

Plicní embolie ve světle nových doporučení

Zdeněk Vavera

1. interní kardioangiologická klinika, FN Hradec Králové

Třetí nejčastější příčinou kardiovaskulární mortality zůstává navzdory zlepšení informovanosti odborné i laické populace a pokrokům ve farmakoterapii plicní embolie (PE). Poslední kongres Evropské kardiologické společnosti (ESC) přinesl nová doporučení pro diagnostiku a léčbu PE, která zatím nemají svoji českou podobu. Předkládaný článek přináší nejen základní informace o tomto onemocnění, ale také pohled na problematiku ve světle recentních guidelines.

Klíčová slova: plicní embolie, guidelines, PESI.

Pulmonary embolism: what tell us the last guidelines

Despite a substantial improvement of awareness of pulmonary embolism (PE) in a professional as well as in general public PE is still the third most common cardiovascular cause of death. Latest congress of the European Society of Cardiology came with new guidelines for diagnosis and treatment of pulmonary embolism. This article brings not only basic informations about this disease but also a view of PE through recent guidelines perspective.

Key words: pulmonary embolism, guidelines, PESI.

Interv Akut Kardiol 2015; 14(2): 77–83

Definice, epidemiologie, patofyziologie

Plicní embolie (PE) je onemocnění, vznikající obstrukcí arteria pulmonalis a jejích větví materiálem, který se v plicním řečišti fyziologicky nevyskytuje, nejčastěji tromboembolickými hmotami, vzácně v důsledku embolizace tuků a kostní dřeviny, cementu a úlomků kostí (u pacientů po traumatech skeletu a ortopedických operacích), vzduchu (kanylace velkých žil, intravenózní podání, chirurgie, zejména v oblasti hlavy a krku), nádorů s prorůstáním do žilního systému, amniotické tekutiny, cizích těles (fragmenty katétrů, atd.), či parazitů (nejčastěji *Schistosoma mansoni* a její vajíčka). Popisuje se i talková PE u intravenózních narkomanů. Další text se bude věnovat tromboembolické plicní embolii. Ta je pouze jednou z forem manifestace tromboembolické nemoci (TEN).

Data o incidenci PE jsou však jen přibližná, jelikož jde o onemocnění, které často zůstává nepoznáno a je zdrojem diagnostických omylů (1), a to jak u asymptomatických, tak u smrtících forem PE. Roční výskyt v České republice je odhadován na 12 400 případů TEN a 6 000 případů PE, incidence TEN roste s věkem (2) s maximem výskytu v sedmé a osmé dekádě věku (3).

Rizikové faktory TEN shrnuje tabulka 1. Nicméně až u 30% pacientů jde o idiopatickou PE, kdy žádný provokující moment neprokážeme (4).

Obstrukce plicních tepen vede akutně ke zvýšení tlaku v plicnici, na které nepřipravená pravá srdeční komora (PK) reaguje dilatací a systolickou dysfunkcí s následným poklesem minutového sr-

dečního výdeje, hypotenzí, kardiogenním šokem a v nejzávažnějších případech smrtí, nejčastěji pod obrazem elektromechanické disociace. Podílet se může i ischemie myokardu PK (zvýšené metabolické nároky PK, zkrácení diastoly při tachykardii, zvýšení plicního tlaku PK, hypoxemie, případná koronární ateroskleróza). Hemodynamicky se projevuje akutní obstrukce 30–50% plicního řečiště (7).

Diagnostika

Klinický obraz akutní PE se liší v závislosti na velikosti obstrukce plicního řečiště a kardio-

pulmonálních rezervách jedince v závislosti na přidružených onemocněních zejména srdce a plic. Závažnost kolísá od zcela asymptomatických po emergentní stavy s kardiogenním šokem a náhlou srdeční smrt. PE se nejčastěji prezentuje jako náhle vzniklá nebo zhoršená dušnost, bolest na hrudi, synkopa, kašel nebo hemoptýza. **Fyzikálně** může být přítomna hypotenze, tachykardie, cval, tachypnoe, zvýšená náplň krčních žil, systolický šelest nad plicemi, známky hluboké žilní trombózy, nebo teplota.

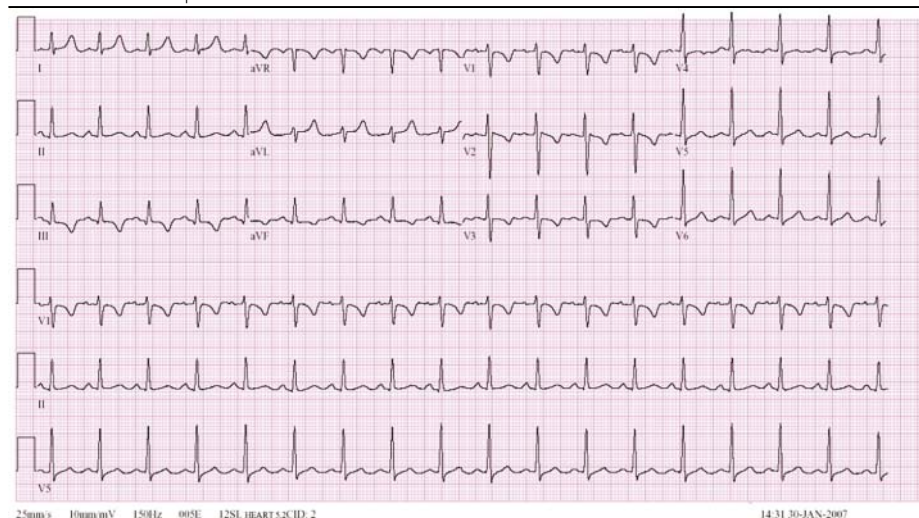
Tabulka 1. Rizikové faktory TEN, upraveno dle guidelines ESC (4, 6)

Silné RF (OR > 10)	fraktury dolních končetin náhrada kolenního a kyčelního kloubu velké chirurgické výkony velká traumata poranění míchy
Středně významné RF (OR > 2–9)	artroskopie kolene centrální žilní katétr malignita, chemoterapie kardiální a respirační insuficience hormonální antikoncepce, substituce, kortikoterapie porod a puerperium stav po CMP s významným motorickým deficitem TEN v osobní anamnéze trombofilní stav nefrotický syndrom
Slabé RF (OR < 2)	imobilizace trvající déle než 3 dny cestování > 6 hodin rostoucí věk laparoskopie obezita těhotenství varixy dolních končetin kouření (5)

RF – rizikový faktor; OR – poměr šancí; CMP – cévní mozková příhoda; TEN – tromboembolická nemoc

Tabulka 2. Wellsovo skóre klinické pravděpodobnosti plicní embolie (PE) (8)

Sledovaný znak		Bodové hodnocení
Malignita		+ 1,0
Hemoptýza v anamnéze		+ 1,0
Žilní tromboembolizmus v osobní anamnéze		+ 1,5
Operace nebo imobilizace v nedávné anamnéze		+ 1,5
Tepová frekvence > 100/minutu		+ 1,5
Klinické známky hluboké žilní trombózy		+ 3,0
Jiná diagnóza než plicní embolie je méně pravděpodobná		+ 3,0
Klinická pravděpodobnost	Vysoká	≥ 7
	Střední	2–6
	Nízká	0–1
Zjednodušený model	PE pravděpodobná	> 4
	PE nepravděpodobná	0–4

Obrázek 1. EKG u plicní embolie

Vzhledem k nespecifičnosti klinických příznaků, provázejících PE, bylo vytvořeno několik skórovacích systémů za účelem určení předtestové **klinické pravděpodobnosti PE**. Nejvíce ověřeným je Wellsovo skóre (8) (tabulka 3), uváděna je i revidované Ženevské skóre (9) a skóre dle Wickiho (10).

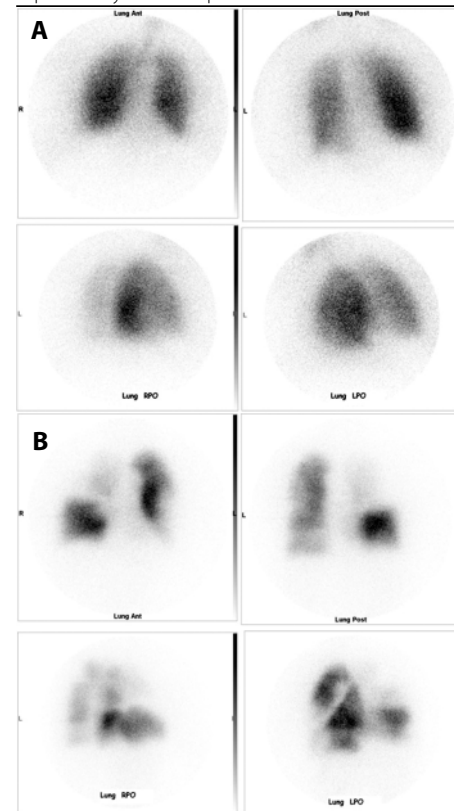
Elektrokardiogram (EKG) může být zcela normální. Častými nálezy ale jsou tachykardie, blokáda pravého Tawarova raménka inkompletní či kompletní, hluboké S ve svodu I (někdy i II a III), Q a negativní T ve svodu III a obraz zatížení pravé komory (negativní vlny T v prekordiálních hrudních svodech v1–3 (4)), vzácně P-pulmonale (obrázek 1).

Taktéž **skiagram hrudníku** může být zcela normální a pro diagnózu PE má nízkou senzitivitu i specifitu. Může být přítomna lokalizovaná oligemie (Westermarkovo znamení), kardiomegalie, prominence plicnice, zvětšení plicních hilů, elevace bránice na postižené straně, atelektáza, pleurální výpotek, či plicní infarkt.

Vzhledem k nejčastějšímu zdroji tromboembolických hmot v žilním systému dolních končetin a pánve má **duplexní ultrasonografie žil dolních končetin** své opodstatnění. Nicméně jen u třetiny až poloviny pacientů s prokázanou PE lze sonograficky HŽT prokázat (11,

12). Ventilačně perfuzní plicní sken **V/Q sken plic** využívá techneciem (99mTc) značeného makroagregátu albuminu, který se po intravenózní aplikaci zachytí v perfundovaných plicních kapilárách a inhalace radioaktivního plynu, např. kryptonu (81 mKr) nebo aerosolu. Pro PE svědčí tzv. ventilačně-perfuzní mismatch – tedy výpadky plicní perfuze při zachované ventilaci (obrázek 2). Pro diagnózu PE má plicní scintigrafie při použití planární kamery senzitivitu a specifitu 76 %, resp. 85 %, při vyšetření pomocí SPECT pak 97 %, resp. 91 % (13). V rámci vyšetření je následně možné provést i **radionuklidovou flebografií**.

Klasická angiografie plicnice, ani **digitální subtrakční angiografie** se dnes, přes schopnost zobrazit i emboly na úrovni subsegmentálních větví plicnice, pro diagnózu plicní embolie nepoužívá a zlatým standardem diagnostiky PE se pro svou senzitivitu, specifitu a také dostupnost stala angiografie plicnice pomocí výpočetní tomografie (**CTA plicnice**) za použití multidetektorových spirálních CT přístrojů. Metoda má senzitivitu a specifitu 83 %, resp. 96 % (14, 15). Negativní prediktivní hodnota MDCT je velmi vysoká a tromboembolická příhoda u pacientů s negativním nálezem při MDCT, prováděném v rámci vylučování akutní

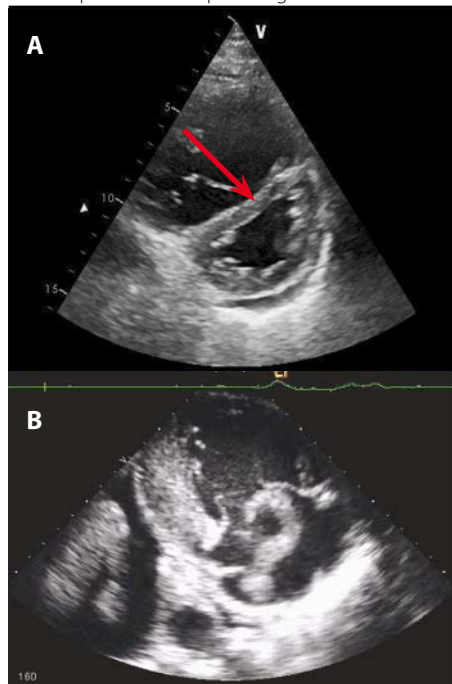
Obrázek 2. Ventilačně perfuzní plicní sken – a) obraz normální plicní ventilace; b) záznam plicní perfuze s rozsáhlými, mnohočetnými výpadky u pacientky s akutní plicní embolií

plicní embolie se vyskytne jen u 1,1 % pacientů (16). Pokud je však klinická pravděpodobnost PE vysoká, měl by být negativní výsledek MDCT potvrzen ještě jiným testem, např. duplexní sonografií žil dolních končetin, V/Q skenem, či klasickou angiografií plicnice (17). CTA plicnice může být také doplněna zobrazením žilního řečiště dolních končetin a pánve – **CT venografií**. Nezvyšuje požadavky na dávku podané kontrastní látky, zvyšuje však radiační zátěž pro pacienta a vzhledem k minimálnímu klinickému přínosu není rutinní provádění CT venografie doporučováno (6).

Plicní angiografie pomocí **magnetické rezonance** je možné zvážit u nemocných s alergií na jodovou kontrastní látku, nefropatií, či gravidních žen. Podobně jako u CT vyšetření je možné ji spojit i s provedením MR venografie.

Přestože negativní nález při **transtorakální echokardiografii** (TTE) nevylučuje diagnózu PE, je nezbytná pro stratifikaci rizika nemocných, hodnocení efektu terapie a dispenzarizaci pacientů, u kterých přetrvávají známky plicní hypertenze. U kriticky nemocných lze postavit diagnózu PE na kombinaci anamnézy, klinického obrazu a odpovídajícího echokardiografického nálezu (6). TTE poskytne informace o velikosti a systolické funkci PK, odhad tlakových poměrů v plicnici na základě neinvazivního odhadu systolického, případně středního a diastolického tlaku a nepřímých

Obrázek 3. A) Aplance mezikomorového septa (D-shape LK) jako nepřímá známka plicní hypertenze a drobný perikardiální výpotek; B) dilatace pravostranných oddílů s hadovitým odlitkovým embolem, drobný perikardiální výpotek a fluidthorax u pacienta s PE při maligním onemocnění



známek plicní hypertenze (obrázek 3A). Vzácne mohou být zachyceny volné emboly v pravostranných oddílech (obrázek 3B), plicnici, či její bifurkaci, popřípadě zaklíněný embolus v defektu síňového septa nebo patentním foramen ovale.

Uváděno bývá ještě McConnelovo znamení (18), což je normokineza až hyperkineza apikálních segmentů volné stěny PK při současné hypokinezi bazálních partií a parametr „60/60“, představující nález akceleračního času v plicnici < 60 ms a současné zjištění odhadovaného systolického tlaku v plicnici ≤ 60 mm Hg (19).

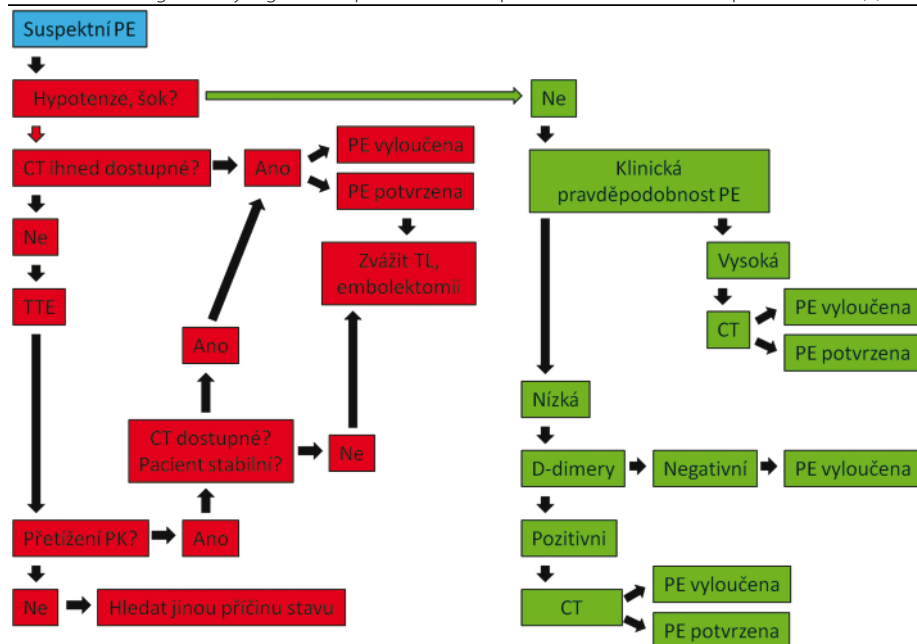
Transtorakální echokardiografické vyšetření má být proto provedeno nejen u kriticky nemocných, kde nepřítomnost dilatace a dysfunkce pravé komory s velkou pravděpodobností vyloučí PE jako příčinu stavu, ale u všech nemocných s plicní embolií a to do 24 hodin od stanovení diagnózy a také před propuštěním do ambulantní péče (3), viz dále.

Jícnová echokardiografie má v diagnostice PE marginální roli. Zobrazit může emboly v oblasti kmene plicnice, či proximálních úsecích jejich hlavních větví nebo při embolu zaklíněném v defektu síňového septa, nebo patentním foramen ovale.

Laboratorní vyšetření

Tromboembolická nemoc je vždy spojena s aktivací koagulační kaskády, ale současně také fibrinolýzy. Působením plazminu na fibrin vzniká

Obrázek 4. Diagnostický algoritmus pro nemocné s podezřením na PE dle doporučení ESC (6)



PE – plicní embolie; CT – výpočetní tomografie; TTE – transtorakální echokardiografie, PK – pravá komora srdeční, TL – trombolytická terapie

kají **D-dimery**. Tvorbou fibrinu a tedy pozitivita D-dimerů však není specifická pouze pro TEN. Je součástí zánětlivých, infekčních a nádorových onemocnění, pooperačních stavů, těhotenství, traumat, nekrozy, atd. Hlavní přínos stanovení D-dimerů v diagnostice TEN je tedy zejména v jejich vysoké negativní prediktivní hodnotě a tedy v možnosti vyloučení TEN, pokud hodnota D-dimerů nepřesáhne hraniční hodnotu 500 µg/ml. Někdy se za bezpečnou hraniční hodnotu, která s vysokou senzitivitou vyloučí PE, považuje hodnota pod 300 µg/ml (3). Vzhledem k tomu, že s věkem se mění specifita D-dimerů pro TEN, je doporučováno používat mezní hodnotu pro jejich pozitivitu upravenou na věk pacienta staršího 50 let dle vzorce (věk × 10 µg/l) (20). U osob s malou a střední klinickou pravděpodobností PE negativní hodnota D-dimerů TEN vylučuje (3měsíční riziko TEN u neléčených jedinců je < 1 % (21)), u osob s vysokou klinickou pravděpodobností je však k vyloučení TEN vyžadováno další vyšetření (6).

Akutní PE může být provázána přetížením a poškozením myokardu PK (viz výše). Laboratorně pak lze detekovat zvýšené hodnoty **markerů myokardiálního poškození**, nejčastěji troponin-T (TnT) nebo troponin-I (TnI), použít lze i stanovení koncentrací myoglobinu, nebo H-FABP (heart-type fatty acid binding protein). Pozitivita srdečních troponinů je známkou horší prognózy nemocných s PE (22) a je spojena s 15× vyšší hospitalizační proti nemocným s negativním výsledkem (23). Pozitivita TnT je spojena s vyšší mortalitou i u hemodynamicky stabilních pacientů. Opakované stanovení markerů myokardiální nekrozy za 6–12 hodin

od vzniku PE, podobně jako u akutních koronárních syndromů, může změnit pohled na prognózu nemocného a následné terapeutické postupy (24).

Za **marker myokardiálního přetížení** je pak považován mozkový natriuretický peptid (BNP) či jeho N-terminální fragment (NT-proBNP). Jejich elevace je rovněž spojena s horším průběhem onemocnění (6). V současné době nejsou pro stanovení troponinů a natriuretických peptidů u PE stanoveny hraniční hodnoty, které by u normotenzních pacientů vedly k jednoznačnému terapeutickému rozhodnutí. Přínosem je tedy spíše nález nízkých hodnot obou markerů, které identifikují nízkorizikové nemocné s PE.

Diagnostickou strategii PE dle platných doporučení (guid. ESC) ukazuje obrázek 4.

Riziková stratifikace PE

K úmrtí v důsledku PE dochází nejčastěji v prvních 48 hodinách. Proto je nutná iniciální riziková stratifikace nemocných, ze které dále vyplývají terapeutické konsekvence. Výsledky studie ICOPER (25) ukazují vysokou hospitalizační mortalitu nemocných, kteří se v době akutní PE prezentují kardiogenním šokem (24,5 %) nebo vyžadují resuscitační péči (64,8 %) oproti hemodynamicky stabilním pacientům s mortalitou 4–5 %.

V rámci rizikové stratifikace rozdělují doporučené postupy ESC pacienty s PE na vysoce rizikové (s předpokládanou 30denní mortalitou > 15 %), se středním rizikem (předpokládaná 30denní mortalita 3–15 %) a nemocné s nízkým rizikem (30denní mortalita < 1 %) za použití tří kategorií rizikových parametrů:

Tabulka 3. Index tíže plicní embolie

Parametr	Originální verze	Simplifikovaná verze
věk	věk v letech	1 bod pro věk > 80 let
mužské pohlaví	+ 10 bodů	-
malignita	+ 30 bodů	1 bod
chron. srdeční selhání	+ 10 bodů	1 bod
chron. onemocnění plic	+ 10 bodů	-
pulz $\geq$ 110/min	+ 20 bodů	1 bod
STK < 100 mmHg	+ 30 bodů	1 bod
DF > 30/min	+ 20 bodů	-
teplota < 36 °C	+ 20 bodů	-
alterace mentálního stavu	+ 60 bodů	-
Sp _{O₂} < 90 %	+ 20 bodů	1 bod
Riziková stratifikace:	Třída I: $\leq$ bodů (30denní mortalita 0–1,6 %)	0 bodů: (30denní mortalita 1 %)
	Třída II: 66–85 bodů (nízké riziko úmrtí 1,7–3,5 %)	1 bod: (30denní mortalita 10,9 %)
	Třída III: 86–105 bodů (střední riziko úmrtí 3,2–7,1 %)	
	Třída IV: 106–125 bodů (vysoké riziko úmrtí 4–11,4 %)	
	Třída V: > 125 bodů (velmi vysoké riziko úmrtí 10–24,5 %)	

PESI – pulmonary embolism severity index; sPESI – simplified pulmonary embolism severity index; STK – systolický krevní tlak; DF – dechová frekvence; Sp_{O₂} – saturace tepenné krve kyslíkem

Tabulka 4. Riziková stratifikace nemocných s plicní embolií (PE) (6)

	Riziko časně (30denní) mortality v důsledku PE	Vysoké	Vyšší střední	Nižší střední	Nízké
Rizikový parametr/skóre	Hypotenze nebo šok	+	-	-	-
	PESI třída III-V nebo sPESI > 1 bod	+	+	+	-
	Známky dysfunkce pravé srdeční komory	+	+	jeden nebo žádný pozitivní	-
	Laboratorní známky myokardiální léze	+	+		-

PESI – pulmonary embolism severity index; sPESI – simplified pulmonary embolism severity index

- **klinické známky závažnosti** – přítomnost šokového stavu či hypotenze, definované jako systolický krevní tlak (STK) < 90 mmHg, nebo jeho náhlý pokles o více než 40 mm Hg na více než 15 minut, pokud není způsoben jinou příčinou,
- **známky dysfunkce PK** – nález dilatace, hypokineze nebo tlakového přetížení PK při TTE, dilatace PK na CTA, elevace BNP či NT-proBNP, nebo zvýšené tlaky v pravostranných oddělech při pravostranné srdeční katetrizaci,
- **známky poškození PK** – pozitivita TnT či TnI; příslušnost k jednotlivým rizikovým kategoriím ukazuje tabulka 3.

Recentní guidelines ESC6 navíc doporučují použít indexu tíže plicní embolie (**PESI** – pulmonary embolism severity index) nebo jeho simplifikované varianty (**sPESI**) (tabulka 3), k odlišení nemocných

se středním a nízkým rizikem. Dále také zdůrazňují důležitost podskupiny pacientů se středně rizikovou PE, u kterých je zjištěna jak dysfunkce PK, tak známky myokardiálního poškození. Tato skupina tvoří pacienty s vyšším středním rizikem, zatímco nižší střední riziko mají nemocní s pozitivitou pouze jednoho z těchto rizikových faktorů, nebo žádného z nich při sPESI > 1 bod (tabulka 4).

Léčba PE

Antikoagulační terapie je indikována u všech pacientů s prokázanou TEN, ale také k její prevenci v rizikových situacích. U pacientů s vážným podezřením na plicní embolii je možné zahájit ji ještě před potvrzením diagnózy (6). Pro dosažení rychlého nástupu účinku se antikoagulancia podávají iniciálně **parenterálně** (nefrakcionovaný heparin, nízkomolekulární heparin, přímé inhibitory aktivovaného faktoru X).

Terapii nefrakcionovaným heparinem zahajujeme bolusovým intravenózním podáním 80 U/kg a následnou infuzí 18 U/kg/h s nutností kontrol účinnosti pomocí hodnot aktivovaného parciálního tromboplastinového času (APTT) nejméně 1 × za 6 hodin s terapeutickým intervalem 1,5–2,5 násobku času kontrolní plazmy. Výhodou nefrakcionovaného heparinu je kromě ceny kratší poločas a možnost jej v případě potřeby vyvádat podáním protaminsulfátu, je proto indikován zejména u hemodynamicky nestabilních pacientů, preferován je i u nemocných s těžkou renální insuficiencí (clearance kreatininu < 30 ml/min). Vzhledem k riziku heparinem indukované trombocytopenie je nutné opakovaně kontrolovat také krevní obraz.

Nízkomolekulární hepariny (LMWH) jsou stejně účinné i bezpečné jako nefrakcionovaný heparin, výhodou je subkutánní aplikace, jednoduché dávkování bez nutnosti rutinních kontrol účinnosti terapie (neplatí pro pacienty s renální a jaterní insuficiencí a těhotné ženy) a menší riziko rozvoje heparinem indukované trombocytopenie. V případě nutnosti kontroly antikoagulační účinnosti se nejčastěji používá stanovení aktivity anti-Xa za 4 hodiny od subkutánní aplikace s terapeutickým intervalem 0,6–1,0 UI/ml, při dávkování 2 × denně, při jedné denní dávce pak 1,0–1,2 UI/ml.

Přímý inhibitor aktivovaného faktoru X (fondaparinux) je možné pro jeho dlouhý plazmatický poločas podávat subkutánně jednou denně se stejnou účinností a bezpečností jako výše uvedená farmaka, navíc po něm nebyly popsány heparinem indukované trombocytopenie a nejsou tedy nutné rutinní kontroly krevního obrazu.

Parenterální antikoagulační terapie by měla být podávána po dobu nejméně 5 dnů.

Pro zajištění dlouhodobé antikoagulační léčby a prevence rekurentní TEN slouží perorální antikoagulancia. Nejrozšířenější je antagonist vitamínu K – warfarin. Terapie warfarinem by měla být započata co nejdříve a podávána společně s parenterální antikoagulační léčbou do dosažení terapeutické hodnoty INR (international normalized ratio) v intervalu 2,0–3,0.

Alternativou k terapii warfarinem je podávání nových perorálních antikoagulancií. Schválenou indikací pro léčbu žilního tromboembolizmu mají v současnosti všechny tři běžně dostupné molekuly na našem trhu – dabigatran (reverzibilní přímý inhibitor trombinu) a apixaban i rivaroxaban (přímé inhibitory aktivovaného faktoru X). Výhodou je jednoduché dávkování bez nutnosti rutinních kontrol koagulačních parametrů, nevýhodou absence komerčně do-

stupného specifického antidota a nemožnost snadno dostupného přesného stanovení antikoagulačního účinku. Opatrnosti je třeba u pacientů s renální insuficiencí, kde je nutné redukovat dávku léku, u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min je jich podání kontraindikováno.

Délka antikoagulační terapie je závislá na vyvolávající příčině. Při TEN provokované tranzitním rizikovým faktorem, který je možné odstranit, se doporučuje terapie po dobu 3 měsíců. V ostatních případech je rozhodnutí o délce antikoagulační léčby více individualizováno, vždy je nutné zvážit i rizika krvácivých komplikací. U první idiopatické PE se doporučuje délka léčby nejméně 3 měsíce, pokud je riziko krvácivých komplikací nízké, lze zvážit i dlouhodobou terapii – vzhledem k cca 4,5% ročnímu riziku rekurence PE po vysazení antikoagulační terapie, které je téměř dvojnásobné proti riziku pacientů s provokovanou PE (26). Doživotní antikoagulační léčba je pak indikována u nemocných s recidivou TEN, v čase je však nutné hodnotit event. rizika antikoagulační léčby a indikaci doživotní antikoagulace v čase opakovaně revidovat. V rozhodování o délce antikoagulační terapie může pomoci i stanovení hladiny D-dimerů měsíc po ukončení antikoagulační terapie, kdy jejich negativní hodnota představuje prognosticky příznivý faktor pro recidivu tromboembolické nemoci (27).

U pacientů a aktivním onkologickým onemocněním je doporučována terapie LMWH v prvních 3–6 měsících, dále je pak možno pokračovat v LMWH či perorální antikoagulační léčbou, pokud není onkologické onemocnění vyléčeno.

Smyslem **trombolytické terapie** je snížit obstrukci plicního řečiště, ulevit tak přetížené PK, snížit tlak v plicnici a zvýšit minutový srdeční výdej. Její dopad na mortalitu však nebyl přes dokumentované počáteční hemodynamické zlepšení dosud prokázán a po jednom týdnu nebyl zjištěn rozdíl v míře obstrukce plicního řečiště (28), ani regresi dysfunkce PK (29) proti pacientům léčeným pouze heparinem. Podle studie PEITHO zabránila sice trombolýza u pacientů se středně rizikovou PE oběhové dekompenzaci, vedla však k zásadnímu zvýšení krvácivých komplikací, zejména intrakraniálních a ischemických příhod (30). Efekt trombolytické terapie je největší v prvních 48 hodinách od začátku symptomů (31), nicméně u symptomatických pacientů může být podána i po 14 dnech od vzniku potíží (32). Vzhledem k tomu, že 2/3 nemocných s akutní PE umírají v průběhu prvních 2–3 hodin, je podání TL jednoznačně indikováno u vysoce rizikových nemocných s kardiogenním šokem, nebo přetrvávající hypotenzí. Vzhledem k riziku krvácivých komplikací, které tato léčba přináší, není trombolýza indikována u nemocných s nízkou

rizikovou PE. Zvážena pak může být u nemocných se středním rizikem po zhodnocení rizika krvácení a přítomnosti kontraindikací trombolytické terapie (tabulka 5) (6), u pacientů s pokračující PE i přes terapii heparinem, při průkazu trombů v pravostřanných srdečních oddílech, při otevřeném foramen ovale s průkazem pravo-levého zkratu (3). U nemocných v bezprostředním ohrožení života je možné relativizovat některé absolutní kontraindikace podání trombolýzy (zejména chirurgický výkon v posledních 3 týdnech, gastrointestinální krvácení v posledním měsíci) (6).

Lékem první volby je dnes altepláza (rekombinantní tkáňový aktivátor plazminogenu), která vede k rychlejšímu hemodynamickému zlepšení než streptokináza, i když 12 hodin po podání je hemodynamika u obou léků obdobná (33). Streptokináza, vzhledem ke své antigenicitě, nemůže být podána osobám s anamnézou předchozího podání streptokinázy. Podání alteplázy k senzibilizaci nevede, může být proto podávána opakovaně. Dávkovací schémata dostupných trombolytik uvádí tabulka 6.

Preferována jsou zkrácená dávkovací schémata, protože s délkou podávání trombolýzy narůstá riziko krvácivých komplikací. I tak je ale nutno respektovat kontraindikace této léčby. U pacientů v kritickém stavu s kontraindikacemi trombolýzy je možné zvážit podání redukované dávky trombolytika (altepláza 0,6 mg/kg během 15 minut).

V průběhu trombolytické terapie alteplázou je nutná současná heparinizace. Při použití streptokinázy a urokinázy se heparinizace zahajuje až po ukončení trombolýzy. Na rozdíl od akutních koronárních syndromů a ischemických CMP je možné trombolýzu u PE podat s odstupem až 14 dnů od vzniku potíží, pokud příznaky neustupují, nebo při zhoršení stavu při antikoagulační terapii. Při selhání trombolytické terapie (popisována u 8% takto léčených pacientů) je bezpečnější provedení embolektomie, nežli opakované podání trombolytika (31). V graviditě je PE příčinou až 20% úmrtí matky. Trombolýza je u těchto pacientek relativně kontraindikována pro očekávané riziko krvácivých komplikací u matky, abruptce placenty a úmrtí plodu. Při masivní PE se ale podání TL v graviditě připoštlí. Alternativou může být např.

Tabulka 5. Kontraindikace trombolytické terapie

Absolutní kontraindikace trombolytické terapie

- krvácivá CMP, nebo CMP nejasné geneze kdykoliv v anamnéze
- ischemická CMP v posledních 6 měsících
- poškození centrálního nervového systému, nebo jeho postižení nádorem
- velké trauma, chirurgický výkon nebo poranění hlavy v posledních 3 týdnech
- gastrointestinální krvácení v posledním měsíci
- probíhající krvácení

Relativní kontraindikace trombolytické terapie

- tranzitní ischemická ataka v posledních 6 měsících
- antikoagulační terapie perorálními antikoagulanty
- těhotenství a období prvních 4 týdnů po porodu
- nekompresibilní vpichy
- traumatická resuscitace
- refrakterní hypertenze s STK > 180 mmHg
- pokročilé jaterní onemocnění
- infekční endokarditida
- aktivní peptický vřed

CMP – cévní mozková příhoda, STK – systolický krevní tlak (6)

katetrová fragmentace embolu (34), nebo ultrazvukem asistovaná katétre řízená trombolýza, kde ultrazvukové měniče na konci katétru pomáhají rozrušení fibrinu a penetraci trombolytika.

Chirurgická embolektomie je terapeutickou modalitou rezervovanou pro centra s kardiologickým zázemím. Poprvé byla tato operace provedena v roce 1908 německým chirurgem Friedrichem Trendelenburgem, po němž nese jméno, bohužel neúspěšně. První úspěšnou embolektomii provedl v roce 1924 jeho žák, německý chirurg Martin Kirschner. K chirurgické embolektomii jsou dnes indikováni pacienti s kontraindikacemi nebo selháním trombolytické terapie a také nemocní s otevřeným foramen ovale se zaklíněným embolem. Mortalita tohoto výkonu v posledních letech je 6–8% (35, 36).

Intervenční techniky v terapii PE mají obdobné indikace jako chirurgická embolektomie, jsou tedy její alternativou při nedostupnosti kardiologického řešení a jsou rezervovány pro ošetření velkých proximálních větví plicnice. Výkon by měl být ukončen, jakmile dojde k hemodynamickému zlepšení, nikoliv na základě angiografického nálezu.

Implantace trvalého, nebo odstranitelného kaválního filtru je v současné době indikována

Tabulka 6. Dávkovací schémata trombolytik u akutní plicní embolie

altepláza	100 mg podaných v průběhu 2 hodin
	0,6 mg/kg podaných v průběhu 15 minut s maximální dávkou 50 mg
urokináza	4 400 IU/kg v průběhu 10 minut, následovaných 4 400 IU/kg/h v následujících 12–24 hodinách
	Alternativně 3 miliony IU podané v průběhu 2 hodin
streptokináza	250 000 IU v průběhu prvních 30 minut, následně 1 000 000 IU/hod po dobu 12–24 hodin
	1,5 milionu IU v průběhu 2 hodin
IU – mezinárodní jednotka (6)	

u pacientů s akutní PE s absolutní kontraindikací antikoagulační terapie a u pacientů s verifikovanou recidivou PE při účinné antikoagulační terapii. Jeho implantace může být zvážena také u gravidních žen s rozsáhlou trombózou v posledních týdnech před porodem.

Péče o pacienty s PE samozřejmě zahrnuje i resuscitační péči, u oběhově kompromitovaných pacientů může podání malého množství (kolem 500 ml) tekutin zlepšit srdeční index (37). U hypotenzních nemocných je možné podání noradrenalinu. U normotenzních pacientů s nízkým srdečním indexem vede podání dopaminu či dobutaminu ke zvýšení srdečního výdeje bez zbytečného zvýšení tepové frekvence a systémového či plicního krevního tlaku. Na místě je i oxygenoterapie. V případě nutnosti umělé plicní ventilace je snaha o použití menších dechových objemů (6 ml/kg), jelikož pozitivní nitrohrudní tlaky zhoršují venózní návrat, a tím i projevy selhání PK. Experimentální data poukazují na možný benefit z podání levosimendanu, prostacyklinu, nebo intravenózního sildenafilu. Pokud to stav pacienta dovolí, je doporučována časná mobilizace a nošení kompresivních punčoch druhé kompresní třídy ke snížení projevů posttrombotického syndromu na dolních končetinách.

Oběhově stabilní pacienty s PE s normálním echokardiogramem a negativními laboratorními markery poškození a zatížení pravé srdeční komory, tedy pacienty s nejnižší mortalitou, je možné léčit ambulantně.

Prognóza PE

Krátkodobá prognóza nemocných po PE je určena zejména velikostí kardiopulmonálních rezerv pacienta a velikostí obstrukce povodí plicnice tromboembolickými hmotami. Negativní prognostický význam má také nález reziduálních tromboembolických hmot v žilním systému z důvodu možnosti rekurence PE a přítomnost zkratu na úrovni srdečních síní. Nepříznivou prognózu lze očekávat u starších nemocných, při aktivním maligním onemocnění, nebo stavech po CMP. 2–3× vyšší mortalitu mají případy, kdy PE není rozpoznána a tedy ani léčena; tyto nemocní mají mnohem větší výskyt fatálních recidiv PE.

Po překonání akutního stavu je prognóza určována komorbiditami (zejm. přítomností maligního onemocnění) a rizikem rozvoje chronické tromboembolické plicní hypertenze. Na tuto komplikaci TEN je nutno pomyslet u pacientů, kteří mají v době přijetí systolický tlak v plicnici > 50 mmHg, u nichž bývá perzistence plicní hypertenze častější (38). CTEPH je relativně častá, její výskyt mezi pacienty přeživšími akutní PE se udává kolem 3,8%

(39), ovšem literární údaje v jednotlivých studiích kolísají od 0,5 % do 9,1 % (38–44). Dle platných doporučení odborných společností by proto měla být provedena kontrolní TTE před dimisí a pak při přetrvávající PH také za 3 měsíce dobře vedené antikoagulační terapie. Přetrvává-li PH i v této době, je nutno CTEPH vyloučit pomocí ventilačně perfuzního plicního skenu. Při nálezů ventilačně perfuzního mismatch je indikována pravostranná srdeční katetrizace k vyloučení/potvrzení diagnózy CTEPH a stanovení hemodynamických parametrů. Na základě angiografie plicnice pak identifikujeme pacienty s centrálním typem postižení, vhodných k provedení endarterektomie plicnice (PEA) – léčebná metoda první volby pro pacienty s CTEPH. Terapeutickými modalitami pro pacienty s nálezem nevhodným k PEA a pacienty s perzistentní plicní hypertenzí po PEA je specifická farmakoterapie, perkutánní balonková pulmonální angioplastika a ortotopická transplantace srdce a plic/plicí. Samozřejmostí je doživotní antikoagulační terapie (i po úspěšné PEA) a v terminálních stadiích choroby léčba pravostranného srdečního selhání a oxygenoterapie.

Nemocní po PE jsou do budoucna také ohroženi rekurencí TEN. Její riziko u pacientů na antikoagulační terapii je dle literatury kolem 3%. Rizikovými faktory jsou imobilizace, aktivní malignita a chronická obstrukční plicní nemoc (45). Rozhodnutí o ukončení antikoagulační terapie je vždy individuální. Pomoci může stanovení hladiny D-dimerů (27,46) nebo tvorby trombinu (47), nicméně klinických dat v tomto směru není dostatek, aby na nich mohlo být stavěno rozhodnutí o ukončení antikoagulační terapie. Po vysazení antikoagulace jsou ve vyšším riziku rekurence TEN muži, obézní pacienti, jedinci s nízkými hladinami HDL cholesterolu (lipoproteinů s vysokou densitou) a vyšší riziko je tam, kde nedošlo k dobré rekanalizaci hlubokého žilního systému dolních končetin po předchozí trombóze (48). Dalším důsledkem TEN může být rozvoj posttrombotického syndromu u více než čtvrtiny nemocných s HŽT a desetiny nemocných s PE bez projevů HŽT (49).

Literatura

- Schiff GD, Hasan O, Kim S, et al. Diagnostic error in medicine. *Arch Intern Med*. 2009; 169: 1881–1887.
- Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. *Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. Thromb Haemost* 2000; 83: 657–660.
- Widimský J, Malý J, Eliáš P, Lang O, Franc P, Roztočil K. Doporučení diagnostiky, léčby a prevence plicní embolie, verze 2007. *Cor Vasa* 2008; 50(Suppl): 1525–72.
- Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. 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). *Eur Heart J* 29: 2276–2315.

- Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP, Dethlefsen C, Tjønneland A, Overvad K. Smoking and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1297–1303.
- Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 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). *Eur Heart J*. 2014; 35(43): 3033–3073.
- McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 1971; 28: 288–294.
- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000; 83: 416–420.
- Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006; 144: 165–171.
- Wicki J, Perneger TV, Junod A, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward. A simple score. *Arch Intern Med* 2001; 161: 92–97.
- Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 1044–1049.
- Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 128: 243–245.
- Reinartz P, Wildberger JE, Schaefer W, Nowak B, Mahnen AH, Buell U. 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: 1501–1508.
- Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006; 354: 2317–2327.
- Mayo JR, Remy-Jardin M, Müller N, et al. Pulmonary embolism: Prospective Comparison of Spiral CT with Ventilation-Perfusion Scintigraphy. *Radiology* 1997; 205: 447–452.
- Van Belle A, Buller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006; 295: 172–179.
- Henry JW, Relyea B, Stein PD. Continuing risk of thromboemboli among patients with normal pulmonary angiograms. *Chest* 1995; 107: 1375–1378.
- McConnell MV, Solomon SD, Rayan ME, Come PC, Goldhaber SZ, Lee RT, et al. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1996; 78: 469–473.
- Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2002; 90: 507–511.
- Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 346: f2492.
- Carrier M, Righini M, Djurabi RK, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost* 2009; 101: 886–892.
- Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007; 116: 427–433.
- Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102: 211–217.

24. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, et al. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2005; 26: 2166–2172.
25. Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. For ICOPER. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386–1389.
26. Agnelli G, Prandoni, Becattini C, et al. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003; 139: 19–25.
27. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 1780–1789.
28. Dalla-Volta S, Palla A, Santolucando A, et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 520–526.
29. Konstantinides S, Tiede N, Geibel A, Olschewski M, Just H, Kasper W. Comparison of alteplase versus heparin for resolution of major pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1998; 82: 966–970.
30. Meyer G, Vicaute E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. PEITHO Investigators. *N Engl J Med*. 2014; 370(15): 1402–1411.
31. Meneveau N, Seronde MF, Blonde MC, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006; 129: 1043–1050.
32. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997; 80: 184–188.
33. 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: 1141–1148.
34. Ahearn GS, Hadjilias D, Govert JA, Tapson VF. Massive Pulmonary Embolism During Pregnancy Successfully Treated With Recombinant Tissue Plasminogen Activator: A Case Report and Review of Treatment Options. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1221–1227.
35. Leacche M, Unic D, Goldhaber SZ, et al. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 1018–1023.
36. Aklog L, Williams CS, Byrne JG, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolectomy: a contemporary approach. *Circulation* 2002; 105: 1416–1419.
37. Mercat A, Diehl JL, Meyer G, Teboul JL, Sors H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med* 1999; 27: 540–544.
38. 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.
39. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, Juhlin-Dannfelt A, Jorfeldt L. Pulmonary embolism. One year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis. *Circulation* 1999; 99: 1325–1330.
40. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2001; 345: 1465–1472.
41. Becattini C, Angelli G, Pesavento R, et al. Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension After a First Episode of Pulmonary Embolism. *Chest* 2006; 130: 172–175.
42. Miniati M, Monti S, Bottai M, et al. Survival and Restoration of Pulmonary Perfusion in a Long-Term Follow-Up of Patients After Acute Pulmonary Embolism. *Medicine* 2006; 85: 253–262.
43. Dentali F, Donadini M, Gianni M, et al. Incidence of chronic pulmonary hypertension in patients with previous pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2009; 124: 256–258.
44. Martí D, Gómez V, Escobar C, et al. Incidence of symptomatic and asymptomatic chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arch Bronconeumol* 2010; 46: 628–633.
45. Nijkeuter M, Sohne M, Tick LW, et al. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism: clinical outcome and risk factors in a large prospective cohort study. *Chest* 2007; 131: 517–523.
46. Palareti G, Legnani C, Cosimi 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: 313–318.
47. Hron G, Kollars M, Binder BR, Eichinger S, Kyrle PA. Identification of patients at low risk for recurrent venous thromboembolism by measuring thrombin generation. *JAMA* 2006; 296: 397–402.
48. Goldhaber SZ. Risk Factors for Venous Thromboembolism. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1–7.
49. Mohr DN, Silverstein MD, Heit JA, et al. The venous stasis syndrome after venous thrombosis or pulmonary embolism: a population-based study. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 1249–1256.

Článek přijat redakcí: 10. 12. 2014
Článek přijat k publikaci: 12. 1. 2015

MUDr. Zdeněk Vavera

1. Interní kardioangiologická klinika FN Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
vaverzde@fnhk.cz
