotenzí (obr. 3)

Jde o situaci s bezprostředním ohrožením života. Klinická pravděpodobnost PE je obvykle vysoká a diferenciální diagnóza zahrnuje akutní chlopenní dysfunkci, srdeční tamponádu, akutní koronární syndrom (AKS) a disekci aorty. Nejužitečnějším počátečním vyšetřením v této situaci je transthorakální echokardiografie u lůžka, která prokáže akutní plicní hypertenzi a dysfunkci PKS. U vysoce nestabilního pacienta postačuje echokardiograficky



Obr. 4 – Diagnostický algoritmus u pacientů s podezřením na PE bez vysokého rizika

prokázaná dysfunkce PKS k okamžitému zahájení reperfuční léčby bez dalšího vyšetřování. Toto rozhodnutí může dále podpořit zobrazení trombů v pravostranných srdečních oddílech. Mezi další vyšetření patří transezofageální echokardiografie u lůžka, jež může přímo zobrazit tromby v plicnici a jejích hlavních větvích; a CUS u lůžka (diagnostika proximální HŽT). Diagnózu je vhodné potvrdit MDC-TA, pokud to hemodynamický stav pacienta umožňuje.

3.10.2 Podezření na plicní embolii bez šoku nebo hypotenze (obr. 4)

Hlavní metodou při podezření na PE se stala MDCTA. U pacientů na urgentním příjmu je prvním logickým krokem stanovení D-dimerů v plazmě spolu se stanovením klinické pravděpodobnosti; tento postup vyloučí PE přibližně u 30 % pacientů. D-dimery není doporučeno vyšetřovat u pacientů s vysokou klinickou pravděpodobností PE. Jejich stanovení je rovněž méně užitečné u hospitalizovaných pacientů (vyžaduje velký počet pacientů pro získání klinicky významného negativního výsledku). Multidetektorová CT angiografie plicnice je metodou vyšetření druhé linie u pa-

cientů se zvýšenými D-dimery a metodou první linie u pacientů s vysokou klinickou pravděpodobností PE. Tato metoda je diagnostická, pokud prokáže plicní embolii alespoň na segmentární úrovni. Provedení CUS před MDCTA je variantou u pacientů s relativními kontraindikacemi CT (např. renálním selháním, alergií na kontrast nebo těhotenstvím). Na pracovištích se snadno dostupnou V/Q scintigrafií je toto vyšetření metodou volby u pacientů se zvýšenými D-dimery a kontraindikací CT. V/Q scintigrafie je vhodnější než MDCTA z pohledu nižší radiační zátěže (zvláště u mladších pacientek, u nichž by MDCTA mohlo zvýšit celoživotní riziko vzniku rakoviny prsu).

3.11 Dosud nezodpovězené otázky

Diagnostický a klinický význam subsegmentárních defektů na MDCTA je stále předmětem diskusí. Výtěžnost a nákladovou efektivitu CUS při podezření na PE je nutno dále upřesnit. „Triple rule-out“ vyšetření (CT angiografické vyšetření hrudníku k vyloučení ischemické choroby srdeční, PE a disekce aorty) u pacientů s netraumatickou bolestí na hrudi je zřejmě dostačující i pro prokázání koronární nemoci.

Tabulka 7 – Původní a zjednodušená verze PESI		
Parametr	Původní verze	Zjednodušená verze
Věk	Věk v letech	1 bod (pokud věk > 80 let)
Mužské pohlaví	+10 bodů	–
Nádorové onemocnění	+30 bodů	1 bod
Chronické srdeční selhání	+10 bodů	1 bod
Chronické plicní onemocnění	+10 bodů	
Srdeční frekvence ≥ 110 tepů/min	+20 bodů	1 bod
Systolický krevní tlak < 100 mm Hg	+30 bodů	1 bod
Dechová frekvence > 30 dechů/min	+20 bodů	–
Teplota < 36 °C	+20 bodů	–
Změněný duševní stav	+60 bodů	–
Arteriální saturace oxyhemoglobinu < 90 %	+20 bodů	1 bod
Míra rizika^a		
	Třída I: ≤ 65 bodů Velmi nízké 30denní riziko úmrtí (0–1,6 %)	0 bodů = 30denní riziko úmrtí 1,0 % (95% CI 0,0 %–2,1 %)
	Třída II: 66–85 bodů Nízké riziko úmrtí (1,7–3,5 %)	
	Třída III: 86–105 bodů Středně vysoké riziko úmrtí (3,2–7,1 %)	
	Třída IV: 106–125 bodů Vysoké riziko úmrtí (4,0–11,4 %)	
	Třída V: > 125 bodů Velmi vysoké riziko úmrtí (10,0–24,5 %)	
		≥ 1 bod(y) = 30denní riziko úmrtí 10,9 % (95% CI 8,5 %–13,2 %)

PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) – index závažnosti PE.

^a Je součtem bodů.

Tabulka 8 – Zobrazovací metody a laboratorní vyšetření ^a používané v predikci časné ^b mortality u akutní PE									
Test nebo biomarker	Hraniční hodnota	Senzitivita (95% CI)	Specifická (95% CI)	NPV (95% CI)	PPV (95% CI)	OR nebo HR (95% CI)	Počet pacientů	Uspořádání studie (reference)	Poznámky
Echokardiografie	Různá kritéria dysfunkce PKS	74 (61–84)	54 (51–56)	98 (96–99)	8 (6–10)	2,4 (1,3–4,3)	1 249	Meta-analýza	Dysfunkce PKS prokázána echokardiograficky nebo na CT
CT angiografie	PKS/LKS $\geq 1,0$	46 (27–66)	59 (54–64)	93 (89–96)	8 (5–14)	1,5 (0,7–3,4)	383	Meta-analýza	byla jedním ze zařazovacích kritérií ve dvou randomizovaných studiích
	PKS/LKS $\geq 0,9$	84 (65–94)	35 (30–39)	97 (94–99)	7 (5–10)	2,8 (0,9–8,2)	457	Prospektivní kohorta ^e	hodnotících trombolýzu u normotenzních pacientů s PE.
BNP	75–100 pg/ml	85 (64–95)	56 (50–62)	98 (94–99)	14 (9–21)	6,5 (2,0–21)	261	Meta-analýza	Optimální hraniční hodnota pro PE dosud nebyla definována.
NT-proBNP	600 pg/ml	86 (69–95)	50 (46–54)	99 (97–100)	7 (5–19)	6,3 (2,2–18,3)	688	Prospektivní kohorta ^e	Hodnota NT-proBNP < 500 pg/ml byla jedním ze zařazovacích kritérií ve studii s jedním ramenem hodnotící domácí léčbu PE.

Pokračování na následující straně

Tabulka 8 – Zobrazovací metody a laboratorní vyšetření^a používané v predikci časné^b mortality u akutní PE (dokončení)

Troponin I	Různé analytické metody / hraniční hodnoty ^c	NR	NR	NR	NR	4,0 (2,2–7,2)	1 303	Meta-analýza	Pozitivní troponin byl jedním ze zařazovacích kritérií v randomizované studii hodnotící trombolýzu u normotenzních pacientů s PE
Troponin T	Různé analytické metody / hraniční hodnoty ^c	NR	NR	NR	NR		682	Meta-analýza	
	14 pg/ml ^d	87 (71–95)	42 (38–47)	98 (95–99)	9 (6–12)	5,0 (1,7–14,4)	526	Prospektivní kohorta ^e	
H-FABP	6 ng/ml	89 (52–99)	82 (74–89)	99 (94–99)	28 (13–47)	36,6 (4,3–304)	126	Prospektivní kohorta ^e	

BNP – mozkový natriuretický peptid; CT – výpočetní tomografie; H-FABP (heart-type fatty acid-binding protein) – srdeční typ proteinu vázajícího mastné kyseliny; HR – poměr rizik; LKS – levá komora srdeční; NPV – negativní prediktivní hodnota; NR (not reported in the reference cited) – v citovaném zdroji neuvedeno; NT-proBNP – N-terminální fragment mozkového natriuretického propeptidu; OR – poměr šancí; PE – plicní embolie; PKS – pravá komora srdeční; PPV – pozitivní prediktivní hodnota.

^a V tabulce jsou uvedeny výsledky metaanalýz nebo, pokud nebyly provedeny, největších prospektivních kohortních studií.

^b Ve většině studií znamená „časné“ období hospitalizace nebo prvních 30 dní po zařazující události.

^c Ve studiích zařazených do této metaanalýzy odpovídaly hraniční hodnoty stanovení srdečních troponinů 99. percentilu hodnot zdravých jedinců s variačním koeficientem < 10 %.

^d Vysoce senzitivní analytická metoda.

^e Do těchto studií byli zařazeni pouze normotenzní pacienti a byl v nich použit kombinovaný sledovaný parametr (úmrť ze všech příčin nebo závažné kardiovaskulární komplikace).

4 Stanovení prognózy

4.1 Klinické parametry

Dosud nejdůkladněji validovaný skórovací systém je index závažnosti PE (PESI; tabulka 7). Byla také vytvořena a validována jeho zjednodušená verze (sPESI). Symptomy a klinické známky akutního selhání PKS (např. perzistující hypotenze a kardiogenní šok) ukazují na vysoké riziko časného úmrtí. S nepříznivou krátkodobou prognózou jsou spojeni i synkopa, tachykardie a přítomnost komorbidit.

4.2 Zobrazení pravé komory echokardiograficky nebo CT angiografií

Mezi echokardiografické nálezy používané ke stratifikaci rizika pacientů patří dilatace PKS, zvětšený poměr rozměru PKS/LKS, hypokineze volné stěny PKS, zvýšená rychlost trikuspidálního regurgitačního proudu, snížená hodnota exkurze laterální části trikuspidálního anulu (TAPSE) nebo kombinace výše uvedeného. Echokardiograficky zjištěná dysfunkce PKS je sice spojena se zvýšenou krátkodobou mortalitou hemodynamicky stabilních pacientů, její celková pozitivní prediktivní hodnota je však nízká (tabulka 8). Pravolevý zkrat přes foramen ovale patens (PFO) a přítomnost trombů v pravostranných srdečních oddílech jsou spojeni se zvýšenou mortalitou pacientů s akutní PE. Multidetektorová CT angiografie plicnice může zjistit zvětšení PKS jako ukazatele dysfunkce PKS a prognózy (tabulka 8).

4.3 Laboratorní vyšetření a biomarkery

4.3.1 Markery dysfunkce pravé komory

Metaanalýza prokázala, že 51 % z 1 132 neselektovaných pacientů s akutní PE mělo při příjmu zvýšené koncentrace

mozkového natriuretického peptidu (BNP) nebo N-terminálního fragmentu mozkového natriuretického propeptidu (NT-proBNP). Tito pacienti měli 10% riziko časného úmrtí a 23% riziko nepříznivého výsledného klinického stavu. U normotenzních pacientů s PE je pozitivní prediktivní hodnota zvýšených hodnot BNP nebo NT-proBNP z hlediska časné mortality nízká (tabulka 8). Nízké hodnoty BNP nebo NT-proBNP jsou díky vysoké negativní prediktivní hodnotě užitečné při vyhledávání pacientů s příznivým krátkodobým klinickým výsledkem.

4.3.2 Markery poškození myokardu

Metaanalýza (1 985 pacientů) prokázala zvýšené koncentrace srdečních troponinů přibližně u 50 % pacientů s PE (tabulka 8). Zvýšené koncentrace troponinů byly spojeni s vysokou mortalitou jak u neselektovaných, tak u hemodynamicky stabilních pacientů. Jiní autoři však upozornili na omezenou prognostickou hodnotu zvýšených hodnot troponinů u normotenzních pacientů. Negativní prediktivní hodnota troponinů je vysoká. Prognostickou hodnotu u akutní PE má i srdeční typ proteinu vázajícího mastné kyseliny (H-FABP).

4.3.3 Další (nekardiální) laboratorní biomarkery

Zvýšení sérové koncentrace kreatininu a snížená glomerulární filtrace u akutní PE jsou spojeni s vyšší 30denní celkovou mortalitou. Prognostickou hodnotu má i elevace lipokalínu asociovaného s želatinázou neutrofilů (NGALu) a cystatinu C. Zvýšené D-dimery byly spojeni s vyšší krátkodobou mortalitou, zatímco hodnoty < 1 500 ng/ml měly 99% negativní prediktivní hodnotu z hlediska tříměsíční celkové mortality.

4.4 Kombinované metody a skórovací systémy

Pro zpřesnění stratifikace rizika PE byly navrženy a ověřovány různé kombinace klinických nálezů s výsledky zobra-

Tabulka 9 – Klasifikace pacientů s akutní PE podle rizika časného úmrtí					
Riziko časného úmrtí		Rizikové parametry a skóre			
		Šok nebo hypotenze	PESI třída III–V nebo sPESI $\geq 1^a$	Zobrazovací metoda prokázala známky dysfunkce PKS ^b	Laboratorní srdeční biomarkery ^c
Vysoké		+	(+) ^d	+	(+) ^d
Střední	Vyšší střední riziko	–	+	Obojí pozitivní	
	Nižší střední riziko	–	+	Bud' jeden, (nebo žádný) pozitivní ^e	
Nízké		–	–	Vyšetření fakultativní; pokud provedeno, obojí s negativním výsledkem ^e	

PE – plicní embolie; PESI – index závažnosti PE; PKS – pravá komora srdeční; sPESI – simplifikovaný PESI.

^a PESI třída III–V znamená střední až velmi vysoké riziko úmrtí do 30 dnů; sPESI ≥ 1 bod(y) znamená vysoké riziko úmrtí do 30 dnů.

^b Mezi echokardiografická kritéria dysfunkce PKS patří dilatace PKS a/nebo zvýšený poměr end-diastolického rozměru PKS/LKS (ve většině studií byla uváděna prahová hodnota 0,9 nebo 1,0); hypokineze volné stěny PKS; zvýšená rychlost trikuspidálního regurgitačního proudu; případně kombinace výše uvedeného. Při vyšetření CT angiografií (zobrazení čtyř srdečních oddílů) je dysfunkce PKS definována jako zvýšený poměr průměrů PKS/LKS (s prahovou hodnotou 0,9 nebo 1,0).

^c Markery poškození myokardu (např. zvýšené plazmatické koncentrace srdečních troponinů I nebo T) nebo srdečního selhání v důsledku dysfunkce PKS (zvýšené plazmatické koncentrace natriuretických peptidů).

^d U pacientů s hypotenzí nebo se šokem se nepovažuje za nutné vypočítávat PESI (nebo sPESI) ani provádět laboratorní testy.

^e Pacienti v PESI třídě I–II nebo s hodnotou sPESI 0 a se zvýšenými hodnotami srdečních biomarkerů nebo známkami dysfunkce PKS při vyšetření zobrazovacími metodami je rovněž nutno zařadit do kategorie s nižším středním rizikem. To se může týkat situací, kdy jsou výsledky vyšetření zobrazovacími metodami nebo biomarkerů k dispozici před vypočítáním indexu klinické závažnosti.

zovací metod a laboratorních testů; jejich význam pro klinickou praxi je však nutno teprve stanovit.

4.5 Strategie stanovení prognózy

V predikci časného (nemocničního nebo 30denního) klinického výsledku pacientů s akutní PE je nutno vzít v úvahu jak riziko v souvislosti s PE, tak klinický stav pacienta

Doporučení I – Doporučení pro stanovení prognózy		
Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
Při podezření nebo potvrzení PE je pro identifikaci pacientů s vysokým rizikem časného úmrtí doporučena vstupní riziková stratifikace založená na přítomnosti šoku nebo perzistující hypotenze.	I	B
U pacientů bez vysokého rizika by mělo být k rozlišení PE s nízkým rizikem od PE se středním rizikem zvaženo použití validovaného skórovacího systému predikce klinického rizika, ideálně PESI nebo sPESI.	IIa	B
U pacientů se středním rizikem by mělo být pro další stratifikaci rizika zvaženo vyšetření pravé komory echokardiograficky nebo CT a vyšetření poškození myokardu stanovením laboratorních biomarkerů.	IIa	B

CT – výpočetní tomografie (plicní angiografie); PE – plicní embolie; PESI (pulmonary embolism severity index) – index závažnosti PE; sPESI (simplified pulmonary embolism severity index) – zjednodušený index závažnosti PE.

^a Třída doporučení

^b Úroveň důkazů

a jeho komorbidit (tabulka 9). Léčebné postupy a algoritmy adjustované na riziko a doporučené na základě této klasifikace jsou předmětem následujícího oddílu a shrnuty na obrázku 5. a v doporučení I (viz str. 444).

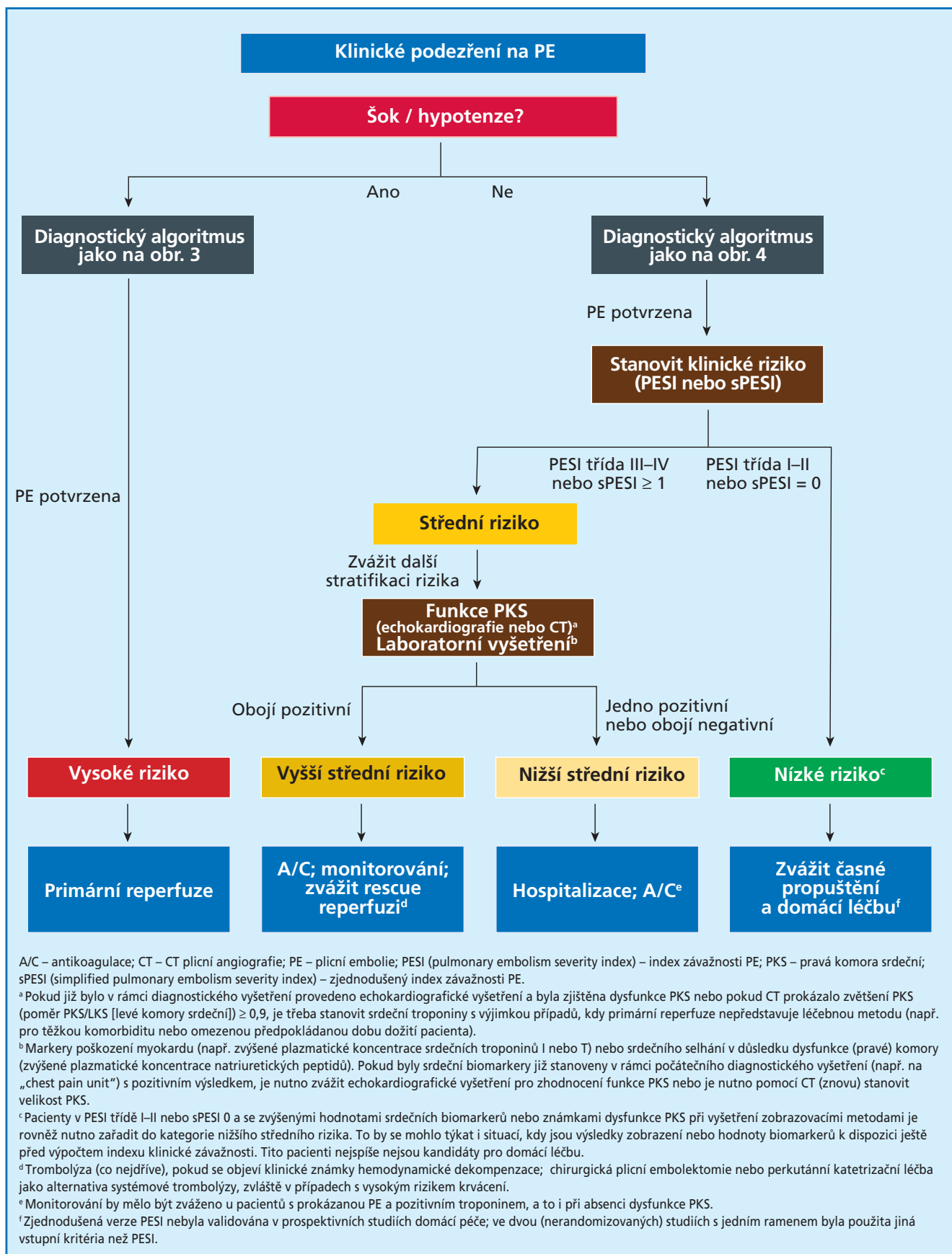
Přibližně u jedné třetiny pacientů s PE je riziko časně nežádoucí příhody nízké (PESI třída I nebo II, nebo sPESI 0). Normotenzní pacienti v PESI třídě \geq III nebo sPESI \geq 1 mají střední riziko a je třeba zvážit jejich další stratifikaci. Pacienti s dysfunkcí PKS a zvýšenými hodnotami troponinů patří do kategorie s vyšším středním rizikem („intermediate-high risk“).

5 Léčba v akutní fázi

5.1 Hemodynamická a respirační podpora

Akutní selhání PKS s následně nízkým srdečním indexem (cardiac index, CI) je hlavní příčinou úmrtí pacientů s vysoce rizikovou PE. I když agresivní volumexpanze není přínosná, může mírná objemová výzva (500 ml) hodnotu CI zvýšit. Podávání noradrenalinu je vhodné u pacientů s hypotenzí. Dobutamin a/nebo dopamin lze zvážit i u pacientů s nízkým CI a normálním krevním tlakem. Adrenalin v sobě slučuje přínosné vlastnosti noradrenalinu a dobutaminu bez systémových vasodilatačních účinků dobutaminu. Podle údajů z malých klinických studií může inhalace oxidu dusnatého u pacientů s PE zlepšit jejich hemodynamický stav a výměnu plynů. Na základě předběžných údajů se zdá, že levosimendan může kombinací plicní vasodilatace a zvýšením kontraktility PKS vést k obnovení ventrikuloarteriálního „couplingu“.

Positivní nitrohruční tlak indukovaný mechanickou ventilací může snížit žilní návrat a zhoršit selhání PKS; proto



Obr. 5 – Diagnostický a léčebný algoritmus u PE v závislosti na stratifikaci rizika (rizikové kategorie – viz tabulku 9)

je třeba při nastavení pozitivního tlaku na konci výdechu (PEEP) postupovat opatrně. Udržení plateau tlaku na konci nádechu < 30 cm H₂O vyžaduje použití nízkých dechových objemů (kolem 6 ml/kg ideální tělesné hmotnosti).

Zkušenosti z experimentů, kasuistik a souborů pacientů naznačují, že při masivní PE může být účinné napojení na mimotělní oběh.

5.2 Antikoagulace (doporučení II + III)

Doporučení II – Doporučení pro léčbu v akutní fázi		
Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
PE se šokem nebo hypotenzí (vysoce riziková PE)		
U pacientů s PE s vysokým rizikem se doporučuje bez odkladu zahájit intravenózní antikoagulaci UFH.	I	C
Je doporučena trombolytická léčba.	I	B
U pacientů s kontraindikovanou nebo neúspěšnou trombolýzou je doporučena chirurgická embolektomie. ^c	I	C
Perkutánní katetizační léčba by měla být zvážena jako alternativa chirurgické embolektomie u pacientů v případě, že plně dávkovaná systémová trombolýza je kontraindikována nebo selhala. ^c	IIa	C

PE – plicní embolie; UFH – nefrakcionovaný heparin.

^a Třída doporučení

^b Úroveň důkazů

^c Pokud je k dispozici tým s dostatečnými zkušenostmi a vybavením pracoviště.

Doporučení III – Doporučení pro léčbu v akutní fázi		
Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
PE bez šoku nebo hypotenze (se středním nebo nízkým rizikem)^c		
Antikoagulace: kombinace parenterální léčby a VKA		
U pacientů s vysokou nebo střední pravděpodobností PE je indikováno okamžité zahájení parenterální antikoagulace již v průběhu diagnostického vyšetření.	I	C
U většiny pacientů v akutní fázi se jako parenterální antikoagulace doporučuje podání LMWH nebo fondaparinuxu.	I	A
Souběžně s parenterální antikoagulací je doporučena léčba VKA s cílem dosáhnout hodnotu INR 2,5 (rozmezí 2,0–3,0).	I	B
Antikoagulace: nová perorální antikoagulancia		
Jako alternativa kombinace parenterální antikoagulace s VKA je doporučena antikoagulace rivaroxabanem (15 mg dvakrát denně po dobu tří týdnů, následně 20 mg jednou denně).	I	B
Jako alternativa kombinace parenterální antikoagulace s VKA je indikována antikoagulace apixabanem (10 mg dvakrát denně po dobu sedmi dní, následně 5 mg dvakrát denně).	I	B

Doporučení III – Doporučení pro léčbu v akutní fázi (dokončení)

Jako alternativa se po parenterální antikoagulaci v akutní fázi doporučuje podávání dabigatranu (150 mg dvakrát denně nebo 110 mg dvakrát denně u pacientů ve věku ≥ 80 nebo pacientů užívajících verapamil).	I	B ^d
Jako alternativa VKA je po parenterální antikoagulaci v akutní fázi doporučeno podávání edoxabanu.*	I	B
Pacientům s těžkým renálním postižením se nedoporučuje podávat nová perorální antikoagulancia (rivaroxaban, apixaban, dabigatran, edoxaban). ^e	III	A
Reperfuze léčba		
U pacientů bez šoku nebo hypotenze není rutinní primární systémová trombolýza doporučena.	III	B
Pacienty s PE a vyšším středním rizikem je doporučeno neustále monitorovat, což umožní časnou detekci hemodynamické dekompenzace a včasné zahájení záchranné („rescue“) reperfuze léčby.	I	B
U pacientů s PE s vyšším středním rizikem a klinickými známkami hemodynamické dekompenzace by měla být zvážena trombolytická léčba.	IIa	B
Při předpokládaném vysokém riziku krvácení během trombolytické léčby může být u pacientů s PE s vyšším středním rizikem zvážena chirurgická embolektomie. ^f	IIb	C
Při předpokládaném vysokém riziku krvácení během trombolytické léčby může být u pacientů s PE s vyšším středním rizikem zvážena perkutánní katetizační léčba. ^f	IIb	B
Časné propuštění a domácí léčba		
U pacientů s akutní PE s nízkým rizikem by mělo být zváženo jejich časné propuštění a pokračování v domácí léčbě v případech, kdy lze zajistit řádnou ambulanci i antikoagulační léčbu.	IIa	B

* POZOR: U edoxabanu v současnosti v Evropské unii probíhá schvalovací řízení pro jeho použití v léčbě žilního tromboembolismu.

aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas; INR – mezinárodní normalizovaný poměr; LMWH – nízkomolekulární heparin; PE – plicní embolie; UFH – nefrakcionovaný heparin; VKA – antagonisty vitamínu K.

^a Třída doporučení

^b Úroveň důkazů

^c Viz tabulku 9 s definicemi rizikových kategorií.

^d Studie RE-COVER a RE-COVER II jsou považovány za jednu velkou studii.

^e Clearance kreatininu < 30 ml/min pro rivaroxaban, dabigatran a edoxaban a < 25 ml/min pro apixaban.

^f Pokud je k dispozici tým s dostatečnými zkušenostmi a vybavením pracoviště.

Cílem léčby je zabránit jak časnému úmrtí, tak recidivě symptomatické nebo fatální PE. Obvyklá délka antikoagulace je alespoň tři měsíce (viz rovněž kapitulu 6). V akutní fázi je indikována parenterální antikoagulace

(nefrakcionovaný heparin [UFH], nízkomolekulární heparin [LMWH] nebo fondaparinux) prvních pět až deset dnů. Parenterální podávání heparinu se musí překrývat se zahájením léčby antagonisty vitamínu K (VKA), případně po něm může následovat léčba dabigatranem nebo edoxabanem. Antikoagulační léčbu rivaroxabanem nebo apixabanem je možné zahájit okamžitě nebo jeden až dva dny po zahájení aplikace UFH, LMWH nebo fondaparinuxu.

5.2.1 Parenterální antikoagulace

Tabulka 10 – Nízkomolekulární hepariny a pentasacharid (fondaparinux) schválené pro léčbu plicní embolie		
	Dávkování	Interval
Enoxaparin	1,0 mg/kg nebo 1,5 mg/kg ^a	Každých 12 hodin Jednou denně ^a
Tinzaparin	175 j./kg	Jednou denně
Dalteparin	100 m.j./kg ^b nebo 200 m.j./kg ^b	Každých 12 hodin ^b Jednou denně ^b
Nadroparin ^c	86 m.j./kg nebo 171 m.j./kg	Každých 12 hodin Jednou denně
Fondaparinux	5 mg (tělesná hmotnost < 50 kg); 7,5 mg (tělesná hmotnost 50–100 kg); 10 mg (tělesná hmotnost > 100 kg)	Jednou denně

Všechny látky podávány subkutánně.

LMWH – nízkomolekulární heparin; m.j. – mezinárodní jednotka.

^a Injekčně aplikovaný enoxaparin jednou denně v dávce 1,5 mg/kg je schválen pro nemocniční léčbu PE v USA a v některých evropských zemích.

^b Pacientům s nádorovým onemocněním se dalteparin podává v dávce 200 m.j./kg tělesné hmotnosti (maximum, 18 000 m.j.) jednou denně po dobu jednoho měsíce, následně v dávce 150 m.j./kg jednou denně po dobu pěti měsíců. Po této době je nutno pokračovat v antikoagulační terapii antagonisty vitamínu K nebo LMWH buď natrvalo, nebo do doby, než je nádorové onemocnění považováno za vyléčené.

^c Nadroparin je schválen pro léčbu v některých evropských zemích.

U pacientů s vysokou nebo střední klinickou pravděpodobností PE (viz kapitulu 3) je nutno parenterální antikoagulaci zahájit již při čekání na výsledky diagnostických vyšetření. Přednost se dává subkutánně podávanému LMWH nebo fondaparinuxu, protože jsou spojeny s nižším rizikem závažného krvácení a heparinem indukované trombocytopenie (HIT). Naproti tomu UFH je indikován u pacientů v případě zvažování primární reperfuční léčby (viz dále), u pacientů s clearance kreatininu < 30 ml/min nebo u těžce obézních. Nízkomolekulární hepariny schválené pro léčbu akutní PE jsou uvedeny v tabulce 10. Léčba LMWH a fondaparinuxem nevyžaduje žádné rutinní monitorování, během těhotenství však lze zvážit pravidelné stanovení anti-Xa aktivity.

5.2.2 Antagonisté vitamínu K

Léčbu antagonisty vitamínu K (VKA) je nutno zahájit co nejdříve, ideálně ve stejný den jako parenterální antikoagulaci. S antikoagulační UFH, LMWH nebo fondaparinuxem je nutno pokračovat po dobu alespoň pěti dní až do dosažení hodnoty INR 2,0–3,0. Iniciální dávka warfarinu je 10 mg u mladších (< 60 let), jinak zdravých ambulantních pacientů. U starších a hospitalizovaných pacientů začínáme dávkou 5 mg warfarinu. Individualizované dávkování je pravděpodobně vhodnější než režimy s fixním dávkováním. Farmakogenetické vyšetření kvalitu antikoagulace nezvyšuje.

5.2.3 Nová perorální antikoagulancia

Výsledky studií s novými perorálními antikoagulancii (NOAC) v léčbě TEN (tabulka 11) ukazují, že tyto léky nejsou horší (z hlediska účinnosti) a jsou nejspíše bezpečnější (zvláště z hlediska vzniku závažného krvácení) než standardní režim heparin/VKA. V době publikace těchto doporučených postupů jsou v Evropské unii pro léčbu TEN schváleny rivaroxaban, dabigatran a apixaban.

Webová tabulka 3 – Schválené režimy trombolytické léčby plicní embolie

Streptokináza	250 000 m.j. během 30 minut jako nasycovací dávka, následně 100 000 m.j./h během 12–24 hodin
	Zrychlený režim: 1,5 milionu m.j. během 2 hodin
Urokináza	4 400 m.j./kg během 10 minut jako nasycovací dávka, následně 4 400 m.j./kg/h během 12–24 hodin
	Zrychlený režim: 3 miliony m.j. během 2 hodin
rtPA	100 mg během 2 hodin; nebo
	0,6 mg/kg během 15 minut (maximální dávka 50 mg)

m.j. – mezinárodní jednotka; rtPA – rekombinantní tkáňový aktivátor plazminogenu.

Webová tabulka 4 – Kontraindikace trombolytické léčby

Absolutní kontraindikace^a

- Hemoragická cévní mozková příhoda nebo cévní mozková příhoda neznámé etiologie kdykoli v minulosti
- Ischemická cévní mozková příhoda v předchozích šesti měsících
- Poškození centrální nervové soustavy nebo novotvar
- Těžké trauma/operace/poranění hlavy v předchozích třech týdnech
- Krácení do gastrointestinálního traktu v posledním měsíci
- Známé riziko krvácení

Relativní kontraindikace

- Transitorní ischemická ataka v předchozích šesti měsících
- Perorální antikoagulační léčba
- Těhotenství nebo období 1. týdne po porodu
- Nestlačitelná místa vpichu
- Traumatická resuscitace
- Refrakterní hypertenze (systolický krevní tlak >180 mm Hg)
- Pokročilé onemocnění jater
- Infekční endokarditida
- Aktivní peptický vřed

^a Absolutní kontraindikace trombolýzy se mohou změnit na relativní u pacienta s vysoce rizikovou PE bezprostředně ohrožující život.

Tabulka 11 – Přehled klinických studií fáze III s novými, na vitamínu K nezávislými perorálními antikoagulancií pro léčbu akutní fáze a se standardní délkou antikoagulace po TEN

Lék	Studie	Uspořádání	Podávané léky a dávky	Délka studie	Pacienti	Sledovaný parametr účinnosti (výsledky)	Sledovaný parametr bezpečnosti (výsledky)
Dabigatran	RE-COVER	Dvojitě zaslepená, dvojitě maskovaná	Enoxaparin/ dabigatran (150 mg b.i.d.) ^a vs. enoxaparin/ warfarin	6 měsíců	2 539 pacientů s akutní TEN	Recidivující TEN nebo fatální PE: 2,4 % při dabigatranu vs. 2,1 % při warfarinu	Závažné krvácení: 1,6 % při dabigatranu vs. 1,9 % při warfarinu
	RE-COVER II	Dvojitě zaslepená, dvojitě maskovaná	Enoxaparin/ dabigatran (150 mg b.i.d.) ^a vs. enoxaparin/ warfarin	6 měsíců	2 589 pacientů s akutní TEN	Recidivující TEN nebo fatální PE: 2,3 % při dabigatranu vs. 2,2 % při warfarinu	Závažné krvácení: 15 pacientů při dabigatranu vs. 22 pacientů při warfarinu
Rivaroxaban	EINSTEIN-DVT	Otevřená	Rivaroxaban (15 mg b.i.d. po dobu tří týdnů, následně 20 mg o.d.) vs. enoxaparin/ warfarin	3, 6, nebo 12 měsíců	3 449 pacientů s akutní HŽT	Recidivující TEN nebo fatální PE: 2,1 % při rivaroxabanu vs. 3,0 % při warfarinu	Závažné nebo CRNM krvácení: 8,1 % při rivaroxabanu vs. 8,1 % při warfarinu
	EINSTEIN-PE	Otevřená	Rivaroxaban (15 mg b.i.d. po dobu 3 týdnů, následně 20 mg o.d.) vs. enoxaparin/ warfarin	3, 6, nebo 12 měsíců	4 832 pacientů s akutní PE	Recidivující TEN nebo fatální PE: 2,1 % při rivaroxabanu vs. 1,8 % při warfarinu	Závažné nebo CRNM krvácení: 10,3 % při rivaroxabanu vs. 11,4 % při warfarinu
Apixaban	AMPLIFY	Dvojitě zaslepená, dvojitě maskovaná	Apixaban (10 mg b.i.d. po dobu sedmi dní, následně 5 mg b.i.d.) vs. enoxaparin/ warfarin	6 měsíců	5 395 pacientů s akutní HŽT nebo PE	Recidivující TEN nebo fatální PE: 2,3 % při apixabanu vs. 2,7 % při warfarinu	Závažné krvácení: 0,6 % při apixabanu vs. 1,8 % při warfarinu
Edoxaban	Hokusai-VTE	Dvojitě zaslepená, dvojitě maskovaná	LMWH/edoxaban (60 mg o.d.; 30 mg o.d., pokud clearance kreatininu 30–50 ml/min nebo tělesná hmotnost < 60 kg) vs. UFH nebo LMWH/warfarin	Různá, 3–12 měsíců	8 240 pacientů s akutní HŽT a/nebo PE	Recidivující TEN nebo fatální PE: 3,2 % při edoxabanu vs. 3,5 % při warfarinu	Závažné nebo CRNM krvácení: 8,5 % při edoxabanu vs. 10,3 % při warfarinu

b.i.d. – bis in die (dvakrát denně); CRNM (clinically relevant non-major) – klinicky významné, ne závažné; HŽT – hluboká žilní trombóza; o.d. – omni die (jednou denně); PE – plicní embolie; UFH – nefrakcionovaný heparin; TEN – tromboembolická nemoc.

^aDávky schválené pro dabigatran jsou 150 mg b.i.d. a 110 mg b.i.d.

5.3 Trombolytická léčba

Trombolytická léčba akutní PE obnovuje perfuzi plic rychleji než antikoagulace. Režimy schválené pro léčbu PE jsou uvedeny ve webové tabulce 3 (str. 447). U pacientů s život ohrožující, vysoce rizikovou PE je většina kontraindikací trombolýzy považována za relativní (webová tabulka 4, str. 447).

Infuzi UFH je nutno přerušit během aplikace streptokinázy nebo urokinázy, lze s ní pokračovat během infuze rtPA. Po dobu několika hodin od ukončení trombolytické léčby je vhodné pokračovat s antikoagulací UFH před převedením pacienta na LMWH nebo fondaparinux. Trombolýza může být užitečná i u pacientů se symptomy trvajících po dobu až 14 dní.

Klinický přínos trombolýzy u hemodynamicky stabilních pacientů je po řadu let předmětem sporu. Studie PEITHO (Pulmonary Embolism Thrombolysis) byla multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie porovávající tenekteplázu plus heparin vs. placebo plus heparin v léčbě akutní PE u pacientů s dysfunkcí PKS a pozitivními hodnotami troponinu. Výskyt primárního kombinovaného sledovaného cíle (celková mortalita nebo hemodynamická dekompenzace/zhroutení do sedmi dnů od randomizace) se významně snížil u pacientů léčených tenekteplázou (2,6 % vs. 5,6 % v placebové skupině; $p < 0,015$; OR 0,44; 95% CI 0,23–0,88). Přínos trombolýzy spočíval hlavně ve významném poklesu incidence hemodynamického zhroutení (1,6 % vs. 5,0 %; $p < 0,002$).

Analýza souhrnných údajů ze studií s použitím různých trombolitik a režimů prokázala výskyt nitrolebního krvácení v 1,9 % až 2,2 %.

5.4 Chirurgická embolektomie

Výsledky multidisciplinárních týmů nedávno znovu oživily koncept chirurgické embolektomie u vysoce rizikové PE i u vybraných pacientů s vyšším středním rizikem, zvláště v případech kontraindikované nebo neúspěšné trombolýzy. Chirurgická embolektomie byla rovněž s úspěchem

provedena u pacientů s tromby v pravostranných srdečních oddílech nasedajících na mezisíňové septum v oblasti PFO. Předoperační trombolýza sice zvyšuje riziko krvácení, nepředstavuje však absolutní kontraindikaci chirurgické embolektomie.

5.5 Perkutánní mechanická trombektomie

U pacientů s absolutní kontraindikací trombolýzy patří mezi možnosti intervenční léčby (i) fragmentace trombu „pigtail“ katetrem nebo balonkovým katetrem, (ii) reolytická trombektomie, (iii) aspirační trombektomie a (iv) rotační trombektomie. Naproti tomu postupy preferované u pacientů bez absolutní kontraindikace trombolýzy jsou katetrem podávaná (případně ultrazvukem akcelerovaná) trombolýza nebo farmakomechanická trombolýza (viz také [2]).

5.6 Kavální filtry (doporučení IV)

K dispozici nejsou žádné údaje podporující rutinní používání kaválních filtrů u pacientů s volně vlajícími tromby v proximálních žilách. Rovněž neexistují žádné důkazy podporující indikaci kaválních filtrů u pacientů indikovaných k systémové trombolýze, chirurgické embolektomii nebo k plicní endarterektomii.

Tabulka 12 – Uspořádání novějších multicentrických studií s domácí léčbou akutní PE

Autor	Uspořádání	Zařazovací kritéria	Hlavní vylučovací kritéria	Pacienti	Léčba
Aujesky	Otevřená Randomizovaná Non-inferiorita 19 center (ED) Propuštění do 24 hodin vs. léčba během hospitalizace	Věk ≥ 18 let Potvrzená akutní PE PESI třída I nebo II	TK < 100 mm Hg Bolest vyžadující opioidy Aktivní krvácení nebo vysoké riziko Extrémní obezita CrCl < 30 ml/min HIT v anamnéze Překážky v domácí léčbě	344 (z 1 557 po screeningu)	Obě ramena: enoxaparin s.c. dvakrát denně; překrývání s VKA (zahájit „časně“)
Otero	Otevřená Randomizovaná 9 center Propuštění po 3–5 dnech vs. léčba během hospitalizace	Věk ≥ 18 let Potvrzená akutní PE Nízké riziko podle Uresandiho klinického prediktivního systému	Hemodynamická nestabilita Troponin T $\geq 0,1$ ng/ml Dysfunkce PKS (TTE) Vysoké riziko krvácení Těžká komorbidita Saturace O ₂ < 93 % CHOPN, astma Extrémní obezita	132 (z 1 016 po screeningu)	Obě ramena: LMWH s.c. překrývání s VKA (zahájit 10. den)
Zondag	Prospektivní kohorta 12 center (ED) Všichni léčeni ambulantně, propuštění do 24 hodin	Věk ≥ 18 let Potvrzená akutní PE	Hemodynamická nestabilita Aktivní krvácení nebo vysoké riziko Požadavek na přívod kyslíku CrCl < 30 ml/min Selhání jater HIT v anamnéze Překážky v domácí léčbě	297 (z 581 po screeningu)	Nadroparin s.c. jednou denně; překrývání s VKA (zahájit 1. den)
Agterof	Prospektivní kohorta Pět center (ED) Propuštění do 24 hodin	Věk ≥ 18 let Potvrzená akutní PE NT-proBNP < 500 pg/ml	Hemodynamická nestabilita Aktivní krvácení nebo vysoké riziko Těžká komorbidita Bolest při i.v. analgezi Požadavek na přívod kyslíku Kreatinin > 150 μ mol/l Překážky v domácí léčbě	152 (z 351 po screeningu)	LMWH s.c. jednou denně; překrývání s VKA (zahájit „časně“)

CrCl – clearance kreatininu; ED (emergency department) – oddělení urgentního příjmu; HIT – heparinem indukovaná trombocytopenie; CHOPN – (těžká) chronická obstrukční plicní nemoc; i.v. – intravenózní; LMWH – nízkomolekulární heparin; NT-proBNP – N-terminální fragment mozkového natriuretického propeptidu; PE – plicní embolie; PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) – index závažnosti PE (viz tabulku 7); PKS – pravá komora srdeční; s.c. – subkutánní; TK – (systolický) krevní tlak; TTE – transtorakální echokardiografie; VKA – antagonisty vitamínu K.

Doporučení IV – Doporučení pro kavální filtry		
Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
Implantace kaválních filtrů (do IVC) by měla být zvážena u pacientů s akutní PE a absolutními kontraindikacemi antikoagulace.	IIa	C
Implantace kaválních filtrů (do IVC) by měla být zvážena v případě recidivy PE při účinné antikoagulační léčbě.	IIa	C
Rutinní používání kaválních filtrů u pacientů s PE není doporučeno.	III	A

IVC – vena cava inferior; PE – plicní embolie.

^a Třída doporučení

^b Úroveň důkazů

5.7 Časná dimise a léčba v domácím prostředí

Zásadní je správný výběr pacientů s nízkým rizikem časně nežádoucí příhody. U pacientů s nízkým rizikem v PESI třídě I nebo II, příp. sPESI 0 (tabulka 9) by měla být zvážena časná dimise a ambulantní léčba. Tabulka 12 uvádí přehled multicentrických studií z poslední doby sledujících výsledný klinický stav pacientů do tří měsíců po časně dimisi nebo léčených pouze ambulantně. První z uvedených studií byla ukončena předčasně kvůli zvýšené krátkodobé mortalitě (2,8 %, dva pacienti) v rameni s časnou dimisí. Ve druhé, větší studii bylo zaznamenáno po jednom úmrtí bez souvislosti s TEN v každé z léčebných skupin (0,6 %). V metaanalýze 14 (většinou kohortních) studií se souhrnná incidence recurence TEN, závažného krvácení a celkové mortality významně nelišily u ambulantně léčených pacientů, pacientů po časně dimisi a u hospitalizovaných pacientů.

5.8 Léčebné strategie

Algoritmus a principy doporučených strategií léčby akutní PE jsou uvedeny na obrázku 5 a v doporučeních II a III.

5.9 Dosud nezodpovězené otázky

Předmětem dalšího výzkumu je stratifikace rizika pacientů s PE s nízkým a středním rizikem, vypracování strategie léčby PE s vyšším středním rizikem a stanovení kritérií pro časnou dimisi a domácí léčbu nízkorizikových pacientů s PE.

6 Délka antikoagulace

Cílem antikoagulační léčby u pacientů s PE je zabránit recurenci TEN. Klinické studie hodnotící délku antikoagulační léčby prokázaly, že u pacientů s PE je minimální doba antikoagulační léčby tři měsíce. Riziko recidivy TEN po třech, šesti a dvanácti měsících od vysazení antikoagulační léčby je podobné. Dlouhodobá antikoagulační léčba snižuje riziko recurence TEN přibližně o 90 %, je však spojena s $\geq 1\%$ ročním rizikem závažného krvácení.

Hlavním rizikovým faktorem recidivy TEN je aktivní nádorové onemocnění. U pacientů s TEN a nádorovým onemocněním je indikována tří- až šestiměsíční léčba LMWH. Po šesti měsících se doporučuje LMWH nebo VKA tak dlouho, dokud je onemocnění považováno za aktivní.

Riziko recurence TEN po vysazení antikoagulační léčby u pacientů s provokovanou PE je přibližně 2,5 % za

Doporučení V – Doporučení pro délku antikoagulace po plicní embolii		
Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
U pacientů s PE a reverzibilním rizikovým faktorem je doporučena délka perorální antikoagulační léčby tři měsíce.	I	B
U pacientů s neprovokovanou PE je doporučena délka perorální antikoagulační léčby alespoň tři měsíce.	I	A
Delší perorální antikoagulační léčba by měla být zvážena u pacientů po první epizodě neprovokované PE a s nízkým rizikem krvácení.	IIa	B
U pacientů po druhé epizodě neprovokované PE je indikována dlouhodobá perorální antikoagulační léčba.	I	B
V případě indikace dlouhodobé antikoagulační léčby by mělo být jako alternativa VKA (s výjimkou pacientů s těžkou renální insuficiencí) zváženo podávání rivaroxabanu (20 mg jednou denně), dabigatranu (150 mg dvakrát denně nebo 110 mg dvakrát denně u pacientů ve věku ≥ 80 let nebo při současné léčbě verapamilem) nebo apixabanu (2,5 mg dvakrát denně). ^c	IIa	B ^d
U pacientů s dlouhodobou antikoagulací je doporučeno v pravidelných intervalech opakovaně hodnotit poměr rizik a přínosu pokračování této léčby.	I	C
U pacientů, kteří antikoagulační léčbu odmítají nebo netolerují, může být zvážena kyselina acetylsalicylová v sekundární prevenci žilního tromboembolismu.	IIb	B
U pacientů s PE a nádorovým onemocněním by měla být zvážena antikoagulace LMWH v dávkách adjustovaných na tělesnou hmotnost po dobu 3–6 měsíců.	IIa	B
U pacientů s PE a nádorovým onemocněním by měla být zvážena delší antikoagulace (přesahující prvních 3–6 měsíců) po dobu aktivity nádorového onemocnění nebo antikoagulace dlouhodobá.	IIa	C

LMWH – nízkomolekulární heparin; PE – plicní embolie; VKA – antagonisty vitamínu K.

^a Třída doporučení

^b Úroveň důkazů

^c Dlouhodobé údaje od pacientů užívajících nová perorální antikoagulantia v sekundární profylaxi PE dosud nejsou k dispozici.

^d B se vztahuje na důkazy dostupné pro každé farmakum samostatně.

rok. Riziko recidivy TEN po vysazení antikoagulační léčby u pacientů s neprovokovanou PE je přibližně 4,5 % za rok. Dlouhodobou antikoagulační léčbu je nutno zvážit u pacientů s první epizodou neprovokované proximální HŽT nebo PE a u pacientů s přítomností lupus anticoagulans, deficitem proteinů C a S, s homozygotní formou mutace faktoru V Leiden a s mutací v genu pro protrombin (G20210A) v homozygotní konstituci. Možnost vysazení antikoagulační léčby je nutné opakovaně a pravidelně přehodnocovat. Doživotní antikoagulační léčba se doporučuje u většiny pacientů s druhou neprovokovanou epizodou HŽT nebo PE. Riziko recidivy po vysazení perorální antikoagulace může snížit podávání kyseliny acetylsalicylové (doporučení V).

6.1 Nová perorální antikoagulancia pro prodlouženou léčbu

Pro prodlouženou léčbu pacientů s TEN byla hodnocena tři NOAC (dabigatran, rivaroxaban a apixaban). Výsledky jsou v souladu s údaji ze studií hodnotících NOAC v akutní fázi a se standardní délkou antikoagulace po PE nebo TEN. Tyto studie prokázaly, že NOAC jsou minimálně stejně účinné (ve smyslu prevence symptomatické nebo fatální recidivy TEN) a pravděpodobně i bezpečnější než standardní režim s VKA (doporučení V a tabulka 13).

7 Chronická tromboembolická plicní hypertenze

7.1 Epidemiologie

Chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH) představuje samostatnou podskupinu PH vyvolanou chronickou obstrukcí plicních tepen. Incidence CTEPH je přibližně pět osob na jeden milion obyvatel za rok.

7.2 Patofyziologie

Primární příčinou CTEPH je plicní tromboembolie. Tromboembolická nemoc v anamnéze se uvádí u 80 % pacientů s CTEPH. CTEPH nevykazuje stejný profil rizikových faktorů jako TEN a je spojena pouze s několika specifickými trombofilními stavy (přítomnost lupus anticoagulans, antifosfolipidových protilátek a zvýšené hodnoty faktoru VIII). S vyšší incidencí CTEPH jsou navíc spojeny splenektomie, založení ventrikuloatriální spojky pro léčbu hydrocefalu, nespecifické střevní záněty a chronická osteomyelitida. Kromě těžké obstrukce plicních cév zahrnuje patofyziologie CTEPH i periferní cévní remodelaci.

7.3 Klinické projevy a diagnostika

Medián věku pacientů s diagnózou CTEPH je 63 let. Onemocnění postihuje stejně obě pohlaví. Symptomy

Tabulka 13 – Klinické studie s prodlouženou léčbou žilní tromboembolické nemoci

Studie	Aktivní látka ^a	Komparátor	Uspořádání	Očekávané snížení	Délka léčby	Počet zařazených pacientů	TEN v kontrolní skupině	Snížení rizika recidivy TEN	Velké nebo malé krvácení ve skupině s aktivní léčbou ^a
RE-SONATE	Dabigatran 150 mg b.i.d. ^c	Placebo	Superiorita	70 %	6 měsíců	1 343	5,6 %	92 %	5,3 %
RE-MEDY	Dabigatran 150 mg b.i.d. ^c	Warfarin (INR 2–3)	Non-inferiorita	Absolutní zvýšení, < 2,8	18–36 měsíců	2 856	1,3 %	Rozdíl v riziku, 0,38 % vs. VKA	5,6 % (vs. 10,2 % v rameni s warfarinem)
EINSTEIN Ext	Rivaroxaban 20 mg denně	Placebo	Superiorita	70 %	6–12 měsíců	1 196	7,1 %	82 %	6,0 %
AMPLIFY Ext	Apixaban 5,0 mg b.i.d.	Placebo	Superiorita	41 %	12 měsíců	2 486	8,8 %	80 %	4,2 %
	Apixaban 2,5 mg b.i.d. ^d							81 %	3,0 %
WARFASA	ASA	Placebo	Superiorita	40 %	≥ 24 měsíců	402	11,2 % ^b	40 %	1,0 % ^b
ASPIRE	ASA	Placebo	Superiorita	30 %	4 roky, (medián doby užívání stud. léčby 27 měsíců)	822	6,5 % ^b	26 %	1,7 % ^b

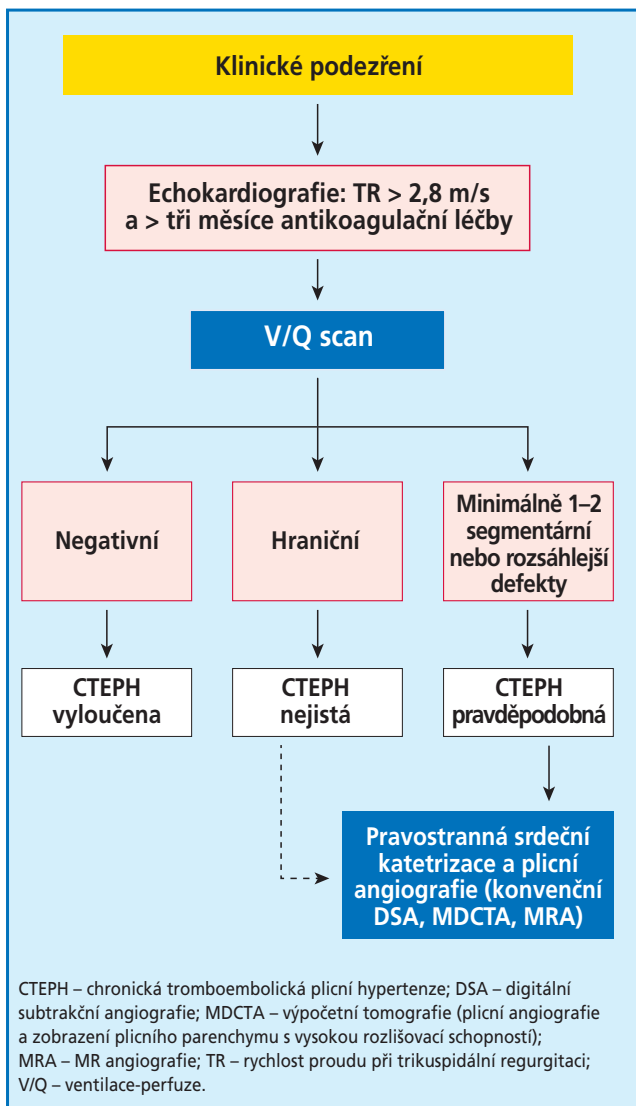
ASA – kyselina acetylsalicylová; b.i.d. – bis in die (dvakrát denně); TEN – žilní tromboembolická nemoc; VKA – antagonisté vitamínu K.

^a „Aktivní léčba“ označuje v tabulce použití hodnoceného přímého perorálního inhibitoru trombinu nebo faktoru Xa (nebo ASA); v rameni s komparátorem byla v některých studiích podávána i antikoagulace (antagonista vitamínu K).

^b Incidence na paciento-roky.

^c Schválené dávky dabigatranu jsou 150 mg b.i.d. a 110 mg b.i.d.

^d Toto je schválená dávka apixabanu pro prodlouženou léčbu.



Obr. 6 – Algoritmus diagnostiky chronické tromboembolické plicní hypertenze (upraveno podle Lang et al. [2010])

a klinické známky nejsou v časném stadiu CTEPH specifické nebo nejsou přítomny vůbec. Stanovení diagnózy CTEPH je založeno na vyšetřeních provedených nejméně po třech měsících účinné antikoagulace (střední tlak v plicnici ≥ 25 mm Hg, tlak v zaklínění ≤ 15 mm Hg, nejméně jeden perfuzní defekt zjištěný V/Q scintigrafií nebo zjištěná obstrukce plicnice). Hlavní zobrazovací metodou pro diagnostiku CTEPH zůstává V/Q plicní scintigrafie. Samotná MDCTA nemůže přítomnost onemocnění vyloučit. Posledním krokem v diagnostickém algoritmu je pravostranná srdeční katetrizace a selektivní plicní angiografie (obr. 6).

7.4 Léčba a prognóza

Léčbu volby představuje plicní endarterektomie (PEA) v hluboké hypotermii na mimotělním oběhu. U většiny pacientů dochází po operaci k významnému zlepšení symptomů a k téměř úplné normalizaci hemodynamiky. Mezi

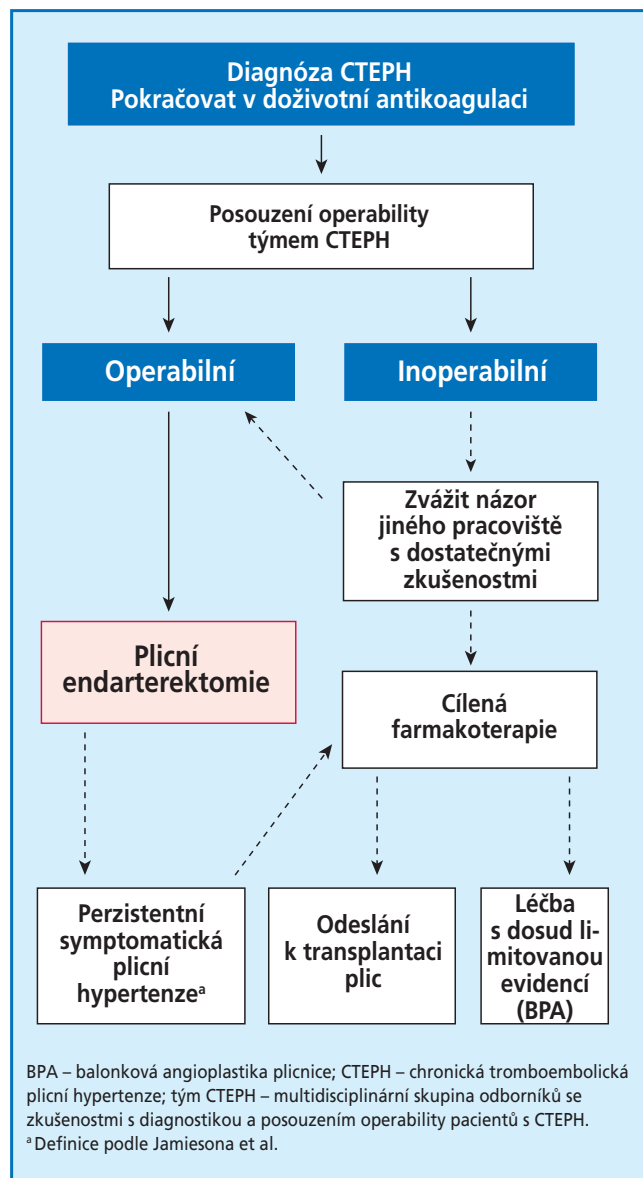
obecná indikační kritéria patří funkční třída NYHA II–IV a dosažitelnost trombů chirurgickým přístupem.

U vybraných pacientů s neoperabilní CTEPH by mohla být alternativním řešením balonková plicní angioplastika.

Podle dostupných důkazů není rutinní implantace kavalních filtrů indikována.

Optimální farmakoterapie CTEPH je založena na doživotní antikoagulační léčbě (žádné údaje o účinnosti a bezpečnosti NOAC nejsou k dispozici), podání diuretik a kyslíku.

Plicní mikrovaskulární postižení u CTEPH je podkladem pro použití léků schválených pro léčbu plicní arteriální hypertenze u inoperabilních pacientů i u pacientů s perzistující nebo reziduální plicní hypertenzí po PEA. V této indikaci byl zatím schválen pouze riociguat (perorální stimulant solubilní guanylátcyklázy) (obr. 7 a doporučení VI).



Obr. 7 – Algoritmus léčby chronické tromboembolické plicní hypertenze (převzato z Ghofrani et al. [2013])

Doporučení VI – Doporučení pro chronickou tromboembolickou plicní hypertenzi		
Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
U pacientů po epizodě PE s perzistující dušností by mělo být zváženo diagnostické vyšetření na případnou přítomnost CTEPH.	IIa	C
Screening na CTEPH u asymptomatických osob, které přežily epizodu PE, není v současnosti doporučen.	III	C
Doporučuje se, aby u všech pacientů s diagnostikovanou CTEPH provedl multidisciplinární tým odborníků zhodnocení operability a rozhodl o léčebné strategii.	I	C
U všech pacientů s CTEPH je indikována doživotní antikoagulační léčba.	I	C
U operabilních pacientů s CTEPH se doporučuje provést plicní endarterektomii.	I	C
U symptomatických pacientů s inoperabilní CTEPH nebo perzistentní/rekurentní plicní hypertenzí po PEA je doporučena léčba riociguatem.	I	B
U symptomatických pacientů s inoperabilní CTEPH může být zváženo „off-label“ užití specifických léků používaných v léčbě plicní arteriální hypertenze.	IIb	B

CTEPH – chronická tromboembolická plicní hypertenze; PE – plicní embolie; PEA – plicní endarterektomie.

^a Třída doporučení

^b Úroveň důkazů

8 Specifické problémy

8.1 Těhotenství

V průmyslově vyspělých zemích je PE hlavní příčinou mateřské úmrtnosti. Riziko PE je vyšší v poporodním období, obzvláště po císařském řezu.

8.1.1 Diagnostika

Vyšetřování těhotných žen s podezřením na PE je mimo jiné spojeno s obavami z expozice plodu ionizujícímu záření (tabulka 14). K vyloučení PE v těhotenství by měla být používána

Tabulka 14 – Odhad radiační dávky při výkonech v rámci diagnostiky PE (upraveno z citací Bajc et al. [2009] a Chunilal et al. [2009])		
Vyšetření	Odhadovaná expozice plodu radiaci (mSv)	Odhadovaná expozice prsní tkáně matky radiaci (mSv)
Rentgen srdce a plic	< 0,01	0,01
Perfuzní plicní sken s techniciem-99m značeným albuminem		
Nízká dávka: 40 MBq	0,11–0,20	0,28–0,50
Vysoká dávka: 200 MBq	0,20–0,60	1,20
Ventilační sken	0,10–0,30	< 0,01
CT angiografie	0,24–0,66	10–70

mSv – milisievert; PE – plicní embolie.

na obvyklá hraniční hodnota D-dimerů. V případě abnormálních hodnot D-dimerů lze v diagnostice pokračovat pomocí kompresní žilní ultrasonografie dolních končetin (protože při nálezů proximální HŽT je indikována antikoagulace, a použití zobrazovacích metod hrudníku se tak stává zbytečným). Při negativním výsledku ultrasonografie je nutno v diagnostice pokračovat. Pro vyloučení PE v těhotenství jsou perfuzní sken i MDCTA stejně bezpečné. Před MDCTA lze upřednostnit plicní scintigrafii pro nižší radiační zátěž (z hlediska dlouhodobého rizika vzniku karcinomu prsu) (tabulka 14).

8.1.2 Léčba

Léčba PE v těhotenství je založena na antikoagulaci heparinem. Nízkomolekulární heparin podáváme v dávce adjustované na tělesnou hmotnost pacientky. U žen s extrémními hodnotami tělesné hmotnosti nebo s onemocněním ledvin je nutno zvážit úpravu dávky podle výsledků monitorování anti-Xa.

Nefrakcionovaný heparin není v těhotenství kontraindikován. Fondaparinux nelze vzhledem k nedostatku údajů v těhotenství používat. Antagonisté vitamínu K a nová perorální antikoagulancia jsou u těhotných kontraindikovány.

Po porodu lze heparin nahradit VKA, který je třeba podávat po dobu nejméně šesti týdnů od porodu při minimální celkové délce léčby tří měsíců. Kojícím matkám lze VKA podávat.

Riziko komplikací trombolytické léčby pro matku může být podobné jako u netěhotných žen. Tuto léčbu nelze použít v období kolem porodu s výjimkou kritických stavů (doporučení VII).

Doporučení VII – Doporučení pro léčbu PE v těhotenství		
Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
Podezření na PE v těhotenství vyžaduje diagnostické vyšetření validovanými metodami.	I	C
Vzhledem k tomu, že negativní výsledek vyšetření D-dimerů má srovnatelnou diagnostickou hodnotu jako u netěhotných, může být v diagnostice užít především s cílem snížit radiační zátěž.	IIb	C
Aby se zabránilo zbytečnému ozáření, může být provedena kompresní žilní ultrasonografie, protože diagnóza proximální HŽT potvrzuje přítomnost PE.	IIb	C
K vyloučení podezření na PE u těhotných žen s normálním výsledkem rtg srdce může být provedena perfuzní plicní scintigrafie	IIb	C
Při abnormálním nálezů na snímku hrudníku nebo pokud není snadno dostupná plicní scintigrafie, by měla být zvážena CT angiografie	IIa	C
Během těhotenství je doporučenou léčbou u pacientek bez šoku nebo hypotenze LMWH v dávkách adjustovaných na tělesnou hmotnost.	I	B

CT – výpočetní tomografie; HŽT – hluboká žilní trombóza; LMWH – nízkomolekulární heparin; PE – plicní embolie.

^a Třída doporučení

^b Úroveň důkazů

8.2 Plicní embolie a nádorová onemocnění

Celkové riziko TEN je u pacientů s nádorovými onemocněními čtyřikrát vyšší než v obecné populaci. U pacientů podstupujících chemoterapii je adjustovaný poměr rizika TEN šestkrát vyšší než u zdravé populace; profylaktická antikoagulace se běžně nedoporučuje. V prvních šesti týdnech po operaci nádoru se riziko TEN zvyšuje více než 90násobně, což vyžaduje pečlivé sledování, protože v současnosti doporučovaná profylaktická antikoagulace se vztahuje pouze na 30 dní po operaci (doporučení VIII).

Doporučení VIII – Doporučení pro léčbu PE při nádorovém onemocnění		
Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
Náhodně zjištěná PE u pacientů s nádorovým onemocněním by měla být léčena stejně jako symptomatická PE.	IIa	C
Negativní hodnoty D-dimerů mají stejnou diagnostickou hodnotu jako u pacientů bez nádorového onemocnění.	IIa	B
U pacientů s PE a nádorovým onemocněním je indikována antikoagulace LMWH v dávkách adjustovaných na tělesnou hmotnost po dobu 3–6 měsíců.	IIa	B
U pacientů s PE a nádorovým onemocněním by měla být zvážena delší antikoagulace (přesahující prvních 3–6 měsíců) po dobu aktivity nádorového onemocnění nebo antikoagulace dlouhodobá.	IIa	C

LMWH – nízkomolekulární heparin; PE – plicní embolie.

^a Třída doporučení

^b Úroveň důkazů

8.3 Netrombotická plicní embolie

Netrombotická PE může být vyvolána různými druhy buněk nebo bakteriemi, houbami, parazity, cizími tělesy i plyny. Symptomy jsou podobné jako v případě akutní TEN. Diagnostika netrombotické PE může být obtížná (mikroemboly nelze zobrazovacími metodami detekovat, klinická zkušenost je malá).

8.3.1 Septická embolie

Septická embolie je často spojena s pravostrannou endokarditidou. Nejčastějším patogenem je *Staphylococcus aureus*. Výskyt anaerobních gram-pozitivních i gram-negativních bakterií, *Bacteroides species* a mykotických agens stoupá.

8.3.2 Embolie cizího tělesa

Incidence embolie cizího tělesa se v důsledku používání intervenčních výkonů v moderní medicíně zvyšuje. Používané materiály mohou způsobit trombózu a sepsi.

8.3.3 Tuková embolie

Postižení plic při tukové embolii není pouze důsledkem obstrukce cév, ale i uvolňování látek spouštějících inflamační kaskádu. Léčba je podpůrná.

8.3.4 Vzduchová embolie

Vzduchová embolie může být iatrogenní komplikací manipulace se žilními katetry. Pro člověka je smrtelný objem vzduchu po průniku do žil 100–500 ml. Nejcitlivějším diagnostickým vyšetřením je MDCTA. Léčba zahrnuje podporu oběhu, zabránění vstupu dalšího plynu, volumexpanzi, polohu vleže na boku a přívod kyslíku.

8.3.5 Embolie plodovou vodou

Odhadovaná incidence je v rozmezí 1,9–2,5 případu na 100 000 těhotenství. Mortalita je vysoká (až 21 %). Léčba je podpůrná.

8.3.6 Embolie nádorovými hmotami

Embolie nádorovými hmotami se uvádí až v 26 % pitevnických nálezů u pacientů se solidními tumory. Nádorová mikroembolie může připomínat řadu plicních onemocnění, makroembolii nelze odlišit od TEN. Léčbu je třeba soustředit na základní nádorové onemocnění.

Literatura*

- [1] 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). Authors/Task Force Members: Stavros Konstantinides, Adam Torbicki, Giancarlo Agnelli, Nicolas Danchin, David Fitzmaurice, Nazzareno Galiè, J. Simon R. Gibbs, Menno Huisman, Marc Humbert, Nils Kucher, Irene Lang, Mareike Lankeit, John Lekakis, Christoph Maack, Eckhard Mayer, Nicolas Meneveau, Arnaud Perrier, Piotr Pruszczyk, Lars H. Rasmussen, Thomas H. Schindler, Pavel Svitol, Anton Vonk Noordegraaf, Jose Luis Zamorano, Maurizio Zompatori. Originální verze je volně dostupná na webu: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/35/43/3033.full.pdf> a vyšla v časopise *European Heart Journal* 35 (2014) 3033–3069.
- [2] 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism—web addenda. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). Authors/Task Force Members: Stavros Konstantinides, Adam Torbicki, Giancarlo Agnelli et al. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehu283.

* Všechny další odkazy lze nalézt v původním fulltextovém dokumentu ESC [1]