

ISSN 0042-773X
ISSN pro on-line přístup 1801-7592

Vnitř Lék 2008; 54(Suppl 1)
on-line na www.vnitrnilekarstvi.cz

Vnitřní lékařství

časopis České internistické společnosti
a Slovenskej internistickej spoločnosti

guidelines

ročník 54 | březen 2008 | supplementum 1

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica,
MEDLINE/Index Medicus, Bibliographia medica čechoslovaca,
Index Copernicus, Chemical Abstracts, INIS Atomindex



Úvodní slovo

k nové verzi Doporučených postupů pro diagnostiku a léčbu akutních koronárních syndromů bez elevací ST úseků na EKG a pro diagnostiku, léčbu a prevenci plicní embolie

M. Aschermann

Česká kardiologická společnost pokračuje ve vydávání inovovaných Doporučených postupů, nyní se k vám dostávají 2 výše uvedené postupy. Zatím jsme zvolili již dříve aplikovaný způsob tvorby těchto postupů, tedy vlastní české texty, které vycházejí z Guidelines Evropské kardiologické společnosti a z Guidelines American Heart Association a American College of Cardiology. Důvod, proč tvoříme vlastní verzi doporučených postupů, je především v tom, že chceme mít texty stručnější, dobře čitelné a především více odpovídající stavu české kardiologie. Cílovou skupinou jsou nejen kliničtí kardiologové, ale všichni kardiologové, internisté a praktičtí lékaři, kteří se s nemocnými všichni setkávají. Příkladem srovnání může být Doporučený postup akutních koronárních syndromů zde publikovaný – má i s literaturou 17 stran, které obsahují vše podstatné a nezbytné pro všechny výše uvedené skupiny lékařů. Guidelines EKS, jistě nesmírně kvalitní, mají stránek 130, připomínají více monografií a nejsem si jist o jejich využití v praxi. U druhého Doporučeného postupu – akutní plicní embolie, jsme se rozhodli o jejich publikování ještě dříve, než vyjdou nová Guidelines na stejné téma od EKS. Pokud se naši autoři rozhodnou, že je potřeba ještě dalších úprav vzniklých z textů EKS, učiníme tak neprodleně po jejich publikování. Oba Doporučené české postupy prošly veřejnou oponenturou a jsou na webových stránkách ČKS.

Na tomto místě bych chtěl ještě vyslovit několik poděkování – především oponentům, což byli prof. MUDr. Jan Vojáček, DrSc., který byl oponentem u obou Doporučených postupů, prof. MUDr. Josef Veselka, CSc., (AKS) a MUDr. Pavel Jansa (PE). Připomínky oponentů byly do textů zapracovány a jistě přispěly k jejich kvalitě. Velký dík patří vedoucímu redaktorovi časopisu Vnitřní lékařství, prim. MUDr. Petru Svačinovi, a nakladatelství Medica Healthworld a šéfredaktoři PhDr. Elišce Skalkové, jejichž pomoci s vydáním těchto Doporučených postupů v situaci, kdy nastaly potíže s vydáním v časopisu Cor et Vasa, si velmi vážíme. Jejich přístup byl příkladem toho, jak má v praxi fungovat spolupráce blízkých oborů a dobrých přátel. Věříme, že nová verze obou Doporučených postupů bude v praxi přínosem.

*prof. MUDr. Michal Aschermann, DrSc.
předseda České kardiologické společnosti
www.vfn.cz
e-mail: mascher@vfn.cz*

Doručeno do redakce: 16. 4. 2008

Doporučení České kardiologické společnosti

Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu akutních koronárních syndromů bez elevací ST úseků na EKG

J. Bělohávek, M. Aschermann

S7–S23

Doporučení diagnostiky, léčby a prevence plicní embolie: verze 2007

J. Widimský, J. Malý, P. Eliáš, O. Lang, P. Franc,
K. Roztočil

S25–S72

Toto společné suplementum časopisů Cor et Vasa a Vnitřní lékařství vychází pod patronací redakčních rad obou časopisů a České kardiologické společnosti a České internistické společnosti díky laskavé podpoře společností



Cor et Vasa

Redakční rada / Editorial Board

Vedoucí redaktor / Editor-in-Chief

Vladimír Staněk

Členové / Scientific Publication Committee

Michael Aschermann, Lubomír Berka, Jan Bytešník,
Roman Čerbák, Jan Černý, Petr Fridl, Karel Horký,
Jaromír Hradec, František Kölbl, Jiří Kvasnička, Jan Lukl,
Ivan Málek, Bohuslav Ošťádal, Jan Peregrin, Jan Pirk,
Karel Roztočil, Hana Skalická, Milan Šamánek,
Jaroslav Šimon, Jindřich Špinar, Roman Štípal,
Jiří Vítovec, Jan Vojáček, Petr Widimský, Michael Želízko

Vydavatel / Editor

Česká kardiologická společnost / Czech Society of Cardiology

Pekařská 72, 602 00 Brno

Předseda / President

prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc.

Vydáváno 12 čísel (+ supplementum) ročně / 12 issues (+ supplement) a year

Povoleno Ministerstvem kultury ČR E 4748

ISSN 0010-8650

Redakční rada / Editorial Board

Vedoucí redaktor / Editor in Chief

Petr Svačina

Zástupce vedoucího redaktora /

Deputy Editor in Chief

Ján Murín

Editor emeritus

Dušan Mrkos

Redakční rada

Zdeněk Adam, Ivan Balažovjeh, Radan Brůha, Richard Češka, Petr Dítě, Andrej Dukát, Jiří Ehrmann, Jozef Gonsorčík,
Pavel Gregor, Karel Horký, Petr Husa, Soňa Kiňová, Jaroslav Malý, Josef Marek, Marián Mokáň, Karel Pavelka, Milan Pavlovič,
Peter Pončuch, Anna Remková, Hana Rosolová, Jaroslav Rybka, František Salajka, Otto Schüick, Vladimír Soška,
Miroslav Souček, Sylvie Dusilová-Sulková, Štěpán Svačina, Vlastimil Ščudla, Jan Škrha, Jindřich Špinar, Miloš Štefja,
Eva Topinková, Jiří Widimský

Vydavatel / Editor

Česká internistická společnosti ČLS JEP / Czech Society of Internal Medicine, Na Moráni 5, 110 00 Praha 1

Předseda / President

prof. MUDr. Richard Češka, CSc.

Vydáváno 12 čísel (+ supplementa) ročně / 12 issues (+ supplementa) a year

Registrováno Ministerstvem kultury ČR E 1202, ISSN 0042-773X, pro on-line přístup 1801-7592

Nakladatel / Publisher

Medica Healthworld a.s., Media Hall, Bidláky 20, 639 00 Brno

Šéfredaktorka / Editor in Chief

Eliška Skalková

Odpovědný a jazykový redaktor / Editor

Boris Skalka

Grafická úprava / Graphic design

Karel Zlevor

Vnitřní lékařství

www.vnitrnilekarstvi.cz

Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu akutních koronárních syndromů bez elevací ST úseků na EKG

J. Bělohávek, M. Aschermann

II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

Souhrn: Akutní koronární syndromy bez elevací ST úseků na EKG jsou v rámci akutních forem ischemické choroby srdeční významnou příčinou morbidit a mortality v moderní společnosti. Je proto účelné vytvoření doporučených postupů pro diagnostiku a léčbu těchto stavů. Nemocní s akutními koronárními syndromy bez elevací ST úseků na EKG jsou ohroženi závažnými komplikacemi, jako je rozvoj infarktu myokardu s elevacemi ST úseků, maligními arytmiemi a úmrtím. Diagnosticko-terapeutický postup musí být proto veden soudobými doporučeními při respektování individuálních odlišností daných věkem, pohlavím, přítomností dalších onemocnění a klinickým stavem jak při přijetí, tak v průběhu léčby. Dominujícím symptomem bývá většinou bolest na hrudníku různého charakteru (hodnotíme okolnosti vzniku, lokalizaci, šíření, trvání, reakci na nitroglycerin). Po získání anamnestických údajů, provedení fyzikálního vyšetření a zhodnocení EKG křivky je možné zařazení nemocného do skupiny akutního koronárního syndromu s elevacemi ST úseků, akutního koronárního syndromu bez elevací ST úseků nebo do skupiny, v které je AKS málo pravděpodobný. K definitivnímu potvrzení či vyloučení těchto diagnóz dochází většinou až po stanovení markerů myokardiálního poškození a provedení dalších zobrazovacích metod. Pokud je stanovena **diagnóza infarktu myokardu bez elevací ST úseků (NSTEMI)**, je nemocný uložen na monitorované lůžko a ihned zahajujeme následující léčbu: kyslík 4–8 l/min nosními brýlemi nebo maskou k dosažení saturace nad 90 %, sublingválně nebo intravenózně nitrát (pokud není systolický TK pod 90 mm Hg), dále podáváme kyselinu acetylsalicylovou 500 mg i.v., klopidogrel 300/600 mg jako nasycovací dávku p.o., antikoagulační léčbu (standardní heparin 60–70 j/kg i.v. bolus, následovaný infuzí 12–15 j/kg/hod, maximálně 1 000 j/hod, enoxaparin 1 mg/kg s.c. 2krát denně, ev. fondaparinux 2,5 mg/den s.c.), analgosedaci podle potřeby, beta-blokátor při tachykardii nebo hypertenzi. Z vyšetření provádíme: troponiny při přijetí a za 6–12 hod, echokardiografii a na základě provedených vyšetření hodnotíme časně i pozdní riziko krvácení, diferencially diagnosticky zvažujeme jiné kardiální i nekardiální příčiny stavu. Z klinického nálezu, z reakce na léčbu a z výsledků časných vyšetření indikujeme invazivní vyšetření následované revaskularizací, perkutánní nebo chirurgickou. Urgentní koronarografie je indikována vždy při opakování anginy pectoris, dynamických změnách EKG (např. deprese ST 2 mm a více), při arytmiích a projevech srdečního selhání. Pokud je nemocný po nastavení farmakoterapie stabilizován, neopakuje se bolest, EKG je stacionární, nejsou projevy elektrické a hemodynamické nestability a nedochází k nepřiměřené elevaci troponinů po 6 až 12 hod, je možné iniciálně postupovat konzervativně. Po provedené revaskularizaci zahajujeme sekundárně preventivní opatření a rehabilitaci.

Klíčová slova: akutní koronární syndromy bez elevací ST úseků na EKG – ischemická choroba srdeční – bolest na hrudníku – troponiny – kyselina acetylsalicylová – klopidogrel – heparin – enoxaparin – fondaparinux – echokardiografie – invazivní vyšetření – revaskularizace – sekundární prevence

Preambule

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

Úvod, rozdělení akutních koronárních syndromů a definice infarktu myokardu

Úvod

Klinická manifestace ischemické choroby srdeční zahrnuje němou ischemii, stabilní anginu pectoris, akutní koronární syndromy, srdeční selhání a náhlou smrt. Nemocní s akutními koronárními syndromy (AKS) představují významnou část z těch nemocných, kteří mají jako hlavní symptom bolest

na hrudníku. Správná a rychlá diagnostika je důležitá, protože všechny formy AKS mohou být provázeny závažnými komplikacemi, včetně úmrtí. Určení diagnózy a stanovení stupně individuálního rizika nemocného je základem pro rozhodnutí o způsobu farmakoterapie a využití některé z metod revaskularizace (perkutánní koronární intervence nebo chirurgické řešení formou aortokoronárního bypassu).

Guidelines for the diagnosis and treatment of acute coronary syndromes without ST elevations on ECG

Summary: Acute coronary syndromes (ACS) without ST segment elevations are a significant cause of morbidity and mortality within acute forms of ischaemic heart disease in modern society. Hence the need to develop guidelines for their diagnosis and treatment. Patients with acute coronary syndromes without ST segment elevations on ECG bear a significant risk of serious complications, mainly a myocardial infarction with ST segment elevations, malignant arrhythmias or death. The diagnostics and therapeutic approach has to be therefore guided by current guidelines respecting individual differences based on the age, gender, concomitant diseases and clinical condition both on admission and during the course of treatment. Different types of chest pain are the dominating symptom in most cases (we evaluate the circumstances of its occurrence, location, propagation, duration, and response to nitroglycerin). After taking the patient history, performing a physical examination and evaluating the ECG tracing, the patient can be classified as suffering acute coronary syndrome with ST segment elevations, or acute coronary syndrome without ST segment elevations, or the probability of ACS is low. These diagnoses are finally confirmed or excluded only according to level of myocardial injury markers and additional imaging techniques. In case of non-ST-elevation myocardial infarction diagnosis (NSTEMI), the patient is admitted to a monitored bed and the following therapy is immediately applied: oxygen for 4–8 liters/min by a nasal oxygen cannula or oxygen mask to achieve more than 90% peripheral oxygen saturation, sublingual or intravenous nitrate (unless the systolic BP is below 90 mm Hg), acetylsalicylic acid 500 mg i.v., 300/600 mg p. o. loading dose of clopidogrel, anticoagulation by means of standard heparin 60–70 IU/kg iv bolus followed by 12–15 IU/kg/hour i.v. drip not more than 1,000 IU/hour, enoxaparine 1 mg/kg s.c. twice daily, or fondaparinux 2.5 mg/day s.c., analgosedation as necessary and a beta-blocker in case of tachycardia or hypertension. The following tests are performed: ECG and troponin level on admission and after 6–12 hours, echocardiography and based on test results early and late bleeding risk is evaluated and other cardiac or non-cardiac causes are considered. Invasive examination followed by revascularisation either percutaneously or surgically is indicated based on clinical findings, response to treatment and results of early examinations. Urgent coronary angiography is always indicated in case of refractory angina, dynamic ECG changes (e.g. 2 mm and higher ST depressions), arrhythmias or symptoms of heart failure. Once the patient has been stabilised by pharmacotherapy, the pain has resolved, ECG remains stable, and no symptoms of electrical or haemodynamic instability or inadequate troponin elevation after 6–12 hours have been detected, conservative approach can be initially applied. Revascularisation is followed by secondary preventative measures and rehabilitation.

Key words: acute coronary syndromes without ST elevations on ECG – ischaemic heart disease – chest pain – troponins – acetylsalicylic acid – clopidogrel – heparin – enoxaparin – fondaparinux – echocardiography – invasive examination – revascularisation – secondary prevention

Rozdělení akutních koronárních syndromů

V časně fázi průběhu AKS jsou nemocní rozdělováni do 2 skupin podle elektrokardiografického (EKG) nálezu. V 1. skupině jsou nemocní s typickou bolestí na hrudníku se současným nálezem elevací ST úseků v elektrokardiogramu trvající déle než 20 min. U většiny těchto nemocných dochází k rozvoji akutního infarktu myokardu s elevacemi ST úseků, označovaného zkratkou STEMI (z anglického ST Elevation Myocardial Infarction), příčinou bývá nejčastěji úplná okluze koronární tepny a terapeutickým cílem je neodkladné obnovení krevního průtoku v této tepně reperfušní léčbou. Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu těchto nemocných jsou v České republice vypracovány Českou kardiologickou společností a byly publikovány v roce 2002, v letošním roce bude připravena jejich nová verze.

Druhou skupinu tvoří nemocní s akutní bolestí na hrudníku, u kterých se přetrvávající elevace ST úseků v elektrokardiogramu nevyskytují, a pak hovoříme o **akutním koronárním syndromu bez elevací ST úseků na EKG**. Na EKG se nejčastěji vyskytují trvalé nebo přechodné deprese úseků ST, samotné změny vlny T (invertované, oploštěné, případně pseudonormalizace dříve invertované vlny T) nebo jen přechodné elevace ST úseků. U části nemocných může být nález na EKG normální. Nemocné v této skupině rozdělujeme dále podle přítomnosti zvýšení srdečních markerů nekrózy na podskupinu s nestabilní anginou pectoris (markery nekrózy negativní) a na podskupinu nemocných s akutním infarktem myokardu bez elevací ST úseků (markery nekrózy pozitivní). Tento typ infarktu myokardu je označován zkratkou NSTEMI (z anglického non ST Elevation Myocardial Infarction).

Definice infarktu myokardu

Koncem roku 2007 byl Evropskou kardiologickou společností publikován dokument „Univerzální definice infarktu myokardu“ [1], v kterém je přesně definován pojem infarktu myokardu pro použití v klinické praxi (tab. 1) a klinická klasifikace různých typů infarktu myokardu (tab. 2).

Tento doporučený postup je věnován skupině nemocných s akutním koronárním syndromem bez elevací ST úseků na EKG a používá obvyklé třídy doporučení (I–III) a obvyklé stupně průkazů (A, B, C), používané ve všech národních i mezinárodních doporučených postupech (guidelines) [2,3].

Doporučené postupy vycházejí ze současných poznatků vědy a jsou v souladu s doporučeními American College of Cardiology, American Heart Association a European Society of Cardiology [2,3]. Lékaři pečující o uvedené nemocné jsou povinni tyto po-

stupy znát a ve většině případů se jimi řídit. Jedná se však o doporučení, nikoliv o předpis.

Patofyziologie Ateroskleróza

V současné době je ateroskleróza považována za primárně zánětlivé onemocnění, které se vyvíjí po desetiletí a je charakterizováno velmi specifickými buněčnými reakcemi na ukládání lipidů ve stěně cévny [4]. Aterosklerotický proces může probíhat ve formě postupného pomalého zvětšování fokálních i difuzních lézí, které v různém rozsahu zužují lumen tepen. Pak se projeví především ischemií, která vzniká většinou při námaze při vzniku nepochopitelné mezi potřebou a dodávkou kyslíku pro myokard. Druhou formou, kterou se může aterosklerotický proces projevit, je nestabilní (vulnerabilní) léze, riziková forma, která vede ke vzniku AKS. Riziko je zde především v erozích, povrchních ulceracích a rupturách těchto lézí, uvedené procesy jsou pak následovány koronární trombózou. Rozsah trombózy (nástěnná, obturující) pak rozhoduje o tom, kterou z uvedených forem se AKS bude manifestovat. Postupná progresse aterosklerotického procesu může probíhat i formou střídání stabilního průběhu s opakovanými epizodami nestability u jednoho nemocného. Vulnerabilní aterosklerotický plát je proto v současné době považován za základní patologický podklad vzniku akutních koronárních syndromů (AKS). Poznatky posledních let pak doplnily patogenезi AKS o pojem „vulnerabilní krve“ a „vulnerabilního (ischemického) myokardu“. Tak vznikla i definice „vulnerabilního nemocného“, což je nemocný, u kterého s vysokou pravděpodobností dojde k rozvoji AKS v následujících 12 měsících. Nemocný, který již přichází s probíhajícími AKS, má při časně provedené koronarografii obvykle nález tzv. „culprit“ léze – tedy stenózy, která je příčinou AKS. Definice vulnerabilního plátu pak říká, že jde o takový aterosklerotický plát,

Tab. 1. Definice infarktu myokardu, upraveno podle [1].

Kritéria pro akutní infarkt myokardu:

Pojem „infarkt myokardu“ by měl být používán pro stav s prokázanou myokardiální nekrózou související s klinickým průběhem, který odpovídá ischemii myokardu. Pokud je splněna uvedená podmínka, pak diagnóze infarktu myokardu vyhoví splnění následujících kritérií:

- detekce vzestupu a/nebo poklesu biomarkerů nekrózy (upřednostňován troponin) s alespoň jednou hodnotou nad 99. percentil horního limitu normy společně s průkazem ischemie alespoň jedním z následujících: symptomy ischemie, EKG změnami naznačujícími novou ischemii (nové změny úseku ST-T, nová blokáda levého Tawarova raménka, rozvoj patologických Q vln, průkaz nové ztráty viabilního myokardu nebo nové lokalizované poruchy kinetiky zobrazovací metodou).
- náhlá, nečekaná kardiální smrt, včetně srdeční zástavy, často se symptomy naznačujícími možnou ischemii myokardu (nové změny na EKG typu elevací ST, blokády levého Tawarova raménka a/nebo průkazu čerstvého trombu v koronární tepně angiograficky nebo post mortem při pitvě, ale v situaci, kdy smrt nastala předtím než bylo možno odebrat vzorky k vyšetření biomarkerů, nebo nastala v době, kdy ještě nejsou zvýšeny).
- zvýšení hodnot troponinů po provedení perkutánní koronární intervence nad trojnásobek 99. percentilu horního limitu normy.
- zvýšení hodnot troponinů po provedení aortokoronárního bypassu nad pětinašobek 99. percentilu horního limitu normy.
- patologický nález odpovídající akutnímu infarktu myokardu.

Kritéria pro proběhlý infarkt myokardu:

- rozvoj nových patologických Q vln s nebo i bez symptomů.
- průkaz regionální ztráty viabilního myokardu, který je ztenčen a nekontrahuje se při vyloučení neischemických příčin.
- nález patologických změn odpovídajících zhojenému nebo hojícímu se infarktu myokardu.

Tab. 2. Klinická klasifikace typů infarktu myokardu, upraveno podle [1].

Typ 1: Spontánní infarkt myokardu spojený s ischemií myokardu způsobenou primární koronární příhodou jako erozí aterosklerotického plátu a/nebo jeho rupturou, fisurou nebo disekcí.

Typ 2: Infarkt myokardu při ischemii způsobené buď zvýšením potřeby kyslíku nebo snížením dodávky, tj. při koronárním spazmu, embolizaci do koronární tepny, při anémiích, arytmiích, hypertenzi nebo hypotenzi.

Typ 3: Náhlá nečekaná kardiální smrt, včetně srdeční zástavy, často se symptomy odpovídajícími ischemii myokardu, které mohou být doprovázeny změnami na EKG typu elevací ST nebo novou blokádu levého Tawarova raménka, nebo průkazem přítomnosti čerstvého trombu při koronární angiografii nebo post mortem při pitvě, ale v situaci, kdy smrt nastala předtím než bylo možno odebrat vzorky k vyšetření biomarkerů, nebo nastala v době, kdy ještě nejsou zvýšeny.

Typ 4a: Infarkt myokardu v souvislosti s provedením primární koronární intervence.

Typ 4b: Infarkt myokardu v souvislosti s trombózou v koronárním stentu dokumentovanou angiograficky nebo při pitvě.

Typ 5: Infarkt myokardu v souvislosti s provedením aortokoronárního bypassu.

který se v budoucnu stane „culprit“ lézí. Jde tedy o prospektivní terminologii, ve které je pojem vulnerabilního

plátu použit pro aterosklerotický plát s histologickými změnami, které jsou charakteristické pro plát s náchylností

ke vzniku ruptury. Definice vulnerabilního plátu je proto dána morfolo- gickými charakteristikami: plát, který má tendenci ke vzniku ruptury má velké lipidové jádro, pokryté tenkou fibrózní čepičkou a obsahuje velké množství zánětlivých elementů – makrofágů a neutrofilů [5]. Aktivované buňky zánětu produkují proteolytické enzymy – především metaloproteinázy matrix, které oslabují fibrózní povrchovou vrstvu plátu, snadno pak vznikají fisury a ruptury takového plátu. Dalšími histologickými změnami, které se často ve vulnerabilních plátech nacházejí, jsou přítomnost kalcifikací, pozitivní remodelace a krvácení do plátu. Ateromatózní hmota plátu obsahuje velké množství makrofágů a tkáňového faktoru (TF). Ten je vysoce trombogenní a působí velmi intenzivně na spouštění procesu koagula- ce – vytváří komplex s koagulačními faktory VII/VIIa, což vede k aktivaci faktorů IX a X, takže dochází ke spuštění jak vnitřní, tak zevní koagulační kaskády. Tato aktivace pak vede k tvorbě trombinu, aktivaci destiček a ke generaci fibrinu [6].

Ruptura plátu vzniká z vnitřních a zevních příčin. Faktory vnitřní souvisí s histologickým složením plátu – jsou uvedeny v předchozí části a uvádíme jejich souhrn: tenká čepička plátu, velké lipidové jádro, napětí stěny tepny (wall shear stress), infiltrace makrofágů a jejich apoptóza, zánětlivé změny, apoptóza T-lymfocytů a buněk hladkého svalstva, degradace extracelulární matrix. U nemocných umírajících v časně fázi akutního IM jsou pláty, které vedly k akutní trombóze věnčitě tepny charakterizovány především výraznými zánětlivými změnami, invází makrofágů, lymfocytů a buněk hladkého svalstva. Jistý je i podíl koronární vazokonstrikce.

Méně častou příčinou je dynamická obstrukce, která je způsobena intenzivním fokálním spazmem epikardiální věnčité tepny (Prinzmetalova variantní angina). Lokální spazmy jsou častější

při endoteliální dysfunkci a hyperkon- traktilitě hladkého svalstva stěny tepny [7]. Zcela výjimečnou příčinou ob- strukce může být i tzv. svalový mŕst- tek, tj. komprese epikardiální věnčité tepny svalovým snopcem v systole.

Extrakardiální mechanizmy

Ke vzniku AKS může dojít také me- chanizmy extrakardiálními, které se uplatňují buď za přítomnosti fixní koronární aterosklerotické léze, nebo i při normálním nálezu na koronár- ních tepnách. Jsou to stavy se zvýše- ným požadavkem na dodávku kyslíku pro myokard při horečkách, tachykar- dii, tyreotoxikóze, ale také při emoč- ním stresu a hyperadrenergních sta- vech [8]. Dále to může být při snížení průtoku věnčitou tepnou při hypo- tenzi, u snížené dodávky kyslíku myo- kardu při anémii a hypoxemii a při zvýšeném afterloadu levé komory sr- deční, např. u hypertenze nebo aor- tální stenózy. Rovněž přítomnost ko- ronárních píštělí (drobné tepenné spojky věnčitých tepen přímo do du- tiny levé komory) může způsobit ob- raz myokardiální ischemie.

Epidemiologie

Nejnovejší epidemiologická data o AKS pro Českou republiku byla získána v rámci realizace registru CZECH [9]. V něm byla sbírána data o nemoc- ných s AKS s cílem zhodnocení inci- dence a léčby akutních koronárních syndromů, zhodnocení efektivity ná- rodní sítě PCI center a srovnání PCI center s menšími nemocnicemi, a to ve dvou krajích ČR s celkovou popu- lací 1 053 000 obyvatel (15 komu- nitních nemocnic a 2 PCI centra) a dále ze všech 21 PCI center v ČR (populace ČR 10 300 000). Na základě sběru dat po dobu 1 měsíce (listopad roku 2005) pak vychází, že v České republice je incidence AKS 3 248 pří- padů na 1 milion obyvatel za rok. Z tohoto počtu pak představují ne- mocní se vstupní diagnózou STEMI 24 %, s NSTEMI 45 % (z toho 29 % ne- mocní s nestabilní AP), u ostatních

nemocných se jednalo o jiné vstupní diagnózy (st.p. kardiopulmonální re- suscitaci, akutní srdeční selhání, bo- lest na hrudi k vyloučení koronární etiologie). Nemocniční mortalita ne- mocných s AKS zjištěná v tomto re- gistru byla 5,1 %, u STEMI léčených časnou koronární intervencí (PCI) byla 5,5 %, významně vyšší byla u STEMI léčenými bez PCI (25,5 %), velmi nízká byla u skupiny nemocných s nestabilní AP (0,9 %). Tento registr má řadu omezení, např. krátkou dobu sledo- vání, celkově malý počet zařazených pacientů, značnou selekci pacientů v PCI centrech, nicméně poskytuje velmi zajímavé informace o aktuálním stavu léčby nemocných s AKS v ČR.

Ze zahraničních dat pak vyplývá, že roční incidence přijetí nemocných s NSTEMI AKS je 3 na 1 000 obyvatel, což je srovnatelné s výsledky z CZECH registru. Také udávaná mortalita ne- mocných s AKS je podobná jako v re- gistru CZECH, pro nemocné se STEMI je to 7 %, NSTEMI 5 %, mortalitní data po 6 měsících jsou pak 12 % u STEMI a 13 % u NSTEMI AKS [10]. Dlouho- dobá data pak vykazují po 4 letech sledování až 2krát vyšší mortalitu ne- mocných s NSTEMI oproti pacien- tům se STEMI, tento rozdíl je vysvět- lován tím, že nemocní s NSTEMI jsou v průměru starší, jsou polymorbidní, především mají častější diabetes melli- tus a renální selhání.

Klinická manifestace

Klinická manifestace NSTEMI AKS má několik základních forem:

- I. AP klidová – angina, která se ma- nifestuje v klidu a trvá déle než 20 min.
- II. AP nově vzniklá minimálně III. třídy klasifikace Kanadské kardiovasku- lární společnosti (CCS), tab. 3, (de novo AP).
- III. Zhoršená proti předchozímu stavu, alespoň na III. stupeň CCS (angina má nižší práh pro vznik bolesti, větší intenzitu a delší trvání bo- lesti), tab. 3 (crescendo AP).
- IV. AP poinfarktová.

Diagnostický postup

Cíle při prvním vyšetření: správná diagnóza stavu, zhodnocení rizika nemocného, zahájení léčby, přesun k další diagnostice a léčbě.

Anamnéza

V akutní fázi je možná stručná informace o základních rizikových faktorech aterosklerózy, ale anamnéza musí být zaměřena především na informace, které se týkají akutního stavu. Ptáme se na charakter bolesti, lokalizaci, trvání, úlevu po nitroglycerinu, srovnání s předchozími atakami obdobné bolesti (vznik v klidu, frekvence, intenzita, trvání, tehdejší úleva po nitroglycerinu). Snažíme se zjistit možnou přítomnost závažné arytmie a srdečního selhání – u těchto nemocných mohou být v popředí symptomů palpitace, poruchy vědomí a dušnost.

Podrobnější anamnestické údaje charakteristické pro nestabilní anginu/AKS bez elevací ST úseků

- bolest na hrudníku tlakového, svíravého, pálivého charakteru, někdy pocit tíhy, propagace bolesti do krku, dolní čelisti, ramen, zad, levé horní končetiny, někdy do obou horních končetin. Možná je i lokalizace bolesti v epigastriu
- pocit nevolnosti, nauzea, zvracení spolu s nepříjemnými pocity na hrudníku
- pocit dušnosti trvalejšího charakteru
- slabost, závratě, pocení, pocit na omdlení

Další významná anamnestická data

- prodělaný infarkt myokardu, anamnéza námahové anginy pectoris, koronární angioplastiky nebo aorto-koronárního bypassu
- reakce na aplikaci nitroglycerinu dříve a nyní
- přítomnost známých rizikových faktorů: pozitivní rodinná anamnéza, hypertenze, kouření, diabetes mellitus, hyperlipoproteinemie
- u starších osob může být i manifestace slabostí, synkopou, tranzitorní

Tab. 3. Klasifikace anginy pectoris podle Kanadské kardiologické společnosti (CCS).

Třída I. Běžná fyzická zátěž není provázena AP (např. i chůze do schodů). Angina se manifestuje při větší fyzické zátěži, rychlé nebo déletrvajícím zátěži.

Třída II. Mírné omezení běžné aktivity. AP se manifestuje při rychlejší chůzi nebo při chůzi do schodů, do kopce, při zátěži po jídle, v chladu, při emočním stresu. Pomalá chůze 300 m po rovině nebo pomalé vyjití jednoho patra nevede obvykle k bolesti.

Třída III. Výrazné omezení běžné fyzické aktivity, angina se objevuje při pomalé chůzi po rovině nebo při vyjití jednoho patra do schodů.

Třída IV. Angina se vyskytuje při minimální námaze, může se manifestovat i v klidu.

ischemickou atakou, nebo změnou chování

- atypická prezentace je častější u diabetiků
- farmakologická anamnéza (např. užívání sildenafilu)

Cílem je správná diagnóza akutního koronárního syndromu, stanovení rizika nemocného: vyšším rizikem jsou zatížení nemocní ve vyšším věku, se srdečním selháním, maligními arytmiemi, prodělaným infarktem myokardu, s diabetes mellitus, refrakterními symptomy a trváním bolesti déle než 20 min nepřetržitě.

Fyzikální vyšetření

Může být zcela normální. Hodnotíme celkový stav vědomí, přítomnost dušnosti, pocení, tepovou frekvenci, přítomnost poruch srdečního rytmu, krevní tlak, při poslechu plic přítomnost projevů srdečního selhání, při poslechu srdce přítomnost cvalu, šelestů. V případě netypických projevů myslíme i na jiné závažné kardiální neischemické bolesti (diskce aorty, perikarditis) i extrakardiální příčiny potíží (pneumotorax, vertebrogenní potíže aj).

Cílem iničiálního fyzikálního vyšetření je po vyloučení jiných než kardiálních a neischemických příčin bolesti vyhodnocení přítomnosti komplikací stavu (hypotenze, tachykardie, arytmie, srdeční selhání, akutní chlopní vada) a stanovení rizika nemocného, pacienti s uvedenými komplikacemi mají riziko vyšší. U nemocných s Q-IM je nutno zdůraznit diagnostiku časných strukturálních

komplikací (akutní mitrální regurgitace při porušení závěsného aparátu papilárního svalu, ruptura mezikomorové přepážky), tyto stavy vyžadují rychlý transport do specializovaného centra.

Elektrokardiogram

12svodový EKG (doplňené i o svody V₇-V₉, případně V_{2R}-V_{6R} – viz níže) je nutný co nejdříve k určení srdečního rytmu, zhodnocení změn ST úseků (elevace, deprese), T vln (inverze, ploché T vlny), případně nově vzniklé atrioventrikulární nebo raménkové blokády [11]. Nález ST depresí > 1 mm ve 2 nebo více svodech vedle sebe spolu s odpovídajícím klinickým stavem podporuje významně diagnózu NSTEMI a současně jsou známkou nepříznivé prognózy, úmrtí a IM do jednoho roku a nachází se až u 11 % těchto nemocných. Přítomnost ST depresí 2 mm a více má pak riziko úmrtí dokonce 6krát vyšší [12]. Rizikovost pacientů s depresiemi v prekordiálních svodech tak v případě jejich přetrvávání opodstatňuje terapeutický přístup jako u STEMI, tedy provedení urgentní koronární angiografie. Příčinou tohoto obrazu na standardním 12svodovém EKG bývá závažný koronární nález. Záznam atypických svodů V₇-V₉, s nálezem elevací ST segmentů pak může odhalit tzv. „zadní“ infarkt („inferobazální“ dle Univerzální definice infarktu myokardu – [1]), který bývá nejčastěji způsoben uzávěrem nebo významným zúžením v povodí ramus circumflexus a opodstatňuje rovněž postup shodný jako u STEMI. Změny

Tab. 4. Další kardiální onemocnění s možným zvýšením troponinů.

- disekce aorty
- hypertrofická kardiomyopatie
- aortální chlopní vady
- zánětlivá onemocnění – myokarditis, perikarditis, endokarditis
- srdeční kontuze
- akutní i chronické srdeční selhání v pokročilém stadiu
- hypertenzní krize
- tachyarytmie, bradyarytmie
- plicní embolie, plicní hypertenze
- kardioverze, kardiostimulace, endomyokardiální biopsie, stavy po ablačních výkonech
- Tako-Tsubo syndrom

Tab. 5. Nekardiální onemocnění s možným zvýšením troponinů.

- infiltrativní onemocnění typu sarkoidózy, amyloidózy, sklerodermie, hemochromatóza
- akutní neurologická onemocnění včetně cévních příhod mozkové, subarachnoidální krvácení
- akutní a chronické selhání ledvin
- popáleniny, postihující více než 30 % tělesného povrchu
- rabdomyolýza
- toxické působení léků – adriamycin, 5-fluorouracil, herceptin, toxiny hadů
- hypotyreóza
- kriticky nemocní se sepsí, s respiračním selháním

ve svodech V2R–V6R mohou svědčit i o poškození pravé komory. Záznam EKG křivky během potíží nemocného je cenný pro diagnostiku, přechodné změny ST úseků, které se manifestují při symptomech a mizí při odeznění potíží, potvrzují akutní ischemii s vysokou pravděpodobností závažného nálezu na věnčitých tepnách. Hluboké symetrické inverze vln T v hrudních svodech svědčí často pro proximální stenózu ramus interventricularis anterior. Normální EKG nález pořízený v době potíží nemocného svědčí s vysokou pravděpodobností proti ischemii myokardu jako příčině potíží. Naopak normální EKG z doby, kdy nemocný potíže nemá, je pro rozhodnutí o přijetí k hospitalizaci samo o sobě bezcenné. Důležité je sledování vývoje EKG křivky: výhodné je, máme-li ke srovnání křivku starší, křivku získanou při příjmu nemocného a EKG křivku kontrolní, provedenou přibližně hodinu od přijetí nebo při recidivě potíží.

Cílem je odlišení stavů bez EKG změn a s EKG změnami, odlišení IM s elevacemi ST, s depresiemi ST a stanovení individuálního rizika nemocného. To je vyšší především u nemocných s dynamickými EKG změnami, s poruchami srdečního rytmu a se známkami akutního srdečního selhání. V tomto ohledu je výhodné kontinuální monitorování ST segmentů na EKG, což většina moderních monitorovacích systémů na jednotkách inten-

zivní péče umožňuje. 12svodové EKG by v prvních 24 hod mělo být provedeno opakovaně, např. za 6, 12 a 24 hod po příhodě a jistě i před dimisí pro možnost budoucího porovnání křivky.

Biochemické markery nekrózy myokardu

V oblasti biochemických markerů došlo v posledních letech k rozšíření možností v diagnostice i rizikové stratifikaci nemocných s AKS. V časné fázi jsou dnes kromě markerů nekrózy myokardu stanovovány také markery zánětu, aktivace destiček a neurohumorální aktivace. Pro určení dlouhodobé prognózy pak využíváme ukazatele zhoršené funkce levé komory srdeční, renálních funkcí a stavu diabetes mellitus.

Troponiny

Z biochemických markerů, které prokazují nekrózu myokardu, jsou nejčastěji užívány srdeční troponin T (TnT) a troponin I (TnI), případně CK-MB mass, které mají vyšší senzitivitu i specifitu než dříve užívané kreatininkináza (CK) a její MB frakce (CK-MB) [13]. U zdravých osob není TnT v séru detekovatelný. Po vzniku ischemie se koncentrace TnT zvyšuje za 3–4 hod, zvýšení přetrvává 10–14 dnů. TnI se zvyšuje asi 6 hod po vzniku ischemie, zvýšení přetrvává 7–10 dnů. V tomto časovém období nejsou troponiny pro svůj dlouhý poločas vhodnými la-

boratorními markery reinfarktu, lze využít senzitivní, ale málo specifický myoglobin. U nemocných s NSTEMI může být zvýšení troponinů detekovatelné pouze v období 48–72 hod. V prvních 6–12 hod je nezbytné opakované stanovení troponinů, jedno negativní stanovení IM nevylučuje. Izolovaný vzestup troponinů odlišuje NSTEMI od nestabilní anginy, u které vzestup neprokazujeme. V současné době je v praxi nezbytné používat metodu stanovení troponinů, která poskytuje výsledky do 60 min, což je vhodné jak v provozu ambulantním, tak po přijetí na lůžko. Hodnoty, které definují infarkt myokardu, jsou uvedeny v úvodní kapitole.

Existuje řada dalších stavů s bolestmi na hrudníku, při kterých dochází ke zvýšení troponinů. Patří k nim kardiální i nekardiální onemocnění, která jsou v souhrnu uvedena v tab. 4 a 5.

Laboratorní známky zánětu

Aktivitu zánětlivého procesu je možné sledovat stanovením několika markerů. Nejčastěji je v praxi používán C-reaktivní protein, stanovený vysoce senzitivní metodou (hs-CRP). Určení jeho hodnoty nemá význam pro diagnózu AKS, ale bylo opakovaně prokázáno, že vyšší hodnoty hs-CRP určují horší dlouhodobou prognózu nemocných s NSTEMI AKS. Tento vztah byl nalezen dokonce u nemocných s AKS

a negativními troponiny – zvýšení hs-CRP mělo vztah k 6měsíčnímu přežívání. Ve studii FRISC byl vztah zvýšeného hs-CRP i k přežívání v období 4 roků od AKS [14].

Ukazatele neurohumorální aktivity

Stanovují se především natriuretické peptidy – B-typ natriuretického peptidu (BNP) a N-terminální fragment prohormonu (NT-proBNP), oba jsou senzitivními markery dysfunkce levé komory srdeční. V časně fázi AKS nemají význam pro stratifikaci rizika a léčbu, v tomto období jsou přínosem při dušnosti a její diferenciaci diagnostice. Stanovení hodnot 3. až 5. den po přijetí má vysoce prediktivní význam ve smyslu dlouhodobé prognózy – zvýšené hodnoty BNP a NT-proBNP jsou provázeny 3–5krát vyšší mortalitou, než pokud jsou hodnoty normální [15].

Markery renálních funkcí

Hodnocení renálních funkcí u nemocných s AKS má pouze prognostický význam – poškození funkce ledvin je významným prediktorem pozdější mortality. V praxi jsou nejčastěji používány hodnoty sérového kreatininu a glomerulární filtrace. Při těžké renální dysfunkci je jednorokní mortalita až 6krát vyšší při srovnání s nemocnými s normálními funkcemi ledvin.

Můžeme očekávat, že v budoucnu bude více užívaný jednoduchý ukazatel renálních funkcí cystatin C, inhibitor cysteinové proteinázy [16].

Nové biochemické markery v diagnostice NSTEMI AKS

Při používání standardních markerů nelze u některých nemocných dobře stanovit jejich riziko, proto se zkouší markery nové, jejichž praktické využití není zatím rozšířeno. Patří k nim např. myeloperoxidáza (marker oxidačního stresu) nebo ligand CD40 (marker trombózy a zánětu) [17]. Rovněž nové markery ischemie myokardu, jako např. IMA (ischemií modifikovaný

albumin) se zatím v rutinní praxi nepoužívají.

Strategie využití všech laboratorních vyšetření u NSTEMI AKS

Pro přesnější určení rizika individuálního nemocného s NSTEMI AKS v jednotlivých fázích onemocnění je tedy vhodné využití kombinace markerů akutní a dlouhodobé fáze [18]. Pro akutní fázi je doporučeno stanovení troponinu T nebo I, v dalších dnech je vhodné sledovat BNP nebo NT-proBNP (selhání levé komory srdeční), případně clearance kreatininu. Pokud sledujeme i dlouhodobou prognózu, pak je vhodné stanovit také hs-CRP.

Echokardiografie, scintigrafie myokardu, CT koronarografie a magnetická rezonance

Echokardiografie má u NSTEMI význam v obecném posouzení funkce levé komory srdeční, umožňuje detekci přechodných poruch kinetiky stěny LK srdeční při ischemii. V časně fázi onemocnění má také zásadní význam v diferenciaci diagnostice řady onemocnění, která mohou mít podobnou symptomatologii. Patří k nim disekce aorty, aortální stenóza, hypertrofická kardiomyopatie nebo plicní embolizace [19]. Nespornou výhodou je možnost provedení urgentního bed-side echokardiografického vyšetření, a to nejen na lůžku intenzivní péče, ale např. i na centrálním příjmu nemocnice nebo v ambulanci. Vzhledem ke všeobecné dostupnosti echokardiografického vyšetření a jeho přínosu v diferenciaci diagnostice a individuální stratifikaci rizika je vhodné provedení alespoň orientačního vyšetření u každého pacienta s akutním koronárním syndromem co nejdříve po přijetí, nejlépe ještě před koronarografickým vyšetřením. V pozdějším období může mít roli také zátěžové echokardiografické vyšetření. Na některých pracovištích (především zahraničních) je používána u nemocných s bolestmi na hrudníku v časně fázi také scintigrafie myokardu.

Neinvasivní CT koronarografie je při provedení na moderních přístrojích poslední generace (64detektorové MSCT nebo s „dual source“ technologií DSCT) svoji kvalitou již srovnatelná s invazivním vyšetřením a v současné době je již i dobře dostupná [20]. Role CT koronarografie u pacientů s akutním koronárním syndromem ještě není jednoznačně definována, nicméně lze ji považovat za přínosnou především v diferenciaci diagnostice u pacientů s ne zcela typickou bolestí na hrudi a u nemocných s nízkým rizikem, nevhodná je naopak u nemocných s již zavedeným koronárním stentem a při významné kalcifikaci věnčitých tepen. Magnetická rezonance nepatří v našich podmínkách k metodám diagnostiky AKS.

Koronarografické vyšetření

Koronarografie provedená během prvních 12–24 hod po přijetí je u nemocných s NSTEMI (s AKS obecně) velmi cenná pro další postup. Indikace urgentního (neodkladného) vyšetření je především u nemocných s vysokým rizikem, patrným z klinického obrazu: jde o nemocné s přetrvávající anginou pectoris, hemodynamickou nestabilitou, srdečním selháním, s přítomnými závažnými arytmiemi a dynamickými změnami ST úseků. Jak je uvedeno dále, koronarografie zpřesňuje určení nemocných s nejvyšším rizikem (nemocní s nálezem stenózy kmene levé věnčité tepny, stenózy poslední průchodné tepny při chronických uzávěrech ostatních věnčitých tepen a podobně) [21]. Při nález, který je vhodný k perkutánní revaskularizaci, je možné po diagnostickém výkonu provést intervenční výkon ad hoc. U nemocných se středním rizikem je možné provést vyšetření až po stabilizaci stavu farmakoterapií, vyšetření by pak mělo být provedeno do 72 hod od počátku potíží. Znalost koronarografického nálezu ve většině případů umožní také u této skupiny nemocných časně intervenční ošetření významných stenóz s následnou časnou dimisí, bez rizika

recidivy akutního koronárního syndromu. Normální nález je u této skupiny nemocných v 5–10 %, jeho znalost je výhodná pro určení výborné další prognózy a následné farmakoterapie.

Doporučení pro invazivní vyšetření:

- okamžitá koronarografie je indikována u nemocných s přetrvávající anginou pectoris provázenou dynamickými změnami ST úseků, hemodynamickou nestabilitou, srdečním selháním a život ohrožujícími poruchami srdečního rytmu.
- koronarografie časná (do 72 hod od vzniku potíží) je indikována u nemocných se středním rizikem, které se daří iniciálně stabilizovat farmakoterapií.

Diferenciální diagnostika

Zahrnuje obecně stavy bolestí na hrudníku, které mohou být způsobeny onemocněními kardiálními a nekardiálními. Z kardiálních příčin bolestí na hrudníku je nejobtížnější diferenciální diagnostika u stavů, kde dochází také ke změnám v EKG a ke zvýšení biochemických markerů. Patří k nim aortální stenóza a regurgitace, myokarditidy, perikarditidy a ischemie jiné než koronární etiologie: dekompenzovaná arteriální hypertenze, aortální stenóza, hypertrofická kardiomyopatie, Tako-Tsubo syndrom [22].

Z nekardiálních onemocnění je nutné při diferenciální diagnostice zvažovat onemocnění cévní, plicní, gastrointestinální a další. Z cévních je na prvním místě aortální disekce, dále cévní příhoda mozková a aneuryzma aorty [23]. Dále je důležité odlišit plicní embolii (i zde bolesti na hrudníku, EKG změny, biochemické markery), spazmy jícnu, gastroezofageální reflux, akutní pankreatitis, perforace při vředové chorobě gastroduodenální a vertebrogení algický syndrom. Nekardiální onemocnění představují kolem 50 % bolestí na hrudníku.

Nejčastější stavy, při nichž není akutní koronární syndrom správně rozpoznán, je u žen, osob mladších 55 let, při

dušnosti jako hlavního příznaku onemocnění a při normální EKG křivce.

Stratifikace rizika

Časné stanovení rizika vzniku akutního infarktu myokardu nebo náhlé smrti u nemocných s NSTEMI AKS má zásadní význam pro rozhodování o léčbě a pro prognózu těchto nemocných. Bylo vytvořeno několik skórovacích systémů, které byly ověřovány na velkých souborech nemocných, k nejznámějším patří rizikové skóre vytvořené z výsledků registru GRACE [24] a tzv. TIMI rizikové skóre [25], vycházející z výsledků studií TIMI 11B, ESSENCE, z populace nemocných z Mayo Clinic a z registrů Portugalského a TIMI 3.

Pro klinickou praxi jsou důležité ukazatele časného rizika, vycházející z údajů klinických, z EKG nálezu a z výsledků laboratorních a zobrazovacích metod.

Ukazatele vyššího časného rizika

Anamnestické údaje: vyšší věk, diabetes mellitus, předchozí infarkt myokardu, předchozí revaskularizace (PCI, bypass), opakovaná či přetrvávající anginózní bolest.

Elektrokardiogram: deprese ST úseků, dynamické změny křivky, především ST úseků a vlny T.

Laboratorní nález: zvýšení srdečních troponinů (TnT, TnI) – výsledek musí být dostupný do 60 min, pokud je první negativní, opakování za 6 až 12 hod.

Koronarografie: přítomnost trombu ve věnčité tepně, známky akutního uzávěru věnčité tepny nebo zpomalení průtoku, nemoc všech 3 tepen, významná stenóza na poslední průchodné tepně, stenóza kmene levé věnčité tepny.

Nemocní, u kterých nacházíme uvedené ukazatele pozitivní, představují skupinu s vysokým rizikem časného vzniku infarktu myokardu nebo náhlé smrti.

Ukazatele dlouhodobého rizika

Také při stanovení rizika dlouhodobého vycházíme z anamnestických dat, EKG nálezu a z laboratorních výsledků. Zásadní význam má opět vyšší

věk (nad 75 let), anamnéza předchozího infarktu myokardu nebo těžké anginy pectoris, diabetes mellitus, zvýšení BNP a/nebo NT-proBNP, hs-CRP, echokardiograficky prokázaná dysfunkce levé komory srdeční, při angiografii pak postižení kmene levé tepny nebo postižení 3 tepen. Významným negativním markerem dlouhodobé prognózy po NSTEMI je přítomnost mitrální regurgitace. Vyskytuje se až u asi 40 % nemocných po NSTEMI a její rozvoj je častější u starších a u nemocných se systolickou dysfunkcí levé komory. Vzhledem k tomuto prognostickému významu mitrální regurgitace by měl každý nemocný po NSTEMI podstoupit echokardiografické vyšetření se zhodnocením funkce mitrální chlopně [26]. Dlouhodobé riziko je pak dále zásadně závislé na provedené revaskularizaci, zda byla úplná nebo jen částečná, jaká byla použita technika (běžný metalický stent vs lékový, žilní vs tepenné štěpy apod).

Nemocní s vysokým rizikem: starší nemocní nad 75 let, s diabetes mellitus, s projevy hemodynamické nestability (hypotenze, tachykardie, bradykardie) a s dysfunkcí levé komory srdeční po infarktu myokardu, s pokračujícími projevy ischemie a jejich akcelerací v posledních 48 hod, bolest má trvání 20 min a více. V EKG dynamické změny ST-T při angině pectoris, deprese ST > 0,5 mV, nově vzniklá raménková blokáda, setrvalá komorová tachykardie. V laboratoři pozitivní troponiny (TnT nebo TnI > 0,1 ng/ml), přítomnost významné mitrální regurgitace.

Nemocní se středním rizikem: nemocní nad 70 let, po prodělaném IM, případně předchozí revaskularizace, bolest, která byla delší než 20 min a již ustoupila, případně klidová bolest s úlevou po nitroglycerinu. V EKG inverze T vln, mírně zvýšené troponiny (TnT > 0,01, ale < 0,1 ng/ml).

Nemocní s nízkým rizikem: mladší nemocní, zvláště ženy, s netypickými bolestmi na hrudi, bez rizikových faktorů ICHS, bez změn v EKG, s normální hla-

dinou troponinů a BNP/NT-proBNP, v hemodynamicky stabilním stavu, bez poruch srdečního rytmu, s normálními hodnotami renálních funkcí.

Léčba NSTEMI AKS

Nemocný je uložen na monitorované lůžko, jsou sledovány vitální funkce a EKG pro detekci ischemických změn a poruch srdečního rytmu. Pacientovi je vysvětlena problematika jeho stavu a plánovaný diagnosticko-terapeutický postup, v případě přetrvávání anginní bolesti jsou podána analgetika (nejlépe opiáty). Základem farmakoterapie NSTEMI AKS je ovlivnění ischemie a aktivity destiček – tedy podání léků protideštičkových a antikoagulačních. Iniciální zajištění nemocného s AKS je shrnuto v tab. 6. Zásadní je i včasné rozhodnutí o indikaci koronarografie, na základě jejího výsledku je pak indikována revaskularizační léčba, nejčastěji perkutánní koronární intervence, méně často revaskularizace chirurgická (aortokoronární bypass).

Léčba ischemie

Obecně jsou užívány léky, které snižují srdeční frekvenci, krevní tlak, případně zmenšují kontraktilitu myokardu – vedou tedy ke snížení spotřeby kyslíku v myokardu. Mohou současně navozovat vazodilataci.

Nitráty

Nitroglycerin podáváme ihned sublingválně ve formě tablet nebo spreje (celkem až 4 dávky po 5 min), dále pak intravenózně v infuzi – je indikován u všech nemocných s recidivujícími stenokardiemi, projevy srdečního selhání, při hypertenzní reakci a u nemocných se změnami úseků ST. Dávku titrujeme, nejčastěji se pohybuje mezi 1–10 mg/hod a je velmi individuální. Od počáteční dávky 1–3 mg/hod zvyšujeme o 1 mg/hod každých 3–5 min k dosažení úlevy od bolesti nebo k systolickému tlaku 100 mm Hg (dávku můžeme zvyšovat relativně rychle až do asi 15–20 mg/hod). Při titrování dávky parenterálního nitrátu bereme

Tab. 6. Iniciální zajištění nemocného s AKS.

- kontinuální monitorace EKG a vitálních funkcí
- zavedení i.v. kanyly, podání kyslíku 4–8 l/min
- 12svodové EKG
- vstupní odběr hladin biomarkerů myokardiální nekrózy
- analgesedace (opiáty)
- antiagregace – ASA 500 mg i.v./200–400 mg p.o.
- antikoagulace – heparin 60–70 j/kg (nejčastěji 5 000 j i.v.)/LMWH (enoxaparin 1 mg/kg s.c./i.v., fondaparinux 2,5 mg s.c.)
- antiagregace – klopidogrel 300 nebo 600 mg p.o.
 - zvážit inhibitory IIb/IIIa
- betablokátory – i.v. (metoprolol) dle klinického stavu

v úvahu iniciální i dlouhodobou hodnotu krevního tlaku. Nitráty jsou kontraindikovány při závažné hypotenzii nebo v případě, že pacient užíval sildenafil (hrozí těžká hypotenze).

Beta-blokátory

Podání beta-blokátorů má efekt především jejich působením na beta-1-receptory, což vede ke snížení spotřeby kyslíku v myokardu. Jejich hlavní indikace je u nemocných s tachykardií a s hypertenzí. Akutně je podáváme formou pomalého intravenózního bolusu nebo frakcionovaně, při srdeční frekvenci nad 60/min – např. metoprolol 5 mg i.v. a dále dávku zvyšujeme dle tolerance. Ultrakrátký esmolol, který byl v podobných indikacích velmi užitečným lékem, není bohužel v současnosti na českém trhu dostupný. Kontraindikace betablokátorů představují bradykardie pod 50/min, systolický tlak pod 100 mm Hg, symptomatické srdeční selhání, známky orgánové hypoperfúze, poruchy A-V převodu a těžká chronická obstrukční bronchopulmonální choroba.

Blokátory kalciových kanálů

Inhibitory kalciových kanálů působí vazodilatačně, zpomalují srdeční frekvenci a působí na atrioventrikulární vedení. Látky ze skupiny dihydropyridinů (nifedipin) mají nejsilnější vazodilatační působení na periférii, jsou proto lékem volby u vazospastické AP. Krátce působící dihydropyridiny jsou kontraindikovány, neboť v ob-

servačních studiích bylo prokázáno při jejich použití zvýšení mortality nemocných s ICHS. Obecně látky této skupiny používáme jednak při kontraindikaci aplikace beta-blokátorů, jednak při pokračujících projevech ischemie. Zde je pak vhodná kombinace dlouhodobě působícího dihydropyridinu a beta-blokátoru. Samostatně jsou preparáty volby verapamil nebo diltiazem, které jsou kontraindikovány při projevech srdečního selhání nebo známé těžké dysfunkci levé komory srdeční.

Nová farmaka ovlivňující rozsah ischemie

V léčbě stabilní AP jsou již zařazeny do léčby ivabradin, trimetazidin, ranolazin a nikorandil, tato farmaka však nemají až na ranolazin data ze studií u AKS. Ranolazin byl zkoušen ve studii MERLIN TIMI 36, ale nebyl prokázán jeho příznivý efekt na mortalitní data u nemocných s AKS [27]. Použití uvedených látek u AKS zatím tedy není indikováno.

Shrnutí antiischemické léčby:

- Beta-blokátory jsou indikovány u všech pacientů, kteří nemají kontraindikace, zvláště pak u nemocných s hypertenzí a tachykardií (třída I-B).
- Intravenózní nebo s.l./p.o. nitráty jsou indikovány u všech nemocných s trvajícím anginním symptomatologií, hypertenzní reakcí, známkami srdečního selhání (třída I-C).

- Blokátory kalciových kanálů jsou vhodné u pacientů s některými kontraindikacemi beta-blokátorů nebo pro další symptomatickou úlevu u pacientů, kteří jsou již léčeni nitráty a beta-blokátory a/nebo u pacientů s vazospastickou anginou (I–B).
- Krátkodobě působící nifedipin by u akutních forem ICHS používán být neměl (III–B).

Antitrombotická léčba

Aktivace a následná agregace destiček jsou základní děje ovlivňující rozvoj trombózy na nestabilním plátu u nemocných s NSTEMI AKS. V současné době je základem tzv. duální antiagregační léčba, při které je podávána kombinace inhibitoru cyklooxygenázy – kyseliny acetylsalicylové a inhibitoru aktivační destiček cestou receptoru pro ADP – thienopyridinu, nejčastěji klopidogrelu. Jak bude uvedeno dále, z této skupiny léků je možné použít také tiklopidin.

Kyselina acetylsalicylová (ASA)

Její účinek byl prokázán v řadě studií, metaanalýza pracovní skupiny „Anti-thrombotic Trialists Collaboration“ prokázala snížení komplikací o 46 % [28]. Akutně podáváme kyselinu acetylsalicylovou v dávce 500 mg i.v., případně perorálně 200–400 mg, v zahraničí jsou doporučovány dávky mírně nižší, které prokazují stejnou účinnost a menší výskyt nežádoucích účinků. Vzhledem k dostupnosti preparátů ASA v ČR ponecháváme v českých doporučeních výše uvedené dávkování. Při alergii na kyselinu acetylsalicylovou (nebo při její intoleranci v gastrointestinálním traktu, která je udávána v širokém rozmezí 5–40 % nemocných) podáváme thienopyridiny, které jsou obecně indikovány i v kombinaci s ASA. Okamžitě zahájení antiagregační léčby snižuje riziko uzávěru věnčité tepny a pomáhá ve stabilizaci stavu nemocného.

Thienopyridiny

Inhibují aktivaci destiček cestou ADP receptorů (specificky receptoru P2Y₁₂). Tiklopidin byl u NSTEMI AKS použí-

ván jako první, v jediné studii byl prokázán jeho příznivý účinek na výskyt úmrtí a IM do 6 měsíců po vzniku NSTEMI. Pro výskyt významných nežádoucích účinků (neutropenie a trombocytopenii) byl postupně nahrazen klopidogrelem.

Klopidogrel je v současné době schválen v zahraničí jako antiagregační lék první volby u akutních koronárních syndromů. Tento fakt je opřen především o výsledky studie CURE, v které byl klopidogrel společně s ASA porovnáván se samotnou ASA u více než 12 000 pacientů s NSTEMI AKS [29]. V rameni léčeném klopidogrelem došlo k významnému snížení rizika úmrtí z kardiovaskulárních příčin, snížení rizika nefatálního infarktu a cévní mozkové příhody. Snížení rizika bylo patrné jak u vysoce, tak méně rizikových pacientů a rozdíl v prognóze se objevil již v prvních 24 hod léčby a udržel se i po 12 měsících. Podávání duální antiagregační léčby zvyšuje riziko výskytu krvácivých komplikací, zvláště pak u nemocných, kteří musí při této léčbě podstoupit aortokoronární bypass (samotný fakt užití duální antiagregační léčby ale nelze považovat za kontraindikaci akutního kardiologického výkonu). Nicméně rozdíl ve výskytu život ohrožujícího a fatálního krvácení ve studii CURE významný nebyl. Podáváme nasycovací dávku klopidogrelu 300 mg, častěji 600 mg (ve snaze o co nejrychlejší nástup účinku), dále pak 75 mg/den. Ad hoc podání klopidogrelu vzápětí po implantaci koronárního stentu není podloženo klinickými studiemi, přesto se v praxi takto často postupuje. V České republice je v současné době v indikaci NSTEMI klopidogrel hrazen na dobu 6 měsíců. V případě, že z jakéhokoli důvodu nelze nemocnému klopidogrel podávat, je možné zvážit podání tiklopidinu (jsou nutné pravidelné laboratorní kontroly s ohledem na možné nežádoucí účinky). V současné době je v klinickém testování několik nových thienopyridinů (prasugrel, cangrelor, AZD 6140).

Inhibitory glykoproteinových destičkových receptorů IIb/IIIa

Mechanismem jejich účinku je blokáda aktivace destiček vazbou na receptor pro fibrinogen. V léčbě NSTEMI je užíváno několik přístupů k použití IIb/IIIa inhibitorů [30]. Jednak jako součást konzervativní farmakologické „stabilizace“ stavu s oddáleným invazivním vyšetřením nebo jako „upstream“ nebo „upfront“ podání („předléčení“) před invazivním vyšetřením s následnou nejčastěji katetrizační revaskularizací a nakonec jako „bail-out“ (nouzové) podání na katetrizačním sále při komplikovaném či komplikujícím se katetrizačním výkonu (hrozící/rozvíjející se uzávěr tepny, intrakoronární trombóza, slow- nebo no-reflow fenomén). Vzhledem k tomu, že většina studií, která se věnovala této problematice, byla provedena v době, kdy se ještě nepoužívaly tak často koronární stenty a nebyly používány thienopyridiny, je doporučení pro použití IIb/IIIa poměrně složité. Navíc, tyto léky jsou finančně nákladné. Vcelku ve shodě se současnou klinickou praxí i s dostupnými informacemi z klinických studií lze konstatovat, že čistě konzervativní přístup včetně podání IIb/IIIa není obecně doporučován, stejně tak není doporučováno podání IIb/IIIa pacientům s nízkým rizikem (negativní troponin, bez přítomnosti ischemických změn na EKG). Naopak podání před odesláním pacienta k invazivnímu vyšetření tzv. na cestu („drip and ship“ přístup) a zvláště u rizikových nemocných (zvýšený troponin, diabetik) a to společně s podáním 600 mg klopidogrelu je preferovaná strategie. Pro tyto účely existují důkazy o příznivém vlivu eptifibatidu a tirofibanu (u nás ale není tirofiban rutinně užíván), zvláště pokud bude výkon proveden za déle než 2,5 hod od zahájení podávání s tím, že během výkonu a po něm bude v infuzi pokračováno (až 16 hod po výkonu). Pokud bude výkon proveden do 2,5 hod, lze podání odložit a rozhodnout se až během invazivního vyšetření v katetrizační laboratoři (v této

situaci je vhodným preparátem abcximab, eptifibatid je přijatelný). Recentně byly publikovány výsledky ročního sledování pacientů ve studii ISAR-REACT-2, která randomizovala pacienty s NSTEMI s vysokým rizikem, kteří podstupovali PCI, k podání abcximabu vs placebo po předlčení duální antiagregací s 600 mg klopidogrelu nejméně 2 hod před provedením PCI. I po 1 roce sledování byl patrný příznivý vliv podaného abcximabu s 25% snížením rizika úmrtí a infarktu [31]. Zavaděč lze po výkonu extrahovat i při kapajícím IIb/IIIa, nebo nejlépe tříšlo ošetřit některým z uzavíracích zařízení. V případě nutnosti urgentního aortokoronárního bypassu infuzi IIb/IIIa přerušujeme a s ohledem na poločas použitého preparátu peroperačně podáme destičkový koncentrát. Jako doplňkovou antikoagulační léčbu lze použít redukovanou dávku heparinu nebo LMWH. Podle recentní studie OASIS-5 přináší kombinace IIb/IIIa s fondaparinuxem nižší riziko krvácení než s enoxaparinem [33].

Shrnutí antitrombotické léčby:

- ASA je indikována u všech nemocných s AKS co nejdříve po stanovení diagnózy v dávce nejčastěji 500 mg i.v. (alternativně 200–400 mg p.o., dle zahraničních zdrojů 160–325 mg p.o.), udržovací dávka je 100 mg/den (I–A). U pacientů s kontraindikacemi pro ASA by měl být použit klopidogrel.
- Všem pacientům s AKS by měla být podána nasycovací dávka klopidogrelu 300 mg p.o. (v případě plánované časné invazivní procedury 600 mg p.o.) a pokračováno udržovací dávkou 75 mg/den po dobu nejlépe 12 měsíců (I–A).
- U pacientů léčených klopidogrelem, u kterých je nutná chirurgická revaskularizace, by měl být klopidogrel vysazen, a pokud je to z klinického hlediska možné, chirurgický výkon odložen o 5 dní. Do chirurgického výkonu ale zůstává pacient

antikoagulován, nejčastěji LMWH nebo nefrakcionovaným heparinem.

- U pacientů se středním a vysokým rizikem je vhodné v iniciální fázi AKS použít inhibitory IIb/IIIa (eptifibatid) společně s antiagregací. Pokud se takováto léčba zahájí, pak by měla zůstat i během PCI. U pacientů s vysokým rizikem, kteří nejsou předlčení IIb/IIIa inhibitory a jsou indikováni k PCI, je vhodnější použít abcximabu (I–A), použití eptifibatidu je přijatelné (IIa–B).
- V případě použití IIb/IIIa inhibitorů je nutná kombinace s redukovanou dávkou antikoagulancia (I–A).

Antikoagulační léčba

Antikoagulační léčba je spolu s podáváním antiagregancí základem léčby NSTEMI AKS. Inhibice tvorby trombinu a ovlivnění působení trombinu, který je již v krvi přítomen, snižuje riziko vzniku komplikací, které mohou při vzniku a zvětšování trombu představovat závažné zhoršení průběhu onemocnění. V současné době je v léčbě NSTEMI používáno několik látek s antikoagulačním působením: nefrakcionovaný heparin, nízkomolekulární hepariny, inhibitor faktoru Xa – fondaparinux, přímé inhibitory trombinu a perorální antagonisté vitamínu K.

Nefrakcionovaný heparin

Nefrakcionovaný heparin je heterogenní směs polysacharidů, jeho působení je přesně známé, víme, že pro inhibici trombinu vyžaduje vazbu na antitrombin i trombin, inhibuje částečně i faktor Xa. Aplikace je intravenózní, první dávka je nejčastěji bolus 60–70 j/kg hmotnosti (v případě podání těsně před PCI 100 j/kg, při současném podání IIb/IIIa inhibitorů 50–60 j/kg), současně zahájení infuze 12–15 j/kg hmotnosti/hod, maximálně 1 000 j/hod, dávka za 24 hod dosahuje 20 000–40 000 j. Hladinu APTT (aktivovaného protrombinového času) bychom měli optimálně udržovat mezi 50–75 s, tedy 1,5–2,0krát delší než

u kontrol, stanovení APTT je vhodné po 6 hod [32]. Antikoagulační účinek heparinu rychle odeznívá po vysazení infuze, převedení na jiný typ antikoagulace je velmi důležité, protože existuje jisté riziko reaktivace koagulačního procesu. Dalším rizikem podávání heparinu jsou krvácivé komplikace a heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT). V případě rozvoje HIT je nutné okamžité vysazení heparinu, a to včetně vyloučení heparinu např. z proplachů cévních vstupů a převedení na jiné antikoagulans, které riziko HIT nemá (viz dále).

Nízkomolekulární hepariny

Tato skupina látek má řadu výhod při srovnání s nefrakcionovaným heparinem, antitrombin váží přes pentasacharidovou sekvenci ve své molekule. Mají vyšší aktivitu v inhibici faktoru Xa a menší aktivitu proti trombinu (čím větší molekula, tím větší aktivita vůči trombinu). Hlavními výhodami nízkomolekulárních heparinů (LMWH) je jejich téměř úplná absorpce po subkutánním podání, menší vazba na proteiny plazmy, menší aktivace destiček, nižší riziko vzniku trombocytopenie a absence nutnosti kontrolovat aPTT [32]. Dávka LMWH je odvozena od tělesné hmotnosti, u nemocných s NSTEMI je podáváme po 12 hod, aby bylo působení proti faktoru Xa stabilní. V našich podmínkách máme v současnosti nejčastěji 3 možnosti výběru:

- enoxaparin 1 mg/kg hmotnosti s.c. 2krát denně (pro jeho použití v indikaci AKS svědčí robustní data z klinických studií)
- dalteparin 120 j/kg hmotnosti s.c. 2krát denně
- nadroparin 0,1 ml/10 kg hmotnosti s.c. 2krát denně

U pacientů se sníženou funkcí ledvin s glomerulární filtrací (GF) 30 až 60 ml/min je vhodné kontrolovat účinnost laboratorně stanovením hodnoty anti-Xa, cílové hodnoty jsou 0,6 až 1,0 IU/ml, při hodnotách nad

1,6 IU/ml stoupá riziko krvácení. V případě závažné renální insuficience s GF pod 30 ml/min je nezbytná redukce dávky a pečlivé sledování anti-Xa. Doporučená délka podávání je 3–7 dnů, nicméně platí, že uvedené dávkování odpovídá „plné“ antikoagulaci, a to je indikováno do provedení revaskularizačního výkonu, nejčastěji v podobě PCI s implantací stentu, poté již podáváme do vertikalizace nemocného jen „preventivní“ dávku, která je asi poloviční. Riziko krvácivých komplikací a vzniku trombocytopenie je menší než u standardního heparinu, „rebound“ fenomén u nich dosud nebyl popsán. Pravidelná kontrola adekvátnosti dávkování stanovením hladin faktoru anti-Xa není rutinně nezbytná, nicméně za vhodné považujeme monitorovat pravidelně účinnost u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení (vyloučení předávkování), což jsou především starší nemocní, ženy, osoby s malým tělesným povrchem, pacienti s jinou poruchou koagulace a již zmínění nemocní s renální insuficiencí. Obdobně je vhodné monitorovat hladiny faktoru anti-Xa u nemocných s vysokým rizikem trombotických komplikací (např. u pacientů s rozsáhlou intrakoronární trombózou, s anamnézou tromboembolické nemoci či s prokázaným defektem v koagulačním systému), a to pro vyloučení poddávkování LMWH. Stanovení anti-Xa je v současné době v řadě hematologických laboratoří snadno dostupnou statimovou metodou. Subkutánní aplikace jakýchkoli léků je nevhodná u hemodynamicky nestabilních nemocných.

Fondaparinux

Fondaparinux je selektivní inhibitor faktoru Xa, po subkutánním podání má 100% biologickou dostupnost a díky poločasů 17 hod může být dávkován 1krát denně. Podobně jako uvedené LMWH je eliminován ledvinami, a je tedy kontraindikován při těžké renální insuficienci. Po podání fondaparinuxu dosud nebyl popsán

výskyt HIT a monitorace počtu destiček tak není nutná. Fondaparinux neovlivňuje koagulační časy a je doporučována fixní dávka 2,5 mg s.c. 1krát denně bez nutnosti monitorace aktivity anti-Xa i bez úpravy dávky dle hmotnosti. Dlouhý biologický poločas fondaparinuxu, který je výhodou v léčbě nemocných s AKS, je ovšem třeba brát v úvahu v případě nutnosti urgentního chirurgického výkonu, protože fondaparinux nemá antidotum. Použití, účinnost a bezpečnost fondaparinuxu u nemocných s AKS hodnotila rozsáhlá (přes 20 000 pacientů) studie OASIS-5 [33]. Fondaparinux v dávce 2,5 mg 1krát denně byl porovnáván s enoxaparinem v dávce 1 mg/kg 2krát denně. Přestože primárního kombinovaného cíle (úmrť, IM, refrakterní ischemie) bylo v obou ramenech dosaženo v obdobném procentu případů, léčba fondaparinuxem byla bezpečnější se statisticky významně sníženým (polovičním) výskytem závažného krvácení, a to včetně periprocedurálního krvácení ze vpichu při katetrizaci. Tato studie zároveň potvrdila, že závažné krvácení může být významnou příčinou mortality u pacientů s AKS. Během PCI byl ve studii OASIS zachycen v kateétrách výskyt trombů u obou testovaných látek, více u fondaparinuxu. Podání jen samotného fondaparinuxu během PCI tak doporučováno není, je doporučena kombinace s nefrakcionovaným heparinem. Na základě výsledků studie OASIS-5 lze fondaparinux v dávce 2,5 mg denně po dobu 5 dní nebo do propuštění považovat u AKS za vhodnou a pravděpodobně bezpečnější alternativu dosud používaných antikoagulačních léků.

Přímé inhibitory trombinu

Tyto látky se přímo váží na trombin, a tak inhibují trombinem indukovanou přeměnu fibrinogenu na fibrin. V zahraničí je dostupných několik preparátů tohoto typu, jejich účinek lze kontrolovat vyšetřením APTT nebo ACT. V některých studiích jejich podání u AKS snižovalo výskyt kardiál-

ních komplikací na úkor zvýšení výskytu krvácení, v jiných studiích (např. s bivalirudinem u PCI) došlo ke snížení jak kardiálních, tak krvácivých komplikací oproti použití standardního heparinu. Bivalirudin tak v současné době může být použit jako alternativa heparinu při jak urgentní, tak elektivní PCI [34]. Velmi vhodnou indikací pro podání přímých inhibitorů trombinu je výskyt HIT, a to i např. u kriticky nemocných s nutností antikoagulační léčby. V České republice je dostupný preparát lepirudin (Refludan), ale jeho rutinní klinické využití není příliš časté.

Inhibitory vitamínu K

V akutní fázi AKS není podání samotných inhibitorů vitamínu K (v našich podmínkách nejčastěji warfarinu) vhodné, protože nástup účinku trvá několik dní. V současné době, kdy je u pacientů s AKS používána nejčastěji kombinace kyseliny acetylsalicylové s klopido-grelem, případně další intravenózní antiagregační léky typu inhibitorů IIb/IIIa společně s antikoagulancii (heparin, LMWH, fondaparinux) je indikováno podání antagonistů vitamínu K v subakutní fázi AKS jen v případě přítomnosti ještě jiné indikace antikoagulace, např. st.p. náhradě chlopně mechanickou protézou, riziková permanentní fibrilace síní, st.p. plicní embolie a podobně. Rozhodnutí o podání trojkombinace ASA, klopido-grel, antagonisty vitamínu K není často jednoduché a předpokládaný benefit musí vyvážit zvýšené riziko krvácivých komplikací [35]. Postupujeme většinou tak, že u pacientů s nízkým rizikem tromboembolizmu ponecháme např. měsíc po AKS (rozuměj po PCI s implantací metalického koronárního stentu) jen ASA s klopido-grelem a poté tuto kombinaci změníme na ASA s inhibitorem vitamínu K (např. při paroxysmální fibrilaci síní, která dosud nebyla komplikována embolizační příhodou). U vysoce rizikových nemocných, např. po cévní mozkové příhodě v souvislosti s předpokláda-

nou embolizací u permanentní fibrilace síní, nebo u pacientů po náhradě chlopně mechanickou protézou, podáváme trojkombinaci minimálně měsíc, a to za velmi pečlivého klinického i laboratorního monitorování. Implantace lékového stentu situaci komplikuje a vyžaduje dlouhodobější podávání této rizikové trojkombinace a individuální přístup (zvláště pak u starších nemocných). Uvedená doporučení o strategii podávání antagonistů vitamínu K po AKS vychází z klinické zkušenosti a dosud nebyla potvrzena v klinických studiích. V případě akutního ošetření nemocných, kteří dlouhodobě užívají antagonisty vitamínu K, je nutné co nejdříve zjistit aktuální hodnotu INR, do té doby je vhodné být s podáním dalších antikoagulancií i s indikací invazivního výkonu uvážlivý. Nicméně v případě ischemie nereagující na konzervativní léčbu indikujeme invazivní vyšetření s případnou PCI i za situace aktivní antikoagulace antagonisty vitamínu K, podáváme ASA i klopidogrel, případně i další antikoagulaci. Zavaděč pak odstraňujeme po bezpečném poklesu INR, nebo nejlépe místo vpichu ošetříme uzavíracím zařízením. Při podávání trojkombinace ASA, klopidogrel, antagonisty vitamínu K (a často i jen při dvojkombinaci ASA a klopidogrel) je obvyklé preventivní užívání inhibitorů protonové pumpy, přestože pro tuto praxi nemáme jednoznačné literární důkazy. Tento postup teprve bude testován v randomizované klinické studii.

Shrnutí pro léčbu antikoagulancii:

- Antikoagulace (společně s antiagregací) je indikována u všech nemocných s AKS (I–A).
- Typ podané látky by měl být zvolen s ohledem na plánovanou léčebnou strategii (urgentní vs odložené invazivní vyšetření vs medikamentózní stabilizace) a riziku krvácivých komplikací u každého nemocného.
- U pacientů s vysokým rizikem plánovaných k urgentnímu invazivnímu vyšetření a revaskularizaci by měla

být co nejdříve zahájena léčba i.v. heparinem, nebo enoxaparinem nebo bivalirudinem.

- U méně urgentních stavů se zdá být vzhledem k poměru účinnosti a bezpečnosti nevhodnější použití fondaparinuxu, enoxaparin je nadále vhodný u pacientů s nízkým rizikem krvácivých komplikací. Při PCI u nemocného léčeného fondaparinuxem je nutná kombinace s nefrakcionovaným heparinem.
- Pro jiné LMWH než enoxaparin nejsou u AKS dostupné údaje z klinických studií a v těchto situacích by neměly být na rozdíl od fondaparinuxu použity.
- Antikoagulace může být do 24 hod po úspěšné perkutánní revaskularizaci ukončena, resp. bývá ponechávána preventivní dávka do plné mobilizace/vertikalizace nemocného. V případě neúspěšné revaskularizace nebo při konzervativním postupu je s antikoagulací pokračováno do dimise.

Komplikace antiagregační a antikoagulační léčby

Účinná moderní farmakoterapie, stejně jako moderní invazivní metody, přináší riziko závažných, především krvácivých komplikací [36]. Tyto komplikace pak mají nezanedbatelný vliv na prognózu nemocných a jejich výskyt může významně zvýšit riziko úmrtí, infarktu, mozkové příhody nebo orgánového poškození. Rizikové faktory krvácení (tab. 7) se do značné míry kryjí s obecným rizikovým profilem nemocného s AKS, a tak je prognóza rizikového pacienta ovlivněna nejen samotným AKS, ale i rizikem komplikací.

U rizikových pacientů je nutno indikovat kombinovanou antiagregační a antikoagulační léčbu uvážlivě, ponechávat tuto léčbu jen po nezbytně nutnou dobu a její účinek kontrolovat vyšetřením koagulačních parametrů (APTT, ACT, anti-Xa). V případě výskytu krvácivé komplikace je nutné hodnotit riziko krvácení ve srovnání s rizikem vysazení antikoagulancií a anti-

Tab. 7. Rizikové faktory výskytu krvácivých komplikací u pacientů s NSTEMI AKS.

- věk
- ženské pohlaví
- chronická renální insuficience
- anamnéza krvácení
- hypotenze
- použití LMWH a inhibitorů IIb/IIIa
- nutnost katecholaminové podpory
- anémie
- pravostranná katetrizace či jiné invazivní procedury

agregancií. Malá krvácení (např. ze vpichu po invazivní proceduře) se snažíme vyřešit lokálními opatřeními bez nebo jen s částečným vysazením antikoagulace a antiagregace. Naopak velká, život ohrožující krvácení (do mozku, do GIT, do retroperitonea) řešíme okamžitým ukončením antiagregační a antikoagulační léčby, nebo dokonce podáním antidot a krevních derivátů (mrazená plazma, destičkové koncentráty, výjimečně rekombinantní faktor VIIa).

Podávání statinů

U nemocných s akutním koronárním syndromem je podávání statinů doporučováno již v časně fázi a bez ohledu na aktuální hladinu cholesterolu [37]. Cílové hladiny LDL-cholesterolu by měly podle recentních doporučení České internistické společnosti pro kardiovaskulární prevenci u pacientů po akutním koronárním syndromu dosahovat 2,0 mmol/l, nebo dokonce méně.

Revaskularizační léčba

Revaskularizace je indikována již v časně fázi NSTEMI, měla by ovlivnit ischemii, zabránit rozvoji STEMI a úmrtí nemocných [38]. Koronární intervence (PCI) je při vhodném nálezu na věnčitých tepnách prováděna ihned v návaznosti na diagnostickou koronarografii. Méně často je indikován aortokoronární bypass, je to především u nemocných se stenózou kmene

levé věnčité tepny a při komplexním postižení 2 a 3 věnčitých tepen. U nemocných s NSTEMI AKS je již v časně fázi onemocnění nutné rozhodnout, zda bude uplatněna časně invazivní strategie léčby nebo odložená invazivní strategie. Další možností volby je postup konzervativní, při kterém je případná revaskularizace indikována až později podle klinického stavu a výsledku zátěžového testu.

Rozhodnutí o postupu léčby (invazivní vs konzervativní postup)

- **na pracovišti bez katetizační laboratoře:** hlavním cílem první fáze léčby nemocných s NSTEMI je stabilizace stavu farmakoterapií. Přesun do kardiocentra by se měl uskutečnit nejpozději do 72 hod od počátku potíží, je však nutné postupovat individuálně. Je nutné sledovat vývoj EKG nálezu, dynamiku laboratorních markerů, troponinů T nebo I, případně také CK-MB. Přetrvávající bolest, pozitivita EKG (deprese ST úseků) a pozitivita markerů jsou stavy, ke kterým je nutné přistupovat stejně jako u nemocných s akutním IM s elevací ST. U nich je indikován urgentní transport nemocného do PCI centra. Stanovení CRP má význam pro hodnocení dlouhodobé prognózy.

Při opakovaném negativním nálezu EKG i laboratorních markerů je indikováno provedení časného zátěžového EKG testu. Při negativním výsledku zátěžového testu je možná dimise, při pozitivním výsledku testu je indikováno invazivní vyšetření.

- **na pracovišti s katetizační laboratoří:** o časném invazivním postupu opět rozhoduje vývoj EKG, pozitivní biochemické markery a současné vyšší riziko nemocného: starší věk, přítomnost diabetes mellitus, poruchy rytmu, projevy srdečního selhání. Koronarografie provedená v prvních 24 hodinách upřesňuje určení rizika nemocného a indikaci časné revaskularizace podle angiografického nálezu: intervence metodou PCI nebo kardiologické

výkon [39]. Pokud jsou nálezy EKG a laboratorních vyšetření opakovaně normální, je indikováno zátěžového EKG. Při negativní výsledku zátěžového testu je možná dimise, při pozitivním výsledku testu je indikováno invazivní vyšetření. Přes toto známé doporučení je ale na většině pracovišť s katetizační laboratoří prováděno koronarografické vyšetření často i pacientům s nízkým rizikem. Čistě konzervativní postup u pacientů s prokázaným NSTEMI je indikován u nemocných s již známým neřešitelným nálezem na věnčitých tepnách, u těžce polymorbidních a u pacientů ve velmi pokročilém věku.

Perkutánní koronární intervence

V současné době je používána u více jak 80 % nemocných s NSTEMI AKS [41]. Přístup je nejčastěji přes femorální tepnu, s výhodou např. u hemodynamicky nestabilních nemocných, kdy může být následně využito k zavedení intraaortální balonkové kontrastace. Přístup cestou tepny radiální je méně častý, záleží na preferenci a zkušenostech operátora. Optimální je kompletní koronární revaskularizace, při postižení více tepen je možné zvážit časný výkon zaměřený na ošetření tepny, která je vlastní příčinou AKS. Další léze je pak možné indikovat k ošetření při druhém, odloženém výkonu. Ve většině případů je výkon ukončen implantací koronárního stentu, buď po předchozí balonkové dilataci, nebo metodou přímého stentingu. Implantace stentu příznivě ovlivňuje riziko časně okluze tepny a později výskyt restenózy. Vlastní implantace stentu by měla probíhat za plné antikoagulační léčby a po předléčení klopidogrelem. Stenty uvolňující léky (drug eluting stents – DES) jsou u AKS používány také, a přestože riziko případné subakutní trombozy ve stentu je u pacientů s AKS obecně vyšší než u stabilních pacientů, nezdá se, že by použití DES toto riziko ještě zvyšovalo [40]. Po jejich implantaci je doporučeno podá-

vání duální antiagregační léčby po dobu 1 roku. Použití metalických standardních stentů je naopak vhodné za některých specifických okolností – např. v situaci, v níž nemocný s AKS již ví, že v následujících 12 měsících musí podstoupit chirurgický výkon. Vysazení antiagregační léčby je u standardních stentů provázeno menším rizikem subakutní a pozdní trombozy ve stentu. Podrobnější informace o technice provedení koronární intervence jsou uvedeny v Doporučených postupech koronárních intervencí.

Aortokoronární bypass (AKB)

Chirurgický postup je u nemocných bezprostředně po AKS používán málo, indikace je přibližně u 10 % nemocných [41]. Antiagregační a antikoagulační léčba, která je používána u všech nemocných s AKS, může být relativní kontraindikací kardiologického výkonu. Individuálně je nutné hodnotit riziko krvácení a nutnost transfuze krevních destiček [42]. U nemocných s postižením většího počtu tepen je optimální revaskularizace všech významných stenóz s podmínkou, že u nemocných s pokračující ischemií se pro zkrácení ischemického času nejprve revaskularizuje infarktová tepna. U řady zvláště starších a polymorbidních nemocných lze zvolit i hybridní typ ošetření, tj. kombinaci PCI a chirurgického přístupu.

Shrnutí revaskularizační léčby:

- Okamžitá revaskularizace je indikována u nemocných s vysokým rizikem, s přetrvávající anginou pectoris provázenou dynamickými změnami ST úseků, hemodynamickou nestabilitou, srdečním selháním a život ohrožujícími poruchami srdečního rytmu (I-C).
- Časná revaskularizace (do 72 hod od vzniku potíží) je indikována u nemocných se středním rizikem, které se daří stabilizovat farmakoterapií (I-A).
- Vlastní výběr techniky revaskularizace (PCI vs AKB) je určen přede-

vším na základě vhodnosti koronarografického nálezu k příslušnému ošetření, s ohledem na aktuální klinický stav a komorbiditu nemocného.

- S ohledem na riziko subakutní a pozdní trombózy je nutné pečlivě vážit použití metalických vs lékových stentů – compliance pacienta, plánované vysazení duální antiagregace apod (I–C).
- Rutinní invazivní vyšetření pacientů s nízkým rizikem není doporučováno – až po případném neinvazivním průkazu koronární ischemie (III–C).

Dlouhodobá léčba

Základem všech opatření sekundární prevence po proběhlém AKS je uplatnění zásad životosprávy, doplněné medikamentózní léčbou [43]. Celou problematikou dlouhodobé léčby nemocných po jakékoliv formě AKS se podrobně zabývají jiné Doporučené postupy, zde tedy uvádíme pouze velmi stručný souhrn opatření, která je nutno u těchto nemocných uplatňovat.

Životospráva – obecná opatření

Positivní změny v životosprávě představují především ukončení kouření, dietní opatření a pravidelná fyzická aktivita. Přestat kouřit se daří přibližně 20 % nemocných, je vhodné využívat poradenství a především nová farmaka, z nichž nejlepší výsledky jsou dosahovány s vareniklinem [44]. V dietě je na prvním místě omezení soli, snížení příjmu nasycených mastných kyselin, zvýšení spotřeby ovoce a zeleniny. Doporučována je fyzická zátěž 30 min denně, 5 dnů v týdnu. Všechna opatření by měla vést ke snížení tělesné hmotnosti, BMI by měl být pod 25 kg/m².

Hypertenze

Cílové hodnoty krevního tlaku jsou pod 140/90 mm Hg u nemocných bez diabetes mellitus, pod 130/80 mm Hg u diabetiků. V ovlivnění uplatňujeme životosprávu, redukci hmotnosti a farmakoterapii.

Diabetes mellitus

Každý nemocný s AKS musí mít vyšetřenou hodnotu glukózy nalačno, glukózovou toleranci, u nemocných s diabetes mellitus je cílem udržení hodnoty HbA_{1c} ≤ 4 %. V léčbě je nutné uplatňovat dietní režim, redukci hmotnosti a farmakoterapii.

Lipidy

Ovlivnění hodnot lipidů patří k zásadním léčebným opatřením u všech nemocných s AKS, bez závislosti na hodnotách cholesterolu. Cílem jsou hodnoty LDL-cholesterolu pod 2,0 mmol/l, hodnoty HDL-cholesterolu by měly být vyšší než 1,0 mmol/l, významné je také dosažení normální hodnoty triglyceridů. V léčbě jsou užívány statiny, které nasazujeme již 1. den od počátku AKS. Pokud se nedaří dosáhnout cílových hodnot, je možné použití jejich kombinace s ezetimibem, případně s pryskyřicemi. Podrobnosti léčby, ovlivňující hodnoty lipidů, jsou uvedeny v samostatných doporučených postupech České kardiologické společnosti.

Ostatní farmakoterapie

Také v dlouhodobé léčbě se uplatňují beta-blokátory, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, blokátory receptorů pro angiotenzin-II, případně antagonisté aldosteronu, antikoagulační a látky antiagregační. Podrobnosti pro jejich podávání jsou uvedeny v samostatných doporučených postupech České kardiologické společnosti.

Rehabilitace

Každý nemocný po AKS by měl podstoupit vyšetření zátěžovým testem v období 1–2 měsíců po propuštění z hospitalizace. Návrat k přibližně polovině před AKS obvyklé fyzické aktivity je možný již během 1. měsíce po propuštění. Při určení rozsahu zátěže je podstatný stav funkce levé komory srdeční, přítomnost ischemických změn nebo arytmií při zátěžovém testu. Pacient s dobře zachovanou funkcí levé komory, dobrou tolerancí zátěže, bez

reziduální ischemie nebo indukovaných poruch srdečního rytmu při zátěžovém testu, se může vrátit do zaměstnání a k přiměřené fyzické aktivitě. Nicméně, návrat do zaměstnání je do značné míry závislý na činnosti, kterou pacient v zaměstnání provádí, těžká fyzická práce je po AKS nevhodná, naopak práce kancelářského typu je bez omezení. Pacienti se snížením systolické funkce LK pod 40 % nebo se zátěžově vyvolatelnou ischemií by se měli vyvarovat fyzické práce, kancelářská práce je možná. Významný je také rozhovor týkající se sexuální aktivity po AKS.

Doporučení pro období rehabilitace:

- během 1–2 měsíců po AKS indikováno provedení zátěžového testu
- fyzická zátěž 30 min denně, alespoň 5 dnů v týdnu
- intenzitu zátěže nutno přizpůsobovat věku a celkovému stavu nemocného

Stručný souhrn doporučeného postupu

Každý nemocný s akutním koronárním syndromem bez elevací ST úseků je ohrožen závažnými komplikacemi – rozvojem infarktu myokardu s elevacemi ST úseků, maligními arytmiemi a úmrtím. Diagnostický a léčebný postup musí být proto přesný, popsané postupy jsou obecné a pro každého nemocného musí lékař zvážit individuální odlišnosti, dané věkem, pohlavím, přítomností dalších onemocnění a klinickým stavem jak při přijetí, tak v průběhu léčby.

První setkání s nemocným

Dominujícím symptomem bude většinou bolest na hrudníku, pracovní diagnózu stanovíme po vyslechnutí základních atributů bolesti (okolnosti vzniku, charakter, lokalizace, propagace, šíření, trvání, reakce na nitroglycerin). Zjistíme pravděpodobnost ischemického původu potíží (anamnéza prodělaného IM, revaskularizace, rizikové faktory aterosklerózy), hodnotíme nález EKG. Během 10 min je možné zařazení nemocného do skupiny

infarktu s elevacemi ST úseků, infarktu bez elevací ST úseků nebo do skupiny, kde je AKS málo pravděpodobný. Odběr krve na stanovení markerů patří do uvedeného období prvních 10 min po přijetí.

Nemocný ve skupině infarktu myokardu bez elevací ST úseků (NSTEMI)

Nemocný je uložen na monitorované lůžko, ihned zahajujeme následující léčbu: kyslík 4–8/min, k dosažení saturace nad 90 %, sublingválně nebo intravenózně nitrát (pokud není systolický TK pod 90 mm Hg), dále kyselina acetylsalicylová 500 mg i.v., klopidogrel 300/600 mg nasycovací dávka, antikoagulační léčba (enoxaparin 1 mg/kg, s.c. 2krát denně, ev. standardní heparin 60–70 j/kg i.v. bolus, následovaný infuzí 12–15 j/kg/hod, maximálně 1 000 j/hod, ev. fondaparinux 2,5 mg/den s.c.), morfin podle potřeby, beta-blokátor při tachykardii nebo hypertenzi.

Z vyšetření dále provádíme: tropoiny při přijetí a za 6–12 hod, echokardiografii při přijetí, odhad časného a pozdního rizika, zhodnocení rizika krvácení. Vyhodnocujeme hlavní diferenciální diagnózy.

Určení času invazivní strategie

Z klinického nálezu, z reakce na léčbu a z výsledků časných vyšetření určíme čas zařazení invazivního vyšetření následovaného revaskularizací, perkutánní nebo chirurgickou. Urgentní koronarografie je indikována vždy při opakování anginy pectoris, dynamických změnách EKG (např. deprese ST 2 mm a více), při arytmiích a projevech srdečního selhání. Pokud je nemocný po nastavení farmakoterapie stabilizován, neopakuje se bolest, EKG je stacionární, nejsou projevy elektrické a hemodynamické nestability a nedochází k nepřiměřené elevaci troponinů po 6–12 hod, je možné iniciálně postupovat konzervativně.

Literatura

1. Thygesen K, Alpert JS, White HD et al. Universal definition of myocardial infarction. Expert consensus document. *Eur Heart J* 2007; 28: 2525–2538.
2. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology, Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598–1660.
3. Anderson JL, Adams CD, Antman EM et al. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction); American College of Emergency Physicians; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; Society for Academic Emergency Medicine. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: e1–e157.
4. Hamm C, Heeschen C, Falk E et al. Acute coronary syndromes: pathophysiology, diagnosis and risk stratification. In: Camm AJ, Luescher TF, Serruys PW (ed). *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. Oxford: Blackwell Publishing 2006: 333–366.
5. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420: 868–874.
6. Ardissino D, Merlini PA, Ariens R et al. Tissue-factor antigen and activity in human coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1997; 349: 769–771.
7. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with „normal“ coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005; 293: 477–484.
8. Tofler GH, Muller JE. Triggering of acute cardiovascular disease and potential preventive strategies. *Circulation* 2006; 114: 1863–1872.
9. Widimský P, Želízko M, Jánký P et al (on behalf of the CZECH investigators). The incidence, treatment strategies and outcomes of acute coronary syndromes in the „reperfusion network“ of different hospital types in the Czech republic: results of the Czech evaluation of acute coronary syndromes in hospitalized patients (CZECH) registry. *Int J Cardiol* 2007; 119: 212–219.
10. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J* 2005; 26: 18–26.
11. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC et al. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram > 10 min after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol* 2006; 97: 437–442.
12. Kaul P, Fu Y, Chang WC et al. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. PARAGON-A and GUSTO IIb Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 64–71.
13. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335: 1342–1349.
14. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1139–1147.
15. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 437–445.
16. Masoudi FA, Plomondon ME, Magid DJ et al. Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2004; 147: 623–629.

17. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW et al. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2003; 348: 1104–1111.
18. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J et al. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina Refractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1535–1542.
19. Chaitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force of Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 2003; 108: 1146–1162.
20. Veselka J. Hledá se kardiolog. *Zn.: Znalost CT a MR srdce nutná! Cor Vasa* 2007; 49: 346–347.
21. Luchi RJ, Scott SM, Deupree RH. Comparison of medical and surgical treatment for unstable angina pectoris. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1987; 316: 977–984.
22. Fedullo PF, Tapon VF. Clinical practise. The evaluation of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 1247–1256.
23. Hasdai D, Lev EI, Behar S et al. Acute coronary syndromes in patients with pre-existing moderate to severe valvular disease of the heart: lessons from the Euro-Heart Survey of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2003; 24: 623–629.
24. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006; 333: 1091.
25. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284: 835–842.
26. Perez de Isla L, Zamorano J, Quezada M et al. Prognostic significance of functional mitral regurgitation after a first non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2006; 27: 2655–2660.
27. Morrow DA, Scirica BM, Karwowska-Prokopczuk E et al. MERLIN-TIMI 36 Trial Investigators. Effects of ranolazine of recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA* 2007; 297: 1775–1783.
28. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
29. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494–502.
30. Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M et al. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 5135–5485.
31. Ndrepepa G, Kastrati A, Mehilli J et al. One-year clinical outcomes with abciximab vs. placebo in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after pre-treatment with clopidogrel: results of the ISAR-REACT 2 randomized trial. *Eur Heart J* 2008; 29: 455–461.
32. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 1885–2035.
33. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S et al. Efficacy and safety of fondaparinux compared to enoxaparin in 20,078 patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation. The OASIS (Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes)-5 Investigators. *N Engl J Med* 2006; 354: 1464–1476.
34. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 355: 2203–2216.
35. Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GG et al. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25 307 patients. *Eur Heart J* 2006; 27: 519–526.
36. Fox KA, Mehta SR, Peters R et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004; 110: 1202–1208.
37. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
38. Bavy AA, Kumbhani DJ, Rassi AN et al. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1319–1325.
39. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA et al. Routine vs. selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005; 293: 2908–2917.
40. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E et al. Incidence, predictors and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293: 2126–2130.
41. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH et al. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2005; 353: 1095–1104.
42. Solodky A, Behar S, Boyko V et al. The outcome of coronary artery bypass grafting surgery among patients hospitalized with acute coronary syndrome: the Euro Heart Survey of acute coronary syndrome experience. *Cardiology* 2005; 103: 44–47.
43. Smith SC Jr, Blair SN, Bonow RO et al. AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1581–1583.
44. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006; 113: 2363–2372.

MUDr. Jan Bělohávek

www.vfn.cz

e-mail: jan.belohlavek@vfn.cz

Doručeno do redakce: 10. 3. 2008

Doporučení diagnostiky, léčby a prevence plicní embolie – verze 2007

J. Widimský¹, J. Malý², P. Eliáš³, O. Lang⁴, P. Franc⁵, K. Roztočil⁶

¹ *Klinika kardiologie IKEM Praha, přednosta prof. MUDr. Josef Kautzner, CSc., FESC*

² *II. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.*

³ *Radiologická klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Pavel Eliáš, CSc.*

⁴ *Klinika nukleární medicíny 3. lékařské fakulty UK a FN Královské Vinohrady Praha, přednosta prim. MUDr. Otto Lang*

⁵ *Interní oddělení Nemocnice Chrudim, přednosta prim. MUDr. Pavel Franc*

⁶ *Oddělení transplantací chirurgie IKEM Praha, přednosta prof. MUDr. Miloš Adamec, CSc.*

Souhrn: Akutní plicní embolie se rozpoznává mnohdy obtížně, avšak neléčená akutní plicní embolie vykazuje významnou mortalitu, zatím co rozpoznaná a léčená plicní embolie má mortalitu 3násobně nižší. Důležité je podezření na plicní embolii. Myslíme na ni při přítomnosti některého z klinických rizikových faktorů žilní tromboembolie. Rozoznáváme podle guidelines British Thoracic Society 2003 větší rizikové faktory (relativní riziko 5–20) a menší rizikové faktory (relativní riziko 2–4).

Při trombofilním stavu je rovnováha hemostatických mechanismů díky vrozeným či získaným faktorům vychýlena směrem k trombóze a jedinci mají sklon k žilní tromboembolii. Myslíme na ni:

a) u žilní tromboembolie (ŽTE) u nemocných ≤ 45 let věku, b) u recidivujících žilních trombóz, c) u trombóz v neobvyklé lokalizaci, d) při pozitivní rodinné anamnéze žilní trombózy, e) u idiopatické plicní embolie, f) u žen s anamnézou ŽTE v graviditě plánující další graviditu

Vyšetřujeme trombofilní markery: APC-R (mutace faktoru V Leiden), antitrombin, protein C, protein S, faktor II 20210 (mutace protrombinu), antifosfolipidové protilátky, APTT, APTT citlivé na lupus anticoagulans, INR, antikardiolipinové protilátky, protilátky proti β-2-glykoproteinu.

Existují následující formy plicní embolie: akutní masivní plicní embolie vedoucí k hemodynamické nestabilitě projevující se synkopou, akutním pravostranným srdečním selháním, kardiogenním šokem až náhlou smrtí. Akutní submasivní plicní embolie je hemodynamicky stabilizovaná plicní embolie provázená dysfunkcí pravé komory při echokardiografickém vyšetření a zvýšením biomarkerů (troponinů a/nebo natriuretických peptidů). Malá plicní embolie podstatně neovlivňuje hemodynamiku. Subakutní plicní embolie je způsobena opětovanou embolizací v průběhu několika týdnů. Existuje také chronická tromboembolická plicní hypertenze.

Klinická diagnostika se opírá o stanovení klinické pravděpodobnosti podle Wellse et al [91], stanovení D-dimerů, echokardiografii a zobrazovací metody.

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

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

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

V diagnostice používáme 2 algoritmy: první používáme u masivní plicní embolie. Při vysoké klinické pravděpodobnosti plicní embolie je echokardiografie první metodou. Pakliže náleží z ní podporuje diagnózu (přítomnost dilatace pravé komory nevysvětlitelné jiným způsobem), zahájíme trombolytickou léčbu. Pokud echokardiografické vyšetření nepodává jasný obraz, provedeme CTA. Druhý algoritmus používáme v diagnostice hemodynamicky stabilní plicní embolie. Tento algoritmus se opírá o stanovení klinické pravděpodobnosti a D-dimery: jsou-li pozitivní, provedeme CTA na vícevrstevnatém CT přístroji. Pokud je dispozici jen jednovrstevné CT, provedeme plicní scintigrafii a duplexní sonografii žil dolních končetin.

Plicní scintigrafie si zachovává svůj význam v následujících situacích:

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

Trombolytická léčba je indikována u těchto stavů:

1. masivní PE, provázené kardiogenním šokem nebo hypotenzí nebo projevy akutního pravostranného srdečního selhání nebo synkopou
2. větší plicní embolie u nemocných s omezenou kardiopulmonální rezervou
3. plicní embolie neustupující při léčbě heparinem
4. u recidivující a narůstající plicní embolie
5. v přítomnosti větších trombů v pravém srdci
6. při foramen ovale apertum s pravolevým zkratem

Vhodná je také u submasivní PE provázené dysfunkcí PK a zvýšenými troponiny, pokud nejsou přítomny kontraindikace trombolytické léčby. Vhodná je také u subakutní plicní embolie.

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

Léčba heparinem postačuje u plicní embolie, která není provázena známkami akutního cor pulmonale nebo kardiogenního šoku. Léčbu zahajujeme nefrakcionovaným heparinem (unfractionated heparin – UFH) 5000 j i.v., na které navazuje kontinuální infuze 5 000–10 000 j. Kontrola účinnosti léčby UFH se provádí pomocí aktivovaného parciálního tromboplastinového testu (APTT). APTT se má při efektivních dávkách heparinu prodloužit na 2- až 4násobek normální hodnoty kontrolní plazmy. Doporučená délka nitrožilní antikoagulační léčby plicní embolie pomocí UFH nemá být kratší 5 dní, zpravidla 6–10 dní. Hemodynamicky stabilní plicní embolii je možné léčit i nízkomolekulárním heparinem. Výhodou nízkomolekulárního heparinu je skutečnost, že ve většině případů není třeba laboratorního monitorování léčby.

Při léčbě heparinem je nutné kontrolovat trombocyty před léčbou a v průběhu léčby. Pokles trombocytů pod $100 \times 10^9/l$ nebo pokles o více než 1/3 mohou svědčit pro imunopatologickou, heparinem indukovanou trombocytopenii (HIT). Léčba heparinem má své kontraindikace, které kromě rizik krvácení a trombocytopenie obsahují ještě těžké poškození jater a ledvin.

Při sekundární prevenci plicní embolie podáváme warfarin v terapeutických dávkách (INR 2,0–3,0) po dobu alespoň 6 měsíců. Warfarin nasazujeme 1. den při léčbě heparinem a heparin vysazujeme teprve poté, co byla hodnota INR po 2–3 dny v terapeutickém rozmezí (2,0–3,0). Warfarin má dlouhý poločas účinku, a není třeba ho rozdělovat do více denních dávek. Délka další léčby se řídí rizikem recidiv. Při opěťovaných žilních trombozách nebo plicních embolizacích je nutná dlouhodobá antikoagulační léčba.

Důležitá je prevence plicní embolie v klinických oborech. Smrtící plicní embolie může představovat prvou a konečnou klinickou prezentaci u nemocných s asymptomatickou hlubokou žilní trombozou. Nemocné v chirurgických oborech můžeme rozdělit dle stupně rizika a doporučeného profylaktického režimu.

Nízké riziko: malý výkon u pacienta, bez přídatných rizikových faktorů, výkony prováděné v místní anestezii i u pacientů riziky s trombofilními stavy. (Doporučovaný profylaktický režim: bez specifické profylaxe, pouze časná a „agresivní“ mobilizace)

Střední riziko: malá operace u pacienta s přídatnými riziky, operace u pacienta mezi 40–60 lety bez přídatných rizik. (Doporučovaný profylaktický režim: malé dávky nefrakcionovaného heparinu po 12 hodinách, nízkomolekulární heparin do 3 400 j denně nebo kompresivní punčochy nebo intermitentní pneumatická komprese).

Vysoké riziko: operace u pacienta nad 60 let nebo ve věku 40–60 s přídatnými riziky. (Doporučovaný profylaktický režim: malé dávky nefrakcionovaného heparinu po 8 hodinách, nízkomolekulární heparin nad 3400 j denně nebo intermitentní pneumatická komprese, fondaparinux 2,5 mg denně)

Velmi vysoké riziko: operace u pacientů s mnohačetnými rizikovými faktory (nad 40 let, rakovina, předchozí žilní tromboembolie apod), náhrada kyčelního nebo kolenního kloubu, fraktura proximální části femoru, těžké trauma, operace páteře. (Doporučovaný profylaktický režim: nízkomolekulární heparin nad 3 400 j denně nebo fondaparinux 2,5 mg denně nebo warfarin (INR 2,0–3,0) vždy v kombinaci s intermitentní pneumatickou kompresí nebo kompresivními punčochami).

Významné riziko tromboembolické nemoci je podle současných názorů nejen v chirurgických oborech, ale i u interních a neurologických nemocných. Podle závěrů ACCP pro trombopfyaxi u interních a neurologických ležících nemocných s klinickými rizikovými faktory pro žilní tromboembolii (nádory, srdeční selhání, sepse, anamnéza žilní tromboembolie a závažné plicní onemocnění) je nutné podat farmakologickou trombopfyaxi nízkomolekulární heparinem.

Riziko tromboembolické nemoci při dálkových letech – economy class syndrom se může uplatňovat pouze při cestování delším než 6–10 hodin. U dálkových letů se jako prevence doporučuje cvičení dolními končetinami, dostatečné pití nealkoholických tekutin, u nemocných s varixy na dolních končetinách elastické punčochy a u osob s anamnézou tromboembolické nemoci podání LMWH v preventivní dávce před letem.

Klíčová slova: plicní embolie – patogeneze – akutní masivní plicní embolie – plicní infarkt – subakutní masivní plicní embolie – diagnostika – antikoagulační terapie – trombolytická terapie – prevence plicní tromboembolie

Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of pulmonary embolism, version 2007

Summary: Acute pulmonary embolism is often difficult to recognise, and untreated acute pulmonary embolism is associated with a significant mortality rate which is 3 times as high as that for pulmonary embolism which has been recognised and treated. It is important to suspect it. Pulmonary embolism is suspected in the presence of some of the clinical risk factors of venous thromboembolism. According to the British Thoracic Society 2003 guidelines, there are major risk factors (relative risk of 5–20) and minor risk factors (relative risk of 2–4).

In a state of thrombophilia, the haemostatic mechanisms balance moves towards thrombosis due to congenital or acquired factors, and the patient is prone to venous thromboembolism. We suspect pulmonary embolism: a) in case of venous thromboembolism (VTE) in patients aged 45 and over, b) in recurrent venous thromboses, c) in thromboses in unusual location, d) in posi-

tive familial anamnesis for venous thrombosis, e) in idiopathic pulmonary embolism, f) in women with a history of VTE in gravidity planning to conceive again. The following thrombophilia markers are examined: APC-R (factor V Leiden mutation), anti-thrombin, protein C, protein S, factor II 20210 (prothrombin mutation), antiphospholipid antibodies, APTT, lupus anticoagulant-sensitive APTT, INR, anticardiolipin antibodies, β -2-glycoprotein antibodies.

The different forms of pulmonary embolism are: acute massive pulmonary embolism causing haemodynamic instability presenting as syncope, acute right heart failure, cardiogenic shock or even sudden death. Acute submassive pulmonary embolism is the state of haemodynamically stabilised pulmonary embolism with concomitant dysfunction of the right ventricle in an echocardiographic examination and increased biomarkers (troponins and/or natriuretic peptides). Minor pulmonary embolism does not have greater influence on haemodynamics. Subacute pulmonary embolism is caused by repeated embolism in the course of several weeks. There is also chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

Clinical diagnosis is based on establishing clinical probability according to Wells et al 1998, D-dimers, and on echocardiography and imaging methods.

Minor clinical probability of and negative results for D-dimers exclude pulmonary embolism. However, D-dimers must be established with the use of a high sensitivity method (ELISA or LIA).

Echocardiography is valuable for distinguishing other causes of haemodynamic instability, dyspnoea, chest pain or increased biomarker levels. It can easily detect left ventricular systolic dysfunction in IHD or dilatation cardiomyopathy, myocarditis or a valvular defect causing dyspnoea and pulmonary hypertension. It can also distinguish, for instance, pericardial tamponade or aortic dissection as the cause of arterial hypotension. A typical picture of acute pulmonary embolism is that of a combination of the right ventricle dilatation, free-wall hypokinesis and an increased RV/LV end-diastolic diameter ratio. The presence of right ventricular dysfunction in combination with increased troponin T significantly increases the risk for patients with normotension. Low values of natriuretic peptides indicate low risk for patients.

Among the imaging methods, spiral CT angiography (CTA) is of primary importance. The 1st generation spiral CT (single-layer) has a lower sensitivity and therefore must be completed with duplex venous sonography of the lower limb veins and lung perfusion scintigraphy. The sensitivity and specificity of multilayer CTA is similar to that of standard pulmonary arteriography. CT venography increases CTA sensitivity and allows for the imaging of the venous system including the pelvic veins and the inferior vena cava. In addition, CTA allows for detecting pathological pulmonary processes.

Two algorithms are used in the diagnostic process: the first is used in massive pulmonary embolism. Echocardiography is the first method to be used in case of a high clinical probability of pulmonary embolism. If the echocardiographic finding confirms the diagnosis (the presence of right ventricular dilatation which has no other explanation), thrombolytic therapy is started. If the echocardiographic examination does not render a clear picture, CTA is performed. The second algorithm is used in diagnosing haemodynamically stable pulmonary embolism. This algorithm is based on establishing clinical probability and on D-dimers: if they are positive, CTA is performed using a multilayer CT. If only a single-layer CT is available, pulmonary scintigraphy and duplex sonography of lower extremity veins are performed.

Pulmonary scintigraphy is still relevant in the following situations: a) in centres where spiral CT is not available; b) in centres with a single-layer CT facility only; c) in patients with a negative CTA finding including that from a multilayer CT, but with a high probability of the diagnosis; d) in patients for whom quality CT images have not been obtained; e) in patients with renal insufficiency (glomerular filtration rate below 30 ml/min); f) in patients with allergic reaction to contrast media; g) in pregnancy.

Thrombolytic therapy is indicated for the following situations: 1) massive PE accompanied by a cardiogenic shock or hypotension or symptoms of acute right heart failure or syncope; 2) major pulmonary embolism in patients with a poor cardiopulmonary reserve; 3) pulmonary embolism not responding to heparin therapy; 4) recurrent and increasing pulmonary embolism; 5) the presence of major thrombi in the right heart; 6) foramen ovale apertum with a right-left short-circuit. It is also expedient in submassive PE combined with RV dysfunction and increased troponins, provided there are no contraindications to thrombolytic therapy, as well as for subacute pulmonary embolism.

Embolectomy or catheterisation therapy is indicated in patients with absolute contraindications to thrombolytic treatment (active internal haemorrhage, recent spontaneous intracranial haemorrhage) or in patients where thrombolytic treatment has failed.

Heparin therapy is sufficient in pulmonary embolism which is not accompanied by symptoms of acute cor pulmonale or cardiogenic shock. The therapy starts with unfractionated heparin (UFH) 5,000 U I.V., followed by continuous infusion of 5,000–10,000 U. The check of the efficiency of heparin therapy is performed with the use of activated partial thromboplastin test (APTT). With effective heparin doses, APTT should duplicate or quadruplicate compared to the normal length of control plasma. The recommended period of intravenous anticoagulation therapy of pulmonary embolism with the use of UFH should not be shorter than 5 days, and should range between 6 and 10 days. Haemodynamically instable pulmonary embolism can be also treated by low-molecular heparin. The advantage of low-molecular heparin is the fact that in most cases laboratory monitoring of therapy is not necessary.

It is necessary to monitor thrombocytes prior to and in the course of treatment with heparin. A decrease in thrombocytes below $100 \times 10^9/l$ or by more than 1/3 may be indicative of immunopathologic heparin-induced thrombocytopenia (HIT). There are certain contraindications to heparin therapy, involving liver and kidney damage in addition to the risk of haemorrhage and thrombocytopenia.

Warfarin in therapeutic doses (INR 2.0–3.0) is administered for at least 6 months in secondary prevention of pulmonary embolism using coumarins. Warfarin is applied on the first day of heparin treatment and heparin is only withdrawn after the INR value has remained within the therapeutic range (2.0–3.0) for 2 or 3 days. Warfarin has a long half-time of effect and does not require division into multiple daily doses. The length of subsequent treatment depends on the risk of recurrence. Long-term anticoagulation treatment is necessary for repeated venous thromboses or pulmonary embolisms.

In clinical disciplines, prevention of pulmonary embolism is important. Lethal pulmonary embolism can be the first and final clinical presentation in patients with asymptomatic deep venous thrombosis. Surgery patients can be classified according to the degree of risk and recommended prophylaxis.

Low risk: Minor surgery in a patient without additional risk factors, procedures performed under local anaesthesia also in patients with risks (thrombophilic states). (Recommended prophylactic regimen: without specific prophylaxis, only early and „aggressive“ mobilisation).

Medium risk: Minor surgery in a patient with additional risks, surgery in a patient aged between 40 and 60 years, without additional risks. (Recommended prophylactic regimen: small doses of unfractionated heparin after 12 hours, low-molecular heparin up to 3,400 U per day or compressive stockings, or intermittent pneumatic compression).

High risk: Surgery in a patient aged over 60 or between 40 and 60, with additional risks. (Recommended prophylactic regimen: small doses of unfractionated heparin in 8 hour intervals, low-molecular heparin over 3,400 U. daily or intermittent pneumatic compression, fondaparinux 2.5 mg per day).

Very high risk: Surgery in patients with multiple risk factors (over 40 years of age, cancer, history of venous thromboembolism...), artificial hip or knee joint, proximal femur fracture, severe trauma, spine surgery. (Recommended prophylactic regimen: low-molecular heparin over 3,400 U. daily or fondaparinux 2.5 mg daily, or warfarin (INR 2.0–3.0) always in combination with intermittent pneumatic compression or compressive stockings).

According to current opinion, a significant risk of thromboembolic disease exists not only in surgery but also in internal and neurological patients. According to ACCP conclusions for thromboprophylaxis in internal and neurologic bed-bound patients with clinical risk factors for venous thromboembolism (tumours, heart failure, sepsis, venous thromboembolism history or severe pulmonary disease), pharmacological thromboprophylaxis in the form of low-molecular heparin is necessary.

The risk of thromboembolic disease in long-distance flights – economy class syndrome – only applies to journeys longer than 6 to 10 hours. Exercising the lower limbs, sufficient intake of non-alcoholic liquids, elastic stockings for persons with varices of the lower limbs, and administration of LMWH on a preventative basis before the flight constitute the recommended prevention for long-distance flights.

Key words: pulmonary embolism – pathogenesis – acute massive pulmonary embolism – pulmonary infarction – subacute massive pulmonary embolism – diagnosis – anticoagulation therapy – thrombolytic therapy – prevention of pulmonary thromboembolism

Preamble

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

Akutní plicní embolie

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

Výskyt

Výskyt plicních embolií není přesně znám. Roční výskyt hluboké žilní trombózy a plicní embolie činí podle směrnice Evropské kardiologické společnosti z roku 2000 1,0–0,5/1 000 [1]. Převáděno na Českou republiku bychom za předpokladu podobného výskytu mohli

odhadovat výskyt na asi 10 000 plicních embolií ročně.

Čerstvá epidemiologická data jsou jen lokální. V západní Francii podle EPI-GETBO STUDY [2] je četnost plicních embolií 60/100 000 obyvatel a žilní trombózy 124/100 000. Tyto údaje převedeny na Českou republiku by ukázaly výskyt plicních embolií 6 000 a žilních trombóz 12 400. Přesné epidemiologické studie používající stejnou metodiku však chybějí. Jelikož však klesá počet autoptických vyšetření zemřelých, soustřeďují se údaje posledním doby spíše na odhady. Jelikož systematické sledování nemocných s hlubokou žilní trombózou ukázalo, že se plicní embolie na plicním scanu vyskytovala u 40 % nemocných, bude skutečný výskyt plicní embolie podstatně vyšší, jak také uvádíme dále.

Žilní tromboembolie je 3. nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním. Vykazuje významnou mortalitu. Neléčená akutní plicní embolie vykazuje významnou mortalitu (kolem 30 %), zatím co rozpoznaná a léčená plicní embolie má mortalitu jen okolo 8 %.

Zhruba 11 % akutních masivních plicních embolií končí náhlou smrtí. Z pacientů umírajících na plicní embolii zmírají 2/3 do 2 hod.

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

Pokud bychom extrapolovali statistická data z lokálních evropských epidemiologických studií na 25 zemí EU, potom každoroční zátěž rozpoznávanými žilními tromboemboliemi by činila 684 019 nemocných s žilní trombózou a 434 732 plicních embolií, přičemž úmrtí na tromboembolickou nemoc by představovalo 543 454 osob za rok.

Patogeneze

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

V posledních letech se pozoruje také častější výskyt embolií z oblasti horní

Tab. 1. Rizikové faktory žilní tromboembolie podle British Thoracic Society 2003 [3].

Větší rizikové faktory (relativní riziko 5–20)

Stavy po operaci:

- větší břišní/pánevní operace
- náhrada kyčelního/kolenního kloubu
- pooperační intenzivní péče

Porodnictví:

- pozdní těhotenství
- císařský řez
- puerperium

Problémy dolních končetin:

- fraktury
- rozsáhlé varikózní žíly

Maligní onemocnění:

- břišní/pánevní
- pokročilá/metastatická fáze

Stav po prokázané předchozí žilní tromboembolii

Omezená pohyblivost

- hospitalizace
- péče v geriatrických zařízeních

Menší rizikové faktory (relativní riziko 2–4)

Kardiovaskulární:

- srdeční selhání, centrální žilní katétr

Hormonální:

- kortikoidy, estrogeny
- perorální antikoncepce (zejména 3. generace obsahující nové typy progestogenu)
- hormonální náhradní léčba

Různé:

- skrytá malignita
- CHOPN
- neurologické onemocnění postihující hybnost nemocného
- disabilita
- trombotické poruchy
- dlouhé cesty vsedě
- obezita
- jiné

Mezi jiné řadíme:

- zánětlivé onemocnění střev, nefrotický syndrom, chronická dialýza, myeloproliferativní onemocnění, paroxysmální noční hemoglobinurie

duté žíly v souvislosti s kanylací žilního systému.

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

Klinické rizikové faktory

Klinické rizikové faktory uvádíme podle guidelines British Thoracic Society 2003 [3] (tab. 1).

Laboratorní rizikové faktory

Jedná se jednak o vrozené deficity nebo o získané, které jsou asi 10krát častější a tvoří více než 1/2 familiárně se vyskytujících trombóz.

1. Deficit antitrombinu je vrozený deficit, který se vyskytuje v rodinách

a projevuje se výskytem trombóz u dětí a u mladých osob. Četnost deficitu antitrombinu bývá 1/5 000.

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

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

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

Screening laboratorních rizikových faktorů

Vyšetření rizikových faktorů provádíme u nemocných s podezřením na trombofilní stav.

Trombofilní stav je stav, při němž je rovnováha hemostatických mechanismů vrozenými či získanými faktory

vychýlena směrem k trombóze a jedinci mají sklon k tromboembolické nemoci (British Committee for Standards in Hematology) [4].

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

- žilní trombóza u nemocných ≤ 45 let věku
- recidivující žilní trombózy
- trombóza v neobvyklé lokalizaci – portální žíle, slezině žíle, dolní duté žíle
- pozitivní rodinná anamnéza žilní trombózy
- recidivující povrchové flebitidy (≥ 10 příhod)
- idiopatická plicní embolie
- ženy s anamnézou tromboembolické nemoci v graviditě plánující další graviditu

b) Jaké vyšetření provést? (Co vyšetřit?)

Trombofilní markery: APC-R (mutace faktoru V Leiden), antitrombin, protein C, protein S, faktor II 20210 (mutace protrombinu), antifosfolipidové protilátky, APTT, APTT citlivé na lupus anticoagulans, INR, antikardiolipinové protilátky, protilátky proti β-2-glykoproteinu I.

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

Patofyziologie

Závažnost akutní plicní embolie závisí na velikosti plicní cévní obstrukce vyvolané embolií a na předchozím stavu srdce a plic. U pacientů bez předchozího srdečního a plicního onemocnění je třeba vyvolat obstrukci 50 % plicního cévního řečiště k tomu, aby vznikla plicní hypertenze. U kardiaků nebo u nemocných s dřívějším plicním onemocněním postačí i menší obstrukce plicní cirkulace k vyvolání plicní hypertenze. Závažnost plicní hypertenze

je tedy určována především stupněm cévní obstrukce; spasmus cév v plicní cirkulaci se neúčastní vzniku plicní hypertenze při plicní embolii [5].

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

Embolizace plic vede také k hyperventilaci, která je vyvolána podrážděním „stretch“ receptorů v drobných plicních arteriolách. Dochází také ke konstrikci alveolárních ductů a terminálních bronchiolů důsledkem uvolnění serotoninu a histaminu z plicní embolie. Zvyšuje se tak odpor dýchacích cest. Ztráta surfaktantu v postižené oblasti plíce vede k atelektázám. Klesá arteriální tenze kyslíku (hypoxemie je při větší plicní embolii velice častá) a důsledkem hyperventilace při akutní plicní embolii dochází k poklesu arteriální tenze CO₂ až k ev. obrazu respirační alkalózy provázené hypoxemií.

Diagnostika

Akutní plicní embolie je nejhůře rozpoznávaným srdečním onemocněním. Klinikopatologické studie z roku 1995 v USA ukazují, že plicní embolie nebyla rozpoznána u 70 % nemocných, u nichž pitva prokázala plicní embolii jako hlavní nebo přispívající příčinu úmrtí [6]. Správnost diagnózy klesá obecně s věkem nemocného, snižuje se u nemocných majících současně bronchopneumonii; stoupá naopak u nemocných s hlubokou žilní trombózou.

Anamnéza

Nejčastějším anamnestickým příznakem je náhle vzniklá nebo náhle

zhoršená klidová dušnost (vyskytuje se u 85–95 % pacientů). Méně časté jsou bolesti na hrudi. Ty mohou připomínat bolest na hrudi při akutním infarktu myokardu nebo mají charakter pleurální. Oba typy bolestí na hrudi se nevyskytují častěji než u 50 % nemocných. Kašel se vyskytuje asi u 1/5 nemocných, synkopa u 14 %, hemoptýza u 7 % [7]. Trias dušnost + bolest na hrudi + hemoptýza se vyskytuje u 5–7 % nemocných (hemoptýza se vyskytuje především u nemocných s plicním infarktem).

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

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

Klinický obraz a průběh

Je účelné rozeznávat následující formy plicní embolie:

- akutní masivní plicní embolii
- akutní submasivní plicní embolii
- akutní malou plicní embolii
- subakutní masivní plicní embolii
- chronickou tromboembolickou plicní hypertenzi

Akutní masivní plicní embolie

Akutní masivní plicní embolie má závažnou prognózu a mortalita i léčené plicní embolie se pohybuje kolem 20 %. Může vést k náhlé smrti při náhlé masivní obstrukci plicního cévního řečiště (nastává u asi 10 % masivních plicních embolií). Akutní masivní plicní embolie se vyznačuje **hemodynamickou nestabilitou** [8,9]. Může být provázena synkopou, hypotenzí a může vést k rozvoji kardiogenního šoku.

Akutní masivní plicní embolie může způsobit akutní cor pulmonale, vyznačující se přítomností známek akutního selhání pravé srdeční komory, mezi něž patří vznik akutní dilatace pravé srdeční komory, tachykardie, přítomnost cvalového rytmu, systolický šelest

Tab. 2. Mortalita akutní plicní embolie.

Klinický charakter akutní plicní embolie	Hospitalizační mortalita
hemodynamicky stabilní	4–5 %
nízký TK	7,0 %
kardiogenní šok	24,5 %
nutnost resuscitace	64,8 %

z trikuspidální insuficience a zvýšený žilní tlak (náplň krčních žil v poloze polosedě je zvýšená) a někdy je pozitivní i hepatjugulární reflux.

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

Akutní submasivní plicní embolie

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

Akutní malá plicní embolie

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

Plicní embolie může být i němá. Studie Meignana et al z roku 2000 [10] zahrnující 622 nemocných s proximální hlubokou žilní trombózou ukázala přítomnost němých plicních embolií diagnostikovaných rutinně prováděných plicním perfuzním skenem u 40–50 %. Není však zatím jasné, zda máme systematicky pátrat po němých plicních emboliích u všech nemocných s hlubokou žilní trombózou.

Plicní infarkt

K plicnímu infarktu dochází častěji při obstrukci menších větví plicnice

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

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

Subakutní masivní plicní embolie

Subakutní plicní embolie je vyvolána četnými menšími emboliemi. Plicní cévní obstrukce vzniká pomaleji, během 2–3 týdnů. Hlavním symptomem je pomalu narůstající námahová dušnost a snižování tělesné výkonnosti. Při každé progresivní námahové dušnosti vznikající během 2–3 týdnů je třeba na možnost subakutní plicní embolie myslet.

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

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

Chronická tromboembolická plicní hypertenze

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

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

Klinická stratifikace rizika akutní plicní embolie

Krátkodobá prognóza akutní plicní embolie závisí na:

- rozsahu tromboembolické obstrukce plicního cévního řečiště
- stavu kardiopulmonálního systému před vznikem akutní plicní embolie

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

Hospitalizační mortalitu akutní plicní embolie ukazuje tab. 2.

Stratifikace rizika normotenzní akutní plicní embolie. Skupina normotenzních nemocných s akutní plicní embolií je heterogenní – ne všichni nemocní mají dobrou prognózu. Proto je důležité hledání dalších mož-

ností stratifikace prognózy těchto nemocných.

Stanovení klinické

pravděpodobnosti (zjednodušený model podle Wellse et al 2000) [13] Zjednodušený klinický model pravděpodobnosti plicní embolie podle Wellse et al [13] ukazuje tab. 3.

Wells et al [13] ověřovali tento model klinické pravděpodobnosti u 1 239 pacientů a vymezili skupiny s nízkou, střední a vysokou klinickou pravděpodobností plicní embolie.

Tab. 4 pak ukazuje výskyt plicní embolie podle klinické pravděpodobnosti plicní embolie.

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

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

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

Stanovení klinické

pravděpodobnosti podle Wickiho et al 2001 [15]

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

Propočet (skóre) podle Wickiho vychází z praxe jednotek intenzivní péče, kde se krevní plyny rutinně stanovují u různých chorobných stavů. Další tab. 6 pak znázorňuje propočet skóre klinické pravděpodobnosti podle Wickiho et al [15].

Analýza se opírá o rozbor 986 postupně přijatých nemocných na jednotku intenzivní péče, z nichž 296 mělo plicní embolii [15]. Určitým nedostatkem propočtu skóre podle Wickiho

Tab. 3. Zjednodušený klinický model pravděpodobnosti plicní embolie podle Wellse et al [13].

klinické známky/symptomy hluboké žilní trombózy (minimálně otok dolní končetiny a bolestivost hlubokých žil při palpaci)	3,0
jiná diagnóza nežli plicní embolie méně pravděpodobná	3,0
tachykardie větší než 100/min	1,5
imobilizace nebo operace v posledních 4 týdnech	1,5
anamnéza předchozí plicní embolie nebo hluboké žilní trombózy	1,5
hemoptýza	1,0
maligntní onemocnění (vyžadující léčbu, léčené v posledních 6 měsících nebo paliativní léčba)	1,0

Tab. 4. Pravděpodobnost plicní embolie podle skóre klinického modelu pravděpodobnosti (Wells et al 2000) [13].

Pravděpodobnost plicní embolie	Výskyt plicní embolie
nízká – skóre < 2,0	3,4 %
střední – skóre 2,0–6,0	20,4 %
vysoká – skóre > 6,0	63 %

Tab. 5. Klinická pravděpodobnost plicní embolie podle Wickiho et al [15].

Parametr	Body
věk 60–79 let	+ 1
věk ≥ 80 let	+ 2
plícni embolie nebo hluboká žilní trombóza v anamnéze	+ 2
nedávná operace	+ 3
tepová frekvence > 100/min	+ 1
Krevní plyny	
PaCO ₂ < 4,8 kPa	+ 2
PaCO ₂ 4,8–5,19 kPa	+ 1
PaO ₂ < 6,5 kPa	+ 4
PaO ₂ 6,5–7,99 kPa	+ 3
PaO ₂ 8,0–9,49 kPa	+ 2
PaO ₂ 9,5–10,99 kPa	+ 1
RTG hrudníku	
destičkové atelektáza	+ 1
elevace bránice	+ 1

et al je jednak to, že vychází ze sledování ambulantních nemocných, jednak to, že vyšetření krevních plynů není všude okamžitě dostupné a snad se mu i přisuzuje příliš významná role. Jeho hlavní výhodou je plná standardizace.

Pomocné laboratorní metody

EKG

Významnější plicní embolie vede ke vzniku obrazu S₁Q₃ typ s negativní vl-

nou T₃ ve standardních svodech. S kmit má být hlubší než 1,5 mm nebo poměr R/S menší než 1 v I. standardním svodu. Často vznikají negativní vlny T ve svodech V₁–V₃ nebo blok pravého raménka Tawarova. U některých nemocných dochází jen k posunu elektrické osy doprava a k obrazu P_{2,3} pulmonale (tab. 7).

EKG známky akutní plicní embolie lze očekávat převážně u nemocných

Tab. 6. Propočet skóre klinické pravděpodobnosti podle Wickiho et al [15].

Diagnóza	Počet bodů	Výskyt APE
malá pravděpodobnost	0–4	10,3 %
intermediární pravděpodobnost	5–8	38,0 %
vysoká pravděpodobnost	9–16	81,0 %

Tab. 8. Přesnost plazmatického stanovení D-dimerů pro detekci segmentální a subsegmentální plicní embolie (hraniční hodnota 500 ng/ml) [20].

	Segmentální PE (n = 49)	Subsegmentální PE (n = 29)
senzitivita	98,0 %	75,9 %
specifická	45,1 %	45,1 %
pozitivní predikční hodnota	24,9 %	13,1 %
negativní predikční hodnota	99,2 %	94,4 %

se středním tlakem v plicnici vyšším 25 mm Hg, pokud nebyla EKG křivka změněna předchozí patologií (např. blokem levého raménka Tawarova).

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

RTG hrudníku

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

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

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

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

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

D-dimery

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

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

Stanovení D-dimerů se provádí jednak ELISA a LIA metodami, dále aglutinací z plné krve a latex fixačními metodami. ELISA metody mají velmi dobrou senzitivitu a průměrnou spe-

Tab. 7. EKG známky akutní plicní embolie.

negativní T ve V₁₋₃
 S₁Q_{III}, negativní T_{III}
 blok pravého raménka Tawarova
 P_{2,3} pulmonale
 Qr ve V₁ a elevace ST ve V₁ ≥ 1 mV [16]
 S₁S_{II}S_{III}
 rotace ve směru ručiček – S do V₆

cificitu. Aglutinační testy z plné krve a latexové testy mají senzitivitu kolem 85 %, která neumožňuje jejich použití k vyloučení plicní embolie nebo žilní trombózy. Naopak rychlé ELISA testy ke stanovení D-dimerů jsou užitečné pro vyloučení plicní embolie a žilní trombózy u nemocných, kteří mají příznaky připomínající tuto diagnózu [19].

Porovnání stanovení plazmatických D-dimerů rychlou ELISA metodou (rapid ELISA Assay) s přítomností plicní embolie diagnostikované výhradně plicní angiografií u 342 pacientů uveřejnili Sijens et al [20]. Z těchto 342 nemocných vyšetřených plicní angiografií mělo plicní embolii 78 nemocných. Tab. 8 ukazuje výsledky této studie.

Z tab. 8 vyplývá uspokojivá negativní predikční hodnota pro segmentální plicní emboly, ale neuspokojivá pro subsegmentální plicní embolie. Nicméně autoři vyšetřovali pacienty již v průběhu nasazené léčby heparinem. Léčba heparinem vede k poklesu hodnoty D-dimerů o 40 % během 24 hod a o 50 % během 48 hod. Korekce na tuto chybu uspořádání studie by vedlo k tomu, že u 3 z 8 falešně negativních nálezů by hladina D-dimerů překročila 500 ng/ml. Pak by takto korigovaná senzitivita pro subsegmentální plicní embolie činila 94 % a negativní predikční hodnota 96 %. I to je však méně, nežli v dřívějších studiích udávajících 98–100% negativní predikční hodnotu.

Ve studii Dunna et al [21] měli plicní embolii jenom dva nemocní

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

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

U nás se pro stanovení D-dimerů při rychlé diagnostice a vyloučení plicní embolie používá bohužel často latexový test a aglutinační testy z plné krve, které mají problematickou senzitivitu, protože propouštějí až 15 % nemocných s možnou plicní embolii! **Tyto testy jsou doporučeními Evropské kardiologické společnosti z roku 2000 [1] považovány za nevhodné!** Podmínky pro rychlou diagnostiku po-

mocí ELISA testu zatím u nás nebyly vytvořeny.

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

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

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

Poměr D-dimerů k fibrinogenu. Pacienti s akutní plicní embolii mají významně nižší hodnoty fibrinogenu. Podle Kuchera et al [23] poměr D-dimerů k fibrinogenu umožňuje predikci přítomnosti plicní embolie s 92% senzitivitou a 83% specificitou. Hraniční hodnota činí podle těchto autorů 310; při použití vyšší hraniční hodnoty vyšší než 1 030 poskytuje 100% specificitu a 46% senzitivitu.

Bude nutné získat více dat a zejména porovnat predikční hodnotu tohoto poměru s jinými diagnostickými metodami.

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

Prognostický význam D-dimerů. Vysoká hladina D-dimerů po skončené antikoagulační léčbě předpovídá recidivy žilních tromboembolií. U hodnot D-dimerů 278 ng/ml a více představuje významný rizikový faktor. D-dimery jsou zvýšené u recidivy hluboké žilní trombózy a je zajímavé, že tato zvýšená hodnota nekoresponduje s recidivami žilních tromboembolií provázejících nádorové stavy [24]. Vysoká hladina D-dimerů v průběhu plicní embolie je prognosticky nepříznivým faktorem a je sledována zvýšeným počtem úmrtí [25]. Vzestup D-dimerů je rizikem budoucí tromboembolie [25].

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

Krevní plyny

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

provázeny výraznými změnami krevních plynů.

Asi 1/2 nemocných s akutní plicní embolií vykazuje podle některých studií $\text{PaO}_2 < 8,8$ kPa a $\text{PaCO}_2 < 4,5$ kPa. Cennější je však alveolo-arteriální gradient kyslíku, který se však bohužel málo používá. Jen minimum nemocných s prokázanou plicní embolií nemá alveolo-arteriální gradient větší než 2,67 kPa. Zvýšený alveolo-arteriální gradient se však může vyskytovat i u některých plicních onemocnění.

Echokardiografie

Echokardiografie v diagnostice akutní plicní embolie

Echokardiografie má své místo v diagnostickém algoritmu plicní embolie (PE).

Podle doporučení Evropské kardiologické společnosti [1] typický obraz akutní plicní embolie je dán kombinací dilatace pravé komory, hypokineze volné stěny, zvýšení poměru enddiastolického rozměru PK/LK. Dalšími známkami jsou abnormální pohyb septa – oploštění až jeho vyklenování do levé komory, dilatace pravé síně, dilatace proximálních partií plicních žil, dilatace dolní duté žíly s omezením jejího kolabování v závislosti na respiraci.

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

zejména u nemocných v kritickém stavu v rámci diferenciální diagnostiky.

Echokardiografie má u neselektovaných nemocných vyšetřovaných pro podezření na plicní embolii senzitivitu 67 % a specifickou 94 % [27]. U nemocných s plicní embolií přijatých na jednotku intenzivní péče jsou echokardiografické známky plicní hypertenze přítomny až v 84 % [28]. Současný nález známek plicní hypertenze (maximální rychlost trikuspidálního regurgitačního toku $> 2,5$ m/s) a dilatace PK (poměr velikosti pravé a levé komory $> 0,5$) má v diagnostice plicní embolie senzitivitu až 93 %, specifickou 81 % a negativní prediktivní hodnotu 94 % [29]. Dalším echokardiografickým nálezem u nemocných s plicní embolií je dilatace pravé komory definované jako enddiastolický rozměr PK nad 30 mm měřeno z parasternální projekce na dlouhou osu nebo jako poměr enddiastolických rozměrů pravé a levé komory nad 0,5. Dilataci pravé komory můžeme také definovat jako poměr enddiastolických ploch levé a pravé komory nad 0,6 při měření z apikální 4dutinové projekce [30].

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

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

Echokardiografie v diferenciální diagnostice dušnosti a oběhové nestability

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

Echokardiografie v posouzení závažnosti a krátkodobé prognózy nemocného s akutní plicní embolií

Osud nemocného s plicní embolií závisí nejen na velikosti embolu a míře obstrukce plicní cirkulace, ale také na tom, zda akutní systolická zátěž pravé komory je natolik významná, že způsobí její dysfunkci. Řada prací prokazuje souvislost mezi dysfunkcí pravé komory (projevující se echokardiograficky a/nebo uvolněním srdečních biomarkerů) a vyšší hospitalizační mortalitou, vyšším rizikem vzniku závažných komplikací a vyšším rizikem recidiv plicní embolie během hospitalizace [31,33]. Dysfunkce pravé komory je i u hemodynamicky stabilních nemocných spojena s až 2krát vyšší hospitalizační mortalitou než u nemocných bez dysfunkce pravé komory [7,34]. Riziko úmrtí v prvních 30 dnech dále ještě roste při současném průkazu dysfunkce pravé komory a elevací tropoinu I [35]. Rovněž výskyt závažných komplikací v průběhu hospitalizace je u nemocných s dysfunkcí pravé komory vyšší. Negativní předpovědní hodnota chybění nálezů dysfunkce pravé komory u stabilních nemoc-

ných s akutní plicní embolií v predikci úmrtí je vysoká, pohybuje se okolo 100 %. Pozitivní předpovědní hodnota je však přes její velký diagnostický význam jen 12 % [31,32].

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

Echokardiografie před propuštěním nemocného do domácího ošetření, dlouhodobá prognóza nemocných
Prognózu nemocného během hospitalizace určuje především jeho hemodynamický stav a funkce pravé komory. Dlouhodobá prognóza po propuštění z nemocnice je ovlivňována vyvolávající příčinou plicní embolie, ale také možným rozvojem chronické tromboembolické plicní hypertenze, která se po přetrvání plicní embolie vyskytuje až u 3,8 % nemocných po 2 letech sledování. Riziko rozvoje chronické tromboembolické plicní hypertenze se zvyšuje zejména u nemocných po opakovaných plicních emboliích, mladších nemocných, dále v přítomnosti větších defektů perfuze nebo při idiopatické plicní embolii [40]. V Ribeirově práci [41] byly hodnoceny změny

funkce pravé komory a plicní hypertenze v průběhu onemocnění s jednoletým odstupem a mortalita nemocných po 5 letech. U většiny nemocných (90 %) se funkce pravé komory zlepšila a plicní hypertenze poklesla do 38 dnů od stanovení diagnózy. Nemocní s echokardiograficky stanovenou hodnotou systolického tlaku v plicnici > 50 mm Hg při přijetí měli častěji perzistující plicní hypertenzi i po 1 roce [41]. Nemocní se systolickým tlakem v plicnici > 50 mm Hg při přijetí a nemocní s přetrvávající dysfunkcí pravé komory před propuštěním z hospitalizace jsou ohroženi perzistencí plicní hypertenze a možností rozvoje chronické tromboembolické plicní hypertenze s nutností zavedení adekvátní farmakologické terapie a provedení případné endarterektomie plicnice.

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

U všech nemocných s plicní embolií je nutno před ukončením hospitalizace zopakovat echokardiografické vyšetření [42,43]. Při přetrvávající plicní hypertenzi a/nebo dysfunkci pravé komory je zvýšeno riziko rozvoje chronické tromboembolické plicní hypertenze. Tyto nemocné má pravidelně sledovat kardiolog a při přetrvávání známek plicní hypertenze a/nebo projevech selhávání pravé komory doporučit nemocného k vyšetření v centru pro léčbu plicní hypertenze.

Srdeční biomarkery

Troponiny

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

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

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

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

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

Příčina zvýšení troponinů u akutní plicní embolie není zcela jasná [50, 51]. U většiny pacientů trvá zvýšení jen po dobu kratší než 2–3 dny, zatímco u pacientů s malým non-STEMI infarktem myokardu zůstávají troponi-

Tab. 9. Stavovlivující natriuretické peptidy.

Zvyšují BNP

srdeční selhání
 vyšší věk
 ženské pohlaví
 plicní choroby
 hypertenze ve velkém oběhu
 hypertyreóza
 Cushingův syndrom
 léčba glukokortikoidy
 Connův syndrom
 cirhóza jater s ascitem
 ledvinné selhání
 paraneoplastický syndrom
 subarachnoidální krvácení

Snižují BNP

obezita
 kardiovaskulární farmaka
 inhibitory ACE
 spironolakton
 beta-blokátory dlouhodobě používané
 diuretika

niny zvýšené většinou po 10 dnů. Na vzniku zvýšených troponinů se může uplatnit současně přítomná ICHS, systémová hypotenze, zvýšený tlak v pravé komoře zvyšující spotřebu kyslíku v myokardu pravé komory, hypoxemie a pokles minutového výdeje srdečního.

Troponiny je třeba stanovit při přijetí hemodynamicky stabilního nemocného a znovu za 6–7 hod, protože jejich maximální hodnoty se objevují až za 6–12 hod po vzniku akutní plicní embolie (a podobně koronární příhody).

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

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

Důležitý je základní rozbor klinické situace. Pro řadu lékařů znamená nález zvýšených troponinů pouze diagnózu akutního infarktu myokardu, a na možnost plicní embolie většinou nemyslí. Stejně tak lze ale nahlížet na tento problém obráceně. Ve většině nemocnic bude mít patrně nemocný dříve vyšetřený troponin než provedené

spirální CT nebo plicní scan. Bude potom asi nutné ověřit, zda je zvýšená hladina troponinu způsobena plicní embolií (průkaz dysfunkce PK, plicní hypertenze atd) nebo akutní koronární příhodou (změny EKG, zvýšení enzymů, porucha kinetiky levé komory, ale normální kinetika pravé komory bez současné dysfunkce pravé komory nebo jiných známek plicní embolie). Zde bude jistě výhodné znát výsledek echokardiografie.

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

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

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

Obdobně i hodnoty NT-proBNP < 1 000 pg/ml vykazují vysokou negativní predikční hodnotu (95 % pro komplikovaný průběh, 100 % pro mortalitu) [55,56].

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

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

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

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

Dalším přínosem echokardiografie by mohl být průkaz dysfunkce pravé komory a následně i plicní embolie u nemocného přijatého pro dušnost či bolesti na hrudi s malými nebo nespecifickými či žádnými změnami na EKG, kde se zjistí zvýšené troponiny a je potřeba odlišit koronární příhodu s minimální myokardiální lézí od plicní embolie, zejména před doporučením nemocného ke koronarografii.

Další biomarkery

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

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

Diagnóza žilní trombózy

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

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

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

Tab. 10. Diagnostické postupy při suspektní žilní trombóze.

stanovení pravděpodobnosti onemocnění (anamnéza + klinické vyšetření)
D-dimery
duplexní sonografie
flebografie (MR flebografie, CT flebografie)

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

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

Duplexní sonografie se v posledních letech stala hlavní diagnostickou metodou pro žilní trombózu. V porovnání s flebografií je její provedení méně nákladné, zcela neinvazivní, opakovatelné podle potřeby sledování pacienta a u některých typů přístrojů i proveditelné na lůžku, bez nutnosti transportu pacienta. Přístrojové vybavení pro její provádění se kromě toho stalo podstatně dostupnější a kvalitnější. Předností metody, v porovnání s předchozími technikami, je kombinace

dvourozměrného zobrazení cévních struktur spolu s posouzením krevního toku pomocí barevného dopplerovského mapování a pulzní dopplerovské echokardiografie [62,64]. Kombinace uvedených ultrazvukových technik dala vyšetřovací metodě její název. Přítomnost žilní trombózy se projevuje typickými známkami, týkajícími se jednak anatomie, jednak krevního toku v žilách (tab. 11).

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

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

Odběr krve na **stanovení D-dimerů** se stal v posledních letech součástí diagnostiky žilní trombózy. Problematika tohoto testu a vhodnosti laboratorních metod používaných k jeho stanovení je podrobněji uvedena na jiném místě. Hodnoty D-dimerů jsou při akutní žilní trombóze zvýšeny, ale

Tab. 11. Znamky žilní trombózy při vyšetření duplexní sonografií.

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

Tab. 12. Klinická kritéria pravděpodobnosti žilní trombózy.

	Skóre
aktivní karcinom	1
paralýza, paréza, sádrová fixace	1
žilní trombóza v anamnéze	1
operace, ulehnutí delší než 3 dny	1
bolesti v průběhu žil	1
otok celé končetiny	1
otok lýtky (obvod + 3 cm)	1
vytlačitelný edém v podkoží na symptomatické dolní končetině	1
podkožní nevarikózní kolaterály	1
alternativní diagnóza pravděpodobná	-2

jejich vysoká hladina sama o sobě není k průkazu onemocnění postačující, z důvodu nízké specifické hodnoty. Ke zvýšení hodnot může docházet v celé řadě klinických situací, jako jsou infekce, zánehy, těhotenství, trauma, krvácení, pooperační stavy, maligní onemocnění aj. Hlavní hodnota testu spočívá v jeho negativitě, která umožňuje s vysokou pravděpodobností vyloučit přítomnost akutní žilní trombózy.

Ke standardizaci klinického **posouzení pravděpodobnosti žilní trombózy** byl navržen výpočet skóre na základě 10 bodů, týkajících se jednak anamnézy (rizika žilní trombózy), jednak klinického stavu (tab. 12) [69]. Součet bodů 2 a více je známkou pravděpodobnosti akutní žilní trombózy, zatímco výsledek nižší než 2 umožňuje považovat tuto diagnózu za nepravděpodobnou. Diagnostický postup, založený na určení pravděpodobnosti nebo nepravděpodobnosti žilní trombózy, byl testován a úspěšně ověřen v řadě klinických studií a stal se sou-

částí doporučených vyšetřovacích algoritmů.

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

Ve druhé skupině pacientů, s klinicky pravděpodobnou žilní trombózou, je podezření na onemocnění konfrontováno u všech pacientů jak s hodnotami D-dimerů, tak s nálezem při duplexní sonografii. V případě negativy obou testů je možné vyšetření i celkově uzavřít bez průkazu žilní trombózy. Pozitivní nálezn při duplexní sonografii vede k zahájení antikoagulační léčby. Negativní sonografický nálezn při vysoké klinické pravděpodob-

nosti a pozitivitě D-dimerů vyžaduje ověření opakovaným sonografickým vyšetřením (s několikadenním až 1týdenním odstupem), případně provedením flebografie.

Zobrazovací metody

V diagnostice akutní plicní embolie hrají zásadní roli zobrazovací metody.

Patří mezi ně:

1. spirální CT angiografie
 2. ventilačně-perfuzní scan, ev. perfuzní scan hodnocený spolu s RTG snímkem hrudníku
 3. klasická plicní angiografie získaná srdeční katetrizací
 4. digitální subtrakční angiografie
- Zobrazení magnetickou rezonancí se dosud nalézá ve výzkumném stadiu.

Spirální CT angiografie

Spirální CT angiografie (CTA) se stala v posledních letech hlavní zobrazovací metodou akutní plicní embolie. Umožňuje přímé zobrazení plicního cévního řečiště v mnohem kratší době než při klasickém CT. Stejně jako při plicní angiografii je nutné použít kontrastní látku. Používá se 100–120 ml neionické kontrastní látky (jodová koncentrace 300–350 mg/ml) [71]. Technickým vrcholem současnosti jsou multidetektorové spirální CT přístroje, které snímají najednou několik vrstev (až 64). Umožňují tak zkrátit dobu expozice při zadrženém dechu na dobu kratší než 10 s u 16detektorových přístrojů [71,72]. Již ale 4detektorové přístroje mají stejnou diagnostickou přesnost jako klasická plicní angiografie. Jejich hlavní výhodou však je možnost zobrazení i subsegmentálních plicních arterií [72]. Metodika CTA angiografie je podrobněji uvedena na jiném místě [71]. Negativní prediktivní hodnota normálního nálezu na CTA dosahuje 98 %, a je tak shodná s výsledky klasické plicní angiografie [71].

Známku plicní embolie je intraluminální defekt nebo úplná okluze tepny. Klínovité parenchymatózní leze (přechodné hemoragické prosáknutí nebo plicní infarkt) také naznačují

akutní plicní embolii. Spirální CTA prvé generace má určitou nevýhodu v omezeném zobrazení segmentálních a hlavně subsegmentálních plicních tepen. Multicentrická studie Van Strijena et al [73] ukázala, že senzitivita 1detektorového spirálního CT činí jen 69 % a specifická 84 %. Tito autoři proto nedoporučují k vyloučení žilní tromboembolie pouze 1detektorovou spirální CTA, vždy má být doplněno vyšetřením žilního systému dolních končetin (ultrazvukem nebo CT venografií – CTV).

CTA má větší senzitivitu v diagnostice plicní embolie nežli ventilačně-perfuzní scan. CTA může též rozpoznat dilataci pravé komory. Existují již první studie porovnávající CTA s plicní arteriografií [74–76].

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

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

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

Další metaanalýza [78] vyšetření CTA zahrnuje 15 studií s 3 500 pacienty, u nichž bylo k vyloučení diagnózy plicní embolie použito CTA. Přestože se jednalo o studie používající převážně jednořadovou CT, činila

negativní prediktivní hodnota 99,1 %, což bylo dobře porovnatelné s dříve uveřejněnými daty negativní prediktivní hodnoty plicní angiografie – 98,4 % [75] a 100 % [76] a převyšovalo negativně prediktivní hodnoty u ventilačně-perfuzní scintigrafie s negativním nebo málo pravděpodobným výsledkem (rozmezí 75,9–88 %) [77,78].

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

Rozvoj multidetektorového spirálního CT hrudníku znamená velký pokrok v diagnostice akutní plicní embolie. CTA provedená multidetektorovým přístrojem umožňuje zobrazit i subsegmentální plicní tepny. Výskyt hluboké žilní trombózy u pacientů s negativním nálezem na multidetektorové spirální CT angiografii je velice nízký – podle Perriera et al [80] činí pouze 0,9 %. 3měsíční riziko vzniku žilních tromboembolií u pacientů, u nichž byla plicní embolie vyloučena multidetektorovým CTA, je nízké – 1,5 % (95% CI 0,9–2,7 %). Podle Perriera et al [80] stanovení D-dimerů ELISA metodou a multidetektorová CTA vylučují plicní embolii s velkou pravděpodobností a nevyžadují provedení duplexní sonografie žil dolních končetin. Pokud není k dispozici multidetektorové CTA a v nemocnici je jen přístroj s jednou řadou detektorů, pak je vhodné v diagnostickém postupu ponechat duplexní sonografii hlubokého žilního systému nebo doplnit v jednom sezení nepřímou CT venografií.

V roce 2006 byla uveřejněna velká holandská studie CHRISTOPHER [14], která použila CTA jako hlavní diagnostickou metodu. Jedná se o největší prospektivní multicentrickou studii, do níž bylo soustavně za-

řazeno 3 138 pacientů s podezřením na akutní plicní embolii. Většina použitých přístrojů byla multidetektorových. Studie využívala ke stanovení klinické pravděpodobnosti akutní plicní embolie Wellsovo skóre [13], D-dimery a CTA. Interpretace součtu bodů Wellsova skóre byla jednodušší: méně než 4 body značilo diagnózu nepravděpodobnou, více než 4 body pak diagnózu pravděpodobnou. Pokud se jevila podle Wellsova skóre diagnóza nepravděpodobná, byly stanoveny D-dimery, a pokud byly i ty negativní, pak byla plicní embolie vyloučena. U všech ostatních pacientů bylo provedeno CTA. Z 2 206 pacientů, účastníků studie, klinická nepravděpodobnost a negativní D-dimery vyloučily 1 057 nemocných a 1 028 z nich nebylo léčeno antikoagulační léčbou. Během následujících 3 měsíců se vyskytla nefatální plicní embolie u 0,5 % z nich [14]. CTA pak vyloučila plicní embolii u 1 505 pacientů, z nichž 1 436 nebylo léčeno antikoagulační léčbou [14]. 3měsíční výskyt žilní tromboembolie činil 1,3 % a plicní embolie byla možnou příčinou úmrtí u 0,5 % (tab. 13) [14].

Výsledky studie CHRISTOPHER [14] jsou v soulase s výsledky klasické plicní angiografie provedené katetrizačně, jak jsme již uvedli v citované práci van Beeka et al [79].

Diagnostika akutní plicní embolie se tak zjednodušuje. V algoritmu se vyskytuje jen propočít klinické pravděpodobnosti, stanovení D-dimerů jen u nemocných s nízkou klinickou pravděpodobností plicní embolie a multidetektorové CTA. Pokud je k dispozici jen 1detektorové spirální CT, mělo by být součástí algoritmu také vyšetření duplexní sonografie žil dolních končetin.

Na počátku roku 2004 bylo v České republice 125 spirálních CT přístrojů, z čehož asi 1/3 byla multidetektorových [71].

Nedávno byly uveřejněny výsledky studie PIOPED II [81]. Autoři této multicentrické americké studie, která po-

Tab. 13. Výskyt příhod žilní tromboembolie během 3 měsíců ve studii CHRISTOPHER [14] (n = 3 138).

	n	všechny PE	fatální PE
APE nepravděpodobná + negativní D-dimery	1 028	0,5 %	0
APE vyloučena CTA	1 436	1,3 %	0,5 %
CT normální	764	1,2 %	0,4 %
CT jiná diagnóza	672	1,3 %	0,6 %
APE diagnostikovaná CTA	674	3,0 %	1,6 %

Tab. 14. Radiační zátěž V/Q scanu a spirálního CT při plicní embolizaci u těhotných a netěhotných žen. Podle Grovese et al [83].**Efektivní dávka záření u ženy:**

perfúzní scintigrafie (^{99m} Tc-MAA)	0,6–1,2 mSv
ventilační scintigrafie (^{87m} Kr)	0,03–0,1 mSv
ventilační scintigrafie (^{99m} Tc-DTPA-aerosol)	0,14–0,28 mSv
spirální CTA	2–8 mSv
(pozn.: v mléčné žláze je dávka asi 20 mGy)	

Dávka na plod:

pouze perfúzní scintigrafie plic	
(s redukovanou dávkou ^{99m} Tc-MAA)	0,14–0,25 mGy
ventilačně-perfúzní scintigrafie	
(s obvyklou aktivitou ^{99m} Tc-MAA a ^{99m} Tc-aerosolem)	0,64–0,80 mGy
ventilačně-perfúzní scintigrafie	
(s obvyklou aktivitou ^{99m} Tc-MAA a ^{87m} Kr)	0,28–0,50 mGy
spirální CTA	0,03–0,13 mGy

U dospělých žen je z hlediska radiační zátěže jednoznačně výhodnější ventilačně-perfúzní scan, jak z hlediska efektivní dávky, tak pro menší ozáření mléčné žlázy (při CT asi 8krát vyšší než u RTG mamografie). Naopak v graviditě je lepší CTA – menší záření. Plicní scan má jedinou výhodu v současném možném provedení radionuklidové flebografie.

užívala 4-, 8- nebo 16detektorové spirální CT přístroje, zjistili zlepšení senzitivity CTA z 83 % na 90 % současným provedením zobrazení žil dolních končetin a pánve (CTV). Je třeba mít na paměti, že se kombinací CTA a CTV zvyšuje radiační zátěž, což je třeba zvažovat zejména u mladých nemocných.

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

Radiační zátěž CT plicní angiografie a ventilačně-perfúzní scintigrafie.

Uvádíme také radiační zátěži V/Q scanu a spirálního CT při plicní embolizaci u těhotných a netěhotných žen podle Grovese et al (tab. 14) [83].

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

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

Plicní scintigrafie

Plicní scintigrafie je metoda zobrazující regionální prokrvení a provzdušnění plic. Její efektivita byla v minulých asi 30 letech ověřena v celé řadě klinických studií [1].

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

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

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

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

Interpretační kritéria. Interpretačních kritérií existuje celá řada [86], vždy je důležitá znalost současného skiagramu/CT plic. Jsou vhodná pro začínající lékaře a pro výuku, nemožno nahradit hodnocení zkušeným lékařem.

Diagnostická přesnost. Senzitivita, specifita správnosti plicní scintigrafie

fie pro diagnózu embolie do plicnice je 76 %, 85 % a 81 % pro planární vyšetření a 97 %, 91 % a 94 % pro SPECT vyšetření [87]. Reprodukovatelnost čtení nálezů scintigrafie mezi hodnotiteli je 94 % pro planární vyšetření a 88 % pro SPECT vyšetření [88].

Negativní předpovědní hodnota plicní scintigrafie. Pistolesi a Miniati [89] prokázali negativní předpovědní hodnotu scintigrafie 98 %, Kruij et al [90] pak 99 %. U pacientů s negativním výsledkem plicní scintigrafie, kteří nebyli léčeni antikoagulační léčbou, bylo riziko následné tromboembolie 0,9 % [87], nebo dokonce jen 0,5 % [91].

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

Plicní scintigrafie je vhodnější nežli CTA v případech, v nichž je potřeba zvažovat riziko ionizujícího záření a riziko podání kontrastní látky. Jedná se zejména o pacienty se sníženou funkcí ledvin a fertlní ženy [93]. Použití obou metod závisí na místní situaci, dostupnosti obou metod a zkušenosti interpretujících lékařů. Vždy je třeba zvážit rizika u vybraných skupin pacientů.

Zobrazovací metoda by měla být ideálně použita do 1 hod u akutní masivní plicní embolie a do 24 hod u akutní plicní embolie, která není masivní.

Již jsme uvedli, že CTA se stalo suverénní diagnostickou metodou v diagnostice akutní plicní embolie. Nic-

méně plicní scintigrafie si zachovává svůj význam v následujících situacích:

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

Z hlediska senzitivity je ventilačně-perfuzní scan nadřazen CTA při detekci chronické tromboembolické plicní hypertenze.

Magnetická rezonance (MR)

Angiografie magnetickou rezonancí s gadoliniem vykazuje střední senzitivitu (77–100 %), ale vysokou specifitu (95–98 %), jak to ukazují data metaanalýzy s gadoliniem prováděné MR angiografie [94]. Oudwerk et al uveřejnili v roce 2002 porovnání MR angiografie s gadoliniem s klasickou plicní angiografií [95]. Senzitivita MR angiografie činila 100 % pro embolie umístěné v centrálních a lobárních arteriích, 84 % pro embolie v segmentálních arteriích, ale jen 40 % pro embolie umístěné v subsegmentálních arteriích [95]. Nedostatkem magnetické rezonance, stejně jako 1 detektorové CTA, je nízká senzitivita pro malé, subsegmentálně uložené plicní embolie. V současné době nemůže negativní výsledek magnetické rezonance jednoznačně vyloučit plicní embolii [96] a CTA je považována za metodu přesnější. Magnetická rezonance je nicméně poměrně rychlé vyšetření a taktéž nevyžaduje podání jodové kontrastní látky vystavující pacienty rizikům alergické reakce a nefrotoxicity. Podání gadoliniového kon-

trastu je nemocnými lépe tolerováno. Potencionálně může sloužit MR angiografie a MR flebografie u pacientů, u nichž je kontraindikována CTA pro alergii na kontrastní látku [96]. V současné době probíhá velká prospektivní multicentrická studie PLOPED III porovnávající přesnost a úlohu plicní MR angiografie a MR flebografie s CTA a CT venografií u 1 000 pacientů. Výsledky této studie se očekávají na jaře roku 2008.

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

Plicní arteriografie

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

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

Podle doporučení American Thoracic Society 1999 [97] zahrnují relativní kontraindikace významné riziko krvácení a renální insuficienci. U nemocných s renální insuficiencí musí být zajištěna dostatečná hydratace před, během a po plicní angiografii. Onemocnění jako diabetes a mnohočetný myelom mohou zvyšovat výskyt akutní renální insuficience po angiografii. Tato opatření platí všeobecně pro angiografická vyšetření [98].

Nejčastěji se užívá pig tail katétr nebo Grollmanův katétr. Plicní angiografie se má provádět selektivně jednostranně v předozadní a v přední šikmé projekci. Vyšetření v jedné projekci vstříkem do kmene plicnice nebo

Tab. 15. Komplikace plicní angiografie na podkladě velkých souborů nemocných.

	PIOPED studie [99] n = 1 111	Mills et al 1980 [100] n = 1 350	Nilsson et al 1998 [101] n = 707
mortalita	1,0 %	0,2 %	0
nutnost intubace nebo kardiopulmonální resuscitace	0,4 %	0,4 %	0
ledvinné selhání	0,3 %	0	0
perforace srdeční	0	1,0 %	0
menší komplikace	0,9 %	0,3 %	1,4 %

dokonce do pravé síně se považuje za nedostatečné k vyloučení plicní embolie. Velkoformátová angiografie je nahrazována digitálním záznamem s vysokou rozlišovací schopností. Význam digitální angiografie se subtrakcí (DSA) či bez ní je především při detailním hodnocení, kdy superselektivní vstříky a zvětšení obrazu mohou dopomoci při nejasném nálezu. Používáme nízkosmolární neionické kontrastní látky [99], které jsou nemocnými dobře tolerovány.

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

Komplikace se vyskytují u 1–2 % na pracovištích s větš zkušeností s plicními arteriografiemi (tab. 15). Při bloku levého Tawarova raménka je plicní arteriografie provázána vyšším rizikem (možnost vzniku asystolie) a nemocný by měl být zajištěn dočasnou stimu-

lační elektrodou. Výrazně zvýšené riziko plicní arteriografie je u nemocných s konečným diastolickým tlakem v pravé komoře 20 mm Hg a vyšším.

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

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

V Praze v IKEM bylo provedeno víc než 500 plicních arteriografií bez úmrtí. Nilsson et al [101] se domnívají, že při použití moderních kontrastních látek a adekvátní technice je plicní arteriografie bezpečnou metodou.

Vyšetření by se měla provádět jen na pracovištích s katetrizačním provozem

a vybavených příslušnou RTG technikou. Nemocnice provádějící plicní arteriografie jen ojediněle mohou mít vyšší počet komplikací tohoto výkonu.

Součástí správně provedené plicní arteriografie by mělo být též měření hemodynamiky, které přináší mnoho dalších, cenných klinických informací, umožňujících racionálnější a selektivnější přístup jak k diagnostice, tak především k léčbě plicní embolie. Pokud se při plicní angiografii ukáže podezření na plicní embolii jako mylné, hemodynamické údaje nás obvykle vedou ke správné diagnóze. Naopak při prokázané masivní plicní embolii je možné se ihned pokusit o fragmentaci plicního embolu.

Hemodynamické vyšetření

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

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

Stoupají i plicní tlaky pravého srdce, tj. konečný diastolický tlak v pravé komoře a střední tlak v pravé síni. Srdeční index je snížen. Hemodynamické vyšetření nejvíce napomáhá v rozlišení

Tab. 16. Typické změny hemodynamiky u vybraných srdečních onemocnění či stavů.

	tlak v pravé síni	tlak v plicnici	tlak v zaklínění	srdeční index
srdeční selhání levostranné	normální	zvýšený	zvýšený	snížený
mitrální vady	normální	zvýšený	zvýšený	normální nebo snížený
plícní embolie	zvýšený	zvýšený	normální	snížený
tamponáda	zvýšený	zvýšený (diastolický více než systolický), diastolická ekvalizace tlaků	zvýšený	snížený
selhání pravé komory (IM pravé komory)	zvýšený	normální	normální	snížený
hypovolemie	normální nebo snížený	normální nebo snížený	normální nebo snížený	snížený

nemocných s levostranným srdečním selháním (např. při akutním infarktu myokardu), skrytou formou konstrikce perikardu a srdeční tamponádou. Umožňuje též stanovit prognózu (střední tlak v plicnici vyšší 30 mm Hg – závažná prognóza).

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

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

Hemodynamické vyšetření by mělo vždy být součástí plicní angiografie.

Diagnostická strategie

Diagnostika akutní plicní embolie se opírá tedy o posouzení klinické pravděpodobnosti, D-dimery, echokardiografii a CTA (plicní scintigrafii). Stanovení D-dimerů má význam jen u nemocných s nízkou klinickou pravděpodobností. Lze bezpečně nezahajovat antikoagulační léčbu (nebo ji přerušit) u nemocných vykazujících nízkou klinickou pravděpodobnost akutní plicní embolie v kombinaci s negativními D-dimery, což však platí jen pro metody vykazující 99–100 % senzitivitu. Duplexní sonografie je nutná na pracovištích se spirálním CT 1. generace, nikoliv u multidetektorových přístrojů. Součástí vyšetření by měla být echokardiografie a u normotenzních pacientů také stanovení funkce pravé komory echokardiografií a stanovení troponinů. Nález dysfunkce pravé komory spolu se zvýšenými troponiny označuje více rizikovou skupinu normotenzních nemocných.

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

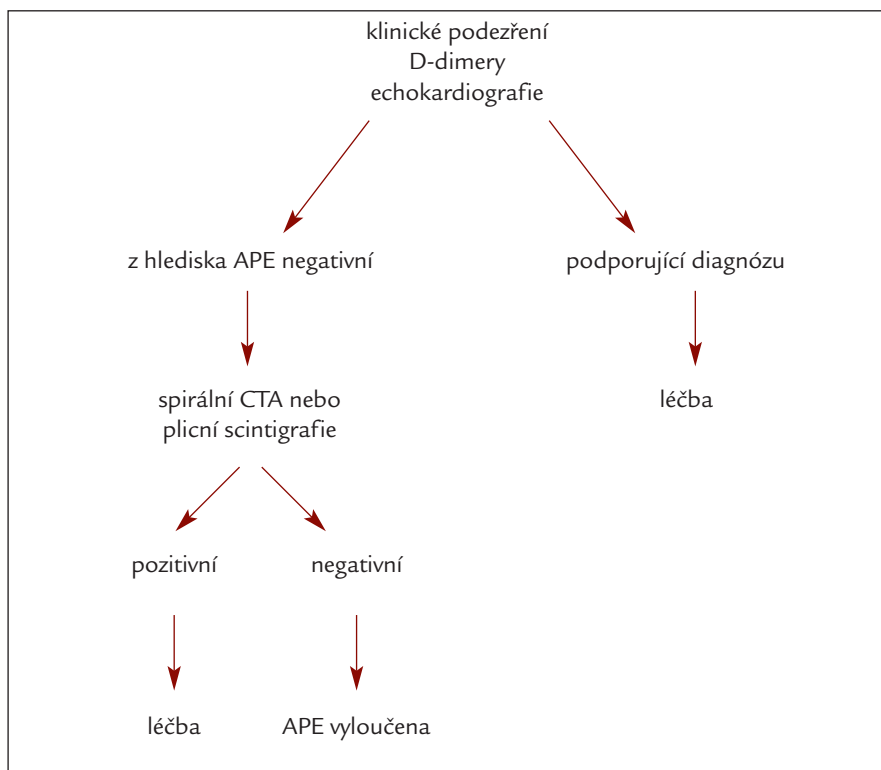
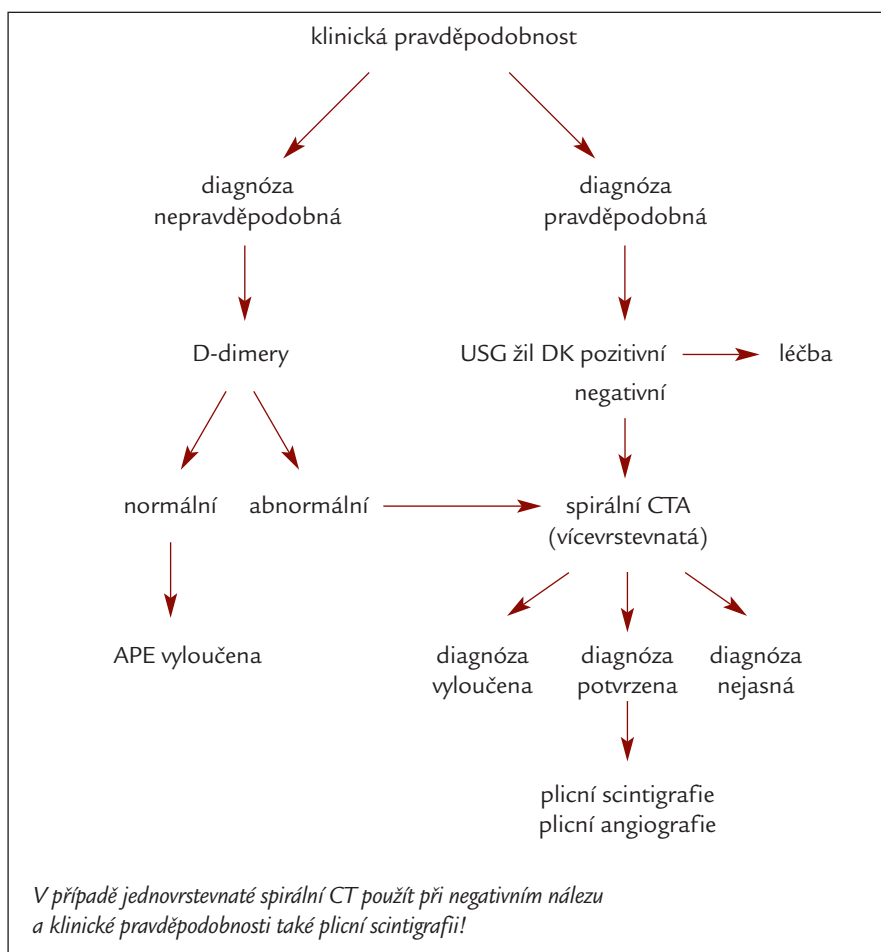


Schéma 1. Algoritmus diagnostiky akutní masivní plicní embolie (hemodynamicky nestabilní).



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

Schéma 2. Algoritmus hemodynamicky stabilní plicní embolie.

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

Závěrem uvádíme návrh 2 algoritmů (schéma 1 a 2).

Prvý algoritmus je stanoven pro akutní masivní plicní embolii hemodynamicky nestabilní. Tento algoritmus se opírá o klinickou pravděpodobnost a echokardiografické vyšetření [102]. Pokud nejsou k dispozici, nebo jsou technicky málo přesvědčivé nebo z hlediska plicní embolie negativní, je nutné provést spirální CT.

Druhý algoritmus je stanoven pro hemodynamicky stabilní plicní embolii.

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

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

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

Biomarkery (troponiny a/nebo natriuretické peptidy) používáme jen u hemodynamicky stabilních nemoc-

Tab. 17. Hraniční hodnoty biomarkerů.

Biomarker	Hraniční hodnota (při vyšší hodnotě vyšší riziko)
troponin T	0,9 ng/ml
BNP	50 pg/ml
NT-proBNP	1 000 pg/ml

ných. V případě jejich pozitivity je nutné echokardiografické vyšetření k vyloučení dysfunkce pravé komory srdeční.

Uvádíme také hraniční hodnoty biomarkerů (tab. 17). U troponinu I se hraniční hodnoty liší za použití různých metodik a neexistuje mezinárodní shoda.

Postup u pacientů vykazujících alergii na kontrastní látku obsahující jod. U mírně až středně těžké alergie podáme před CTA steroidy [103]. U pacientů s anamnézou silné alergické reakce používáme duplexní sonografii žil dolních končetin a plicní scintigrafii. Existují také první zkušenosti s použitím gadolinia při CTA [104].

Diagnostika plicní embolie u pacientů s porušenou ledvinovou funkcí. U pacientů s dysfunkcí ledvin dáváme přednost v diagnostice akutní plicní embolie duplexní sonografii žil dolních končetin, v případě negativního nálezu plicní scintigrafii [103].

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

Diferenciální diagnóza akutní plicní embolie

Náhlý vznik dušnosti může provázet některá srdeční a plicní onemocnění. Ze srdečních onemocnění je to nej-

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

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

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

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

Prognóza

Prognóza plicní embolie je ovlivňována a) rozsahem plicní cévní obstrukce,

- b) předchozím stavem kardiopulmonálního systému,
c) dalšími faktory [105].

Mezi další faktory patří věk, přítomnost maligního onemocnění, mozková cévní příhoda.

Krátkodobá prognóza plicní embolie závisí na závažnosti klinického stavu a je též ovlivněna přítomností dysfunkce pravé komory srdeční na echokardiografii. Prognóza nepoznané a tudíž neléčené plicní embolie je podstatně horší a mortalita je 2–3krát vyšší. Tito nemocní vykazují také vysoké riziko smrtelných nebo nefatálních recidiv.

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

Na recidivy plicní embolie umírá kolem 18 % pacientů s akutní masivní nebo submasivní plicní embolií.

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

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

Dlouhodobá prognóza po propuštění z nemocnice je ovlivňována vyvolávající příčinou plicní embolie, ale také možným rozvojem chronické tromboembolické plicní hypertenze, která se po přestálé plicní embolii vyskytuje u 1–3,8 % nemocných po 2 letech sledování [40,107]. V Ribeirově práci [41] byly hodnoceny změny funkce pravé komory a plicní hypertenze v průběhu onemocnění s jednoročním odstupem a mortalita nemocných po 5 letech. U většiny nemoc-

ných (90 %) se funkce pravé komory zlepšila a plicní hypertenze poklesla do 38 dnů od stanovení diagnózy. Nemocní s echokardiograficky stanovenou hodnotou systolického tlaku v plicnici > 50 mm Hg při přijetí měli častěji perzistující plicní hypertenzi i po 1 roce [41]. Nemocní se systolickým tlakem v plicnici > 50 mm Hg při přijetí a nemocní s přetrvávající dysfunkcí pravé komory před propuštěním z hospitalizace jsou ohroženi perzistencí plicní hypertenze a možností rozvoje chronické tromboembolické plicní hypertenze s nutností zavedení adekvátní farmakologické terapie a provedení případné trombendariektomie plicnice.

Doporučení: pacienti po masivní nebo submasivní plicní embolii by měli být echokardiograficky kontrolováni před propuštěním. Pokud přetrvávají známky dysfunkce pravé komory a/nebo plicní hypertenze, je potřeba kardiologické kontroly za další 3 měsíce. Pokud i po 3 měsících antikoagulační léčby přetrvávají známky dysfunkce pravé komory a/nebo plicní hypertenze, je třeba provést další zobrazovací vyšetření (shodné s tím, které bylo použito v akutní fázi – jinými slovy CTA nebo plicní scan).

Zvláštní pozornost vyžadují také pacienti s idiopatickou žilní tromboembolií.

Léčba

V klinické praxi jsou cenné údaje o náhlém vzniku dušnosti provázené typickými EKG a echokardiografickými známkami akutní plicní embolie. To postačuje u nestabilních pacientů k zahájení léčby. Klinicky zjistitelná hluboká žilní trombóza rovněž představuje indikaci k léčbě.

Podpůrná léčba při akutní masivní plicní embolii

U nemocných s normálním krevním tlakem a nízkým minutovým výdejem srdečním lze použít dobutamin a dopamin. Jak dopamin, tak dobutamin zvyšují minutový výdej srdeční, aniž ovlivňují tepovou frekvenci, systémový

krevní tlak a tlak v plicnici. U nemocných s hypotenzí jen noradrenalin do překlenutí doby kauzální léčby, nebo dobutamin a dopamin. Data o jeho použití u plicní embolie jsou skrovná. Vhodná je současná inhalace kyslíku nazální cestou. Pokud je třeba mechanické ventilace, je třeba se pečlivě snažit omezit její negativní hemodynamické důsledky. Pozitivní nitrohruďní tlaky vyvolané mechanickou ventilací snižují žilní návrat a zhoršují pravostranné srdeční selhání. Někteří autoři používají malé dechové objemy (7 ml/kg). Použití infuze 500 ml dextransu 40 je rozporné.

Trombolytická léčba u masivní plicní embolie komplikované srdeční zástavou

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

Situace je složitější u srdečních zástav vzniklých mimo nemocnici, u těch je diagnóza onemocnění nebo komplikace, které vedly k zástavě, velmi často nemožná.

Podle analýzy většiny publikovaných kazuistik a souborů pacientů se srdeční zástavou mimo nemocnici v le-

tech 1966–2000 je až ve 2/3 příčinou srdeční zástavy akutní infarkt myokardu nebo akutní plicní embolie [108, 111]. V této analýze bylo popsáno 150 nemocných s fulminantní akutní plicní embolií, u kterých vedla přednemocniční aplikace trombolytické léčby k výraznému zlepšení. Výsledky této analýzy potvrdila i prospektivní randomizovaná studie u 90 nemocných se srdeční zástavou vzniklou mimo nemocnici a nutností protrahované kardio-pulmo-cerebrální resuscitace. Atypické bolusové podání alteplázy (50 mg alteplázy po 15 min neúspěšné resuscitace a ev. opakování této dávky po dalších 15 min) bylo spojeno s významně častějším návratem spontánní cirkulace. Vyšší byl i počet nemocných následně přijatých do nemocnice i počet z nemocnice propuštěných. Navíc ve skupině léčených trombolýzou nebyl pozorován častější výskyt vážných krvácivých komplikací v souvislosti s kardio-pulmo-cerebrální resuscitací. Je však také potřeba zmínit vysokou krátkodobou mortalitu v této studii, která v obou skupinách přesahovala 90 % [111,112]. Na základě současných poznatků lze tedy říci, že u nemocných se srdeční zástavou vzniklou mimo nemocnici by trombolytická léčba měla být aplikována v případě velkého podezření na akutní plicní embolii jako příčinu zástavy, a to i v případě relativních kontraindikací této léčby. Použijeme alteplázu v titračním opakovaném bolusovém podání (postupné aplikace 10–50 mg podle efektu do celkové dávky 100 mg).

Trombolytická léčba u pacientů bez srdeční zástavy

Hlavní pilíř léčby akutní plicní embolie tvoří snaha o odstranění obstrukce v plicním cévním řečišti. Volba léčby závisí na rozsahu plicní embolie. Neexistují přímé důkazy o tom, že by trombolytická léčba vedla k většímu snížení mortality nežli léčba heparinem. Existují však důkazy z několika studií, že trombolytická léčba podstatně rychleji uvolňuje obstrukci plic-

ního cévního řečiště vyvolanou tromboembolií. Za 24 hod po začátku léčby je uvolnění obstrukce významně větší při trombolytické léčbě nežli při léčbě heparinem; důkazy přinesly opětované plicní arteriografie, plicní scintigrafie, hemodynamické nálezy (ústup plicní hypertenze) i nálezy echokardiografické [113,114]. Proto je trombolytická léčba indikována především u masivní plicní embolie, vedoucí k hemodynamické nestabilitě (kardiogenní šok, akutní cor pulmonale, synkopa), při níž může rychlé uvolnění obstrukce plicní cirkulace zachránit život.

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

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

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

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

Indikace trombolytické léčby

Trombolytická léčba je indikována u těchto stavů:

- masivní plicní embolie, provázené kardiogenním šokem nebo hypotenzí

(systolický tlak nižší než 90 mm Hg nebo pokles systolického tlaku o > 40 mm Hg) nebo projevy akutního pravostranného srdečního selhání nebo synkopou

- větší plicní embolie u nemocných s omezenou kardiopulmonální rezervou
- plicní embolie neustupující při léčbě heparinem
- recidivující a narůstající plicní embolie
- přítomnost trombů v pravém srdci
- foramen ovale apertum s pravolevým zkratem

Vhodná je též u nemocných s těžší hypoxemií přítomnou i při inhalaci vysoké koncentrace kyslíku. U submasivní plicní embolie provázené dysfunkcí pravé komory a zvýšenými troponiny je třeba zvážit tuto léčbu, zejména u nemocných postrádajících i relativní kontraindikace trombolytické léčby. Vhodná je také u subakutní plicní embolie.

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

Existuje jediná randomizovaná studie, která porovnála prospektivně trombolytickou léčbu (infuzi streptokinázy 1,5 mil jednotek trvající 1 hod) s léčbou heparinem u hemodynamicky nestabilních nemocných s akutní plicní embolií (byla provázena hypotenzí). Tato studie musela být přerušena již po prvních 8 nemocných pro nápadný rozdíl v mortalitě ve pro-

spěch trombolytické léčby [116]. Nemyslíme si, že u hemodynamicky nestabilních nemocných již bude někdy porovnání obou způsobů léčby provedeno.

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

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

Nedávno byla uveřejněna metaanalýza studií porovnávajících trombolytickou léčbu s léčbou antikoagulační [118]. Tato metaanalýza zahrnuje 11 randomizovaných studií. Metaanalýza zahrnovala celkem 748 nemocných, z čehož 374 bylo léčeno trombolytickou léčbou a 374 pacientů bylo léčeno heparinem. V 7 z 11 studií existoval náznak lepšího účinku trombolýzy. Rozdíl ve výskytu úmrtí nebo recidivy plicní embolie činil sice 33 % (6,7 % vs 9,6 %), relativní riziko 0,67, ale tento rozdíl nebyl statisticky významný. Mortalita činila 4,3 % ve skupině nemocných léčených trombolýzou a 5,9 % ve skupině léčené heparinem (nevýznamný rozdíl). Z této poměrně nízké mortality vyplývá, že ve většině

studií se jednalo o stabilizované nemocné. Výskyt recidiv plicní embolie byl nevýznamně nižší u nemocných léčených trombolytickou léčbou (2,7 % vs 4,3 %). Významný byl naproti tomu rozdíl v kombinovaném cíli úmrtí a recidivy plicní embolie, který vykazoval poměr šancí 0,45 ve prospěch trombolytické léčby u nemocných s větší plicní embolií [118].

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

Hemodynamicky nestabilních nemocných však nebývá více než 10–15 %. Hemodynamicky stabilizovaní nemocní s akutní plicní embolií však představují heterogenní skupinu. Přítomnost dysfunkce pravé komory při echokardiografickém vyšetření u normotenzních nemocných s akutní plicní embolií zvyšuje riziko těchto pacientů až 2krát [7,31]. 30–40 % pacientů s akutní plicní embolií vykazuje sice hemodynamickou stabilitu, ale při echokardiografii vykazují známky dysfunkce pravé komory. Tito nemocní vykazují zvýšené riziko.

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

V roce 2002 byla uveřejněna první randomizovaná, dvojitě zaslepená studie léčby akutní plicní embolie porovnáující alteplázu s heparinem vs heparin s placebem u hemodynamicky stabilních nemocných, kteří vykazovali známky dysfunkce pravé komory nebo plicní hypertenze [119]. Plicní hypertenze byla určována podle trikuspidálního regurgitačního jetu většího než 2,8 m/s nebo podle změřené tlaku v plicnici (střední tlak v plicnici > 20 mm Hg) nebo podle vzniku nových EKG známek zatížení pravé komory (kompletní nebo nekompletní blok pravého raménka, S_1Q_3 nebo negativní vlny T ve V_1 – V_3).

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

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

Studie Konstantinidese et al [119] dosáhla primárního cíle díky jen nižší

Tab. 18. Výhody a nevýhody trombolytické léčby akutní plicní embolie.

Výhody	Nevýhody
Snižuje mortalitu odstraněním pravostranného srdečního selhání;	Může zvýšit mortalitu vznikem fatálních krvácivých komplikací;
Brání recidivám PE – odstraňuje též současně existující žilní trombózu;	Může umožnit recidivy plicní embolie uvolněním žilních trombů;
Zlepšuje životní kvalitu sníženým výskytem chronické plicní hypertenze;	Může zhoršit životní kvalitu vznikem cévní mozkové příhody;
Snižuje náklady tím, že rychleji vede ke kompletní úpravě;	Náklady léčby samotné jsou vyšší použitím nákladných trombolitik;

nutnosti eskalace léčby ve skupině léčené alteplázou; jednalo se jen o nutnost nasazení trombolýzy.

Nízká celková mortalita pacientů ve studii MAPPET-3 [119] ukazuje nutnost další stratifikace hemodynamicky stabilních normotenzních nemocných s akutní plicní embolií. Již jsme uvedli, že existují nové možnosti stratifikace hemodynamicky stabilních normotenzních nemocných s akutní plicní embolií. Stanovení troponinů v kombinaci s dysfunkcí pravé komory výrazně zvyšuje riziko hemodynamicky stabilních nemocných [46,49]. U těchto nemocných lze uvažovat o nasazení trombolytické léčby. Nicméně je třeba znovu zdůraznit, že rozhodování obecně není jednoduché a je třeba individuálně zvážit výhody i rizika trombolytické léčby.

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

Zůstává tedy základní otázka: mají se všichni nemocní se zvýšením troponinů a s dysfunkcí pravé komory léčit trombolýzou? V tomto smyslu existuje náležitá nutnost randomizované prospektivní studie. Zatím je nutný individuální postup se zvážením nejen možného přínosu, ale i možného rizika trombolytické léčby. Podle směrnic European Pulmonary Embolism Task Force má být trombolýza zvažována u stabilizovaných normotenzních nemocných, u nichž jsou přítomny známky dysfunkce pravé komory za předpokladu chybění zvýšeného rizika krvácivých komplikací [1].

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

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

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

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

Zkrácení doby podávání trombolytika nevyžaduje kontrolu hemokoagulačních parametrů, používá se rozsáhle u akutního infarktu myokardu a osvědčilo se plně u alteplázy, v nedávné době pak také u streptokinázy

a u urokinázy [120]. **V dávkování dáváme přednost krátkodobé léčbě plicní embolie streptokinázou, a to v dávce 1,5 milionu j v infuzi trvající 1–2 hod.**

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

Je důležité připomenout, že trombolytickou léčbu lze na rozdíl od akutního infarktu myokardu zahájit i později, tj. až do 14 dnů od vzniku prvních příznaků, např. při neustupujících obtížích při léčbě heparinem nebo při progresi či perzistenci kritického stavu.

Čas podání trombolytika je ovlivněn především rozsahem postižení plicního řečiště.

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

Není prokázáno, zda je lokální pulzní aplikace trombolytika do plicnice účinnější nežli nitrožilní infuze.

t-PA. t-PA (alteplázu) podáme v dávce 10 mg i.v. jako bolus během 1–2 min, dále podáváme 90 mg t-PA ve formě kontinuální i.v. infuze po dobu 2 hod.

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

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

Streptokináza. V dávkování dáváme přednost krátkodobé léčbě plicní embolie streptokinázou, a to v dávce 1,5 mil. j v infuzi trvajících 1–2 hod.

Kontraindikace

trombolytické léčby

Doporučení Evropské kardiologické společnosti [1] uvádějí následující kontraindikace (tab. 19).

Léčba pacientů, u nichž je trombolytická léčba neúčinná. Kolem 8 % pacientů nereaguje příznivě na trombolytickou léčbu. U těchto nemocných padá v úvahu embolektomie nebo další dávka trombolytika. Meneveau et al [125] porovnali v retrospektivní 10leté analýze jednoho centra oba přístupy a vhodnější se jim jevila embolektomie (trend k nižší mortalitě – 1 vs 10 úmrtí – a významně nižší byl výskyt recidiv plicní embolie fatálních i nefatálních – 0 vs 35 %, $p = 0,015$).

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

Kontrola trombolytické léčby. Vzhledem k tomu, že trombolytická léčba masivní a submasivní plicní embolie se podává jen 2 hodiny, není kontroly třeba. Dlouhodobá trombolýza se nyní u akutní plicní embolie nedoporučuje. Ve výjimečných případech dlouhého trvání trombolytické léčby provádíme kontrolu trombinovým časem. Má být 2–3krát prodloužený.

Heparinizace po trombolýze. Po skončení trombolýzy streptokinázou a uro-

Tab. 19. Kontraindikace trombolytické léčby podle doporučení Evropské kardiologické společnosti.

Absolutní kontraindikace

- aktivní vnitřní krvácení
- nedávné spontánní intrakraniální krvácení

Relativní kontraindikace

- větší chirurgické zákroky, porod, orgánová biopsie nebo punkce nekomprimovatelných cév v posledních 10 dnech
- ischemická cévní mozková příhoda v posledních 2 měsících
- gastrointestinální krvácení v posledních 10 dnech
- závažné trauma v posledních 15 dnech
- neurochirurgický zákrok nebo oční operace v posledním měsíci
- nekontrolovaná hypertenze (systolický tlak > 180 mm Hg; diastolický tlak > 120 mm Hg)
- nedávná kardiopulmonální resuscitace
- počet destiček < 100 000/mm³, tromboplastinový (protrombinový) čas prodloužený o 50 % (INR vyšší než 1,8)
- těhotenství
- infekční endokarditida
- diabetická hemoragická retinopatie

kinázou bez přestávky kontinuálně heparinizujeme. Při léčbě t-PA podáváme heparin současně s t-PA.

Léčba heparinem i.v. musí trvat minimálně 72 hod (heparin by měl být ukončen, dosáhne-li se terapeutického prodloužení INR při současné léčbě warfarinem ve 2 po sobě jdoucích měřeních).

Místo infuzí heparinu lze podávat nízkomolekulární heparin, např. fraixiparin 2krát denně subkutánně. Při prvním podání heparinu zahajujeme současně perorální antikoagulační léčbu (warfarin).

Nežádoucí účinky trombolytické léčby. Hlavní nevýhodou trombolytické léčby je vyšší výskyt krvácivých komplikací, z nichž nejobávanější je intrakraniální krvácení. Jeho výskyt udávají někteří autoři kolem 0,5–2,0 %, ale i léčba heparinem k němu vede u 0,5 % nemocných. Bohužel žádný z laboratorních testů není specifický pro odkrytí nebezpečí krvácivé komplikace. Krvácení je většinou manifestací skrytého slizničního defektu nebo nerespektované kontraindikace.

Zvýšené riziko krvácení do mozku je u všech nemocných s intrakraniálním nebo cerebrovaskulárním onemocněním

(např. v anamnéze záchvaty křečí, TIA), u nemocných po traumatu hlavy, u starších nemocných, u nemocných s hypertenzí a u osob s vyšší hmotností.

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

Nejlepší prevencí krvácivých komplikací je respektování i tzv. relativních kontraindikací trombolytické léčby podle doporučení Evropské kardiologické společnosti [1].

Někteří autoři uvádějí příznivé zkušenosti u ojedinelých nemocných, jimž podali nízké dávky alteplázy opětovaně a u nemocných s kontraindikací k trombolýze, kteří se nalézali v kritické situaci [126]. Existují však bohužel jen dvě studie, které porovnávaly standardní dávkování alteplázy s bolusovou v podstatě poloviční dávkou. Jednalo se jednak o mezinárodní multicentrickou randomizovanou studii [127], která porovnávala běžnou 2hodinovou infuzi alteplázy (celkem 100 mg) s podáním bolusu nižší, v podstatě poloviční dávky alteplázy (0,6 mg/kg

během 15 min, maximálně 50 mg) v představě, že podání menší dávky v krátké době by mělo být provázeno nižším výskytem krvácení. Výskyt krvácení vykazoval nevýznamný trend k méně častému krvácení při podání nižší dávky, účinnost však byla stejná v obou skupinách. Obdobně skončila i další randomizovaná multicentrická studie [128]. Protože obě studie měly nedostatečný počet pacientů, je pravděpodobné, že ve velké studii by byl rozdíl ve výskytu krvácení významný.

Proto již dřívější evropské guideliney o plicní embolii [1] doporučují zvýžit u pacientů s relativní indikací podání bolusové dávky t-PA 0,6 mg/kg během 15 min.

Gastrointestinální krvácení může nastat u nemocného s aktivní vředovou chorobou.

Léčbou krvácení při trombolýze je hemoterapie – erymasa, plazma.

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

Plicní embolektomie

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

Operační mortalita je udávána v širokém rozmezí – 8 % v sérii 47 konzektivně provedených embolektomií

Leacche et al [129] a 30 % v sérii Akloga [130], které jsou dány nejen zkušeností pracoviště, ale spíše více klinickým stavem v době provádění operace. Soubor pacientů ve studii Leacche et al [129] zahrnoval i nemocné se submasivní plicní embolií, u nichž je operační riziko podstatně menší, ale i indikace je sporná.

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

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

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

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

Extrakce embolické hmoty se má omezit jen na vizuálně patrné sraženiny.

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

V ojedinělých případech lze provést i embolektomii bez mimotělního oběhu.

Mechanická léčba katétrem

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

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

Mechanickou trombektomii lze provést pouhým diagnostickým pig tail katétrem, angioplastickým balonkovým katétrem nebo pomocí speciálních zařízení, např. Amplatzovým trombektomickým katétrem, hydrodynamickými katétry pro trombektomii jako jsou Oasis katétr (Boston Scientific), AngioJet Xpeedior (Possis, Minneapolis), 11F Aspirex katétr pro trombektomii (Straub Medical; Wangs, Švýcarsko) je specificky vytvořen pro perkutánní intervenční léčbu plicní embolie a má různé kalibry od 6 do 14 mm. Centrální část zahrnuje vysokorychlostní rotační zařízení, které vytváří negativní aspirační tlak na konci katétru, maceruje aspirovaný trombus a odstraňuje fragmenty trombu. V současné době probíhá evropská studie, která má získat zkušenosti o účinnosti a bezpečnosti Aspirexu u pacientů s masivní plicní embolií a kontraindikací trombolytické léčby [133].

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

Léčba heparinem

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

Kontrola účinnosti léčby nefrakcionovaným heparinem se provádí pomocí aktivovaného parciálního tromboplastinového testu (APTT). APTT se má při efektivních dávkách heparinu prodloužit na 2- až 4násobek normální hodnoty kontrolní plazmy. Pro efektivitu antikoagulační léčby heparinem je velmi důležité udržet terapeutickou úroveň APTT. Hull et al [137] prokázali, že terapeutická úroveň APTT udržuje nízkou hladinu recidiv plicní embolie a žilní trombózy na 1,6 %, zatímco nedostatečná hypokoagulace vede ke zvýšení recidiv na úroveň 24,5 %.

Léčbu UFH zahájíme bolusovým podáním 5 000 j UFH i.v., na které navazuje kontinuální infuze 5 000 až 10 000 j UFH na 6 hod. Kontrolní APTT by se měl provést po 6 hod od počátku léčby a podle jeho hodnoty by se dávka heparinu měla snížit nebo zvýšit. Po prvních 6 hod léčby heparinem bývá asi 30 % nemocných v léčebném rozmezí APTT, asi 30 % má nedostatečný čas a asi 40 % má APTT nad terapeutickou hodnotu. U 90 % nemocných se podaří vytitrovat terapeutickou úroveň APTT do 24 hod od počátku léčby a dávky UFH se průměrně pohybují od 20 000 j/24 hod do 40 000 j/24 hod.

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

Nomogram podávání heparinu i.v. podle hmotnosti nemocného ukazuje tab. 20.

Doporučená délka nitrožilní antikoagulační léčby plicní embolie po-

Tab. 20. Nomogram podávání heparinu i.v. podle hmotnosti nemocného [140].

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

mocí UFH nemá být kratší 5 dní, zpravidla 6–10 dní.

Léčba nízkomolekulárním heparinem

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

Průkazy účinnosti existují pro:

- dalteparin 120 antifaktor-Xa j/kg 2krát denně,
- nadroparin 400 antifaktor-Xa j/kg, rozděleno do 2 injekcí 2krát denně s.c.; alternativa 1krát denně Fraxi forte,
- enoxaparin 100 antifaktor-Xa j/kg 2krát denně,
- tinzaparin 175 antifaktor-Xa j/kg 1krát denně s.c.,
- reviparin 6 300 antifaktor-Xa j 2krát denně nebo 4 200 j 2krát denně při hmotnosti 46–60 kg.

Optimální je dávkování LMWH dle hmotnosti nemocného.

Laboratorní kontrola léčby LMWH.

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

Vyšetření anti-Xa by mělo být provedeno za 4 hod po podání dávky

LMWH. Terapeutická šíře je zpravidla od 0,6 do 1,0 j/ml při dávkování 2krát denně a při dávkování 1krát denně 1–1,2 j/ml. Vyšší riziko krvácení je při anti-Xa > 1,6.

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

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

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

HIT může nastat okamžitě při zahájení opakované léčby heparinem.

Kritéria rozpoznání HIT:

- normální počet destiček před zahájením léčby heparinem
- trombocytopenie 5–21 dní po zahájení léčby heparinem (pokles o 50 % z původní hodnoty)

Tab. 21. Léčba HIT podle Keelinga et al [143].

	bolus i.v.	i.v. infuze	monitorování
danaparoid	< 60 kg – 1 500 j 60–75 kg – 2 250 j 75–90 kg – 3 000 j > 90 kg – 3 750 j	400 j/h na 4 hod, 300 j/h na 4 hod a potom 150–200 j/hod	anti-Xa 0,5–0,8 j/ml
Lepirudin			
HIT bez trombózy	ne	začít 100 µg/kg/hod	APTT 1,5–2,5
HITT s trombózou	400 µg/kg	začít 150 µg/kg/hod	APTT 1,5–2,5

Tab. 22. Diagnostická kritéria HIT dle Keelinga et al [143].

	body	2	1	0
trombocytopenie		> 50% pokles, nebo $20-100 \times 10^9/l$	30–50% pokles nebo $10-19 \times 10^9/l$	< 30% pokles nebo $< 10 \times 10^9/l$
časové souvislosti		změny destiček mezi 5.–10. dnem (pokud byl podáván heparin v posledních 100 dnech)	trombocytopenie po 10. dnu	pokles destiček bez přítomnosti heparinu
trombózy, nebo kožní leze		nová trombózy, kožní nekróza, systémová reakce po i.v. heparinu	progrese či recidiva trombózy, začervenání kůže	žádné
jiná příčina trombocytopenie		není jiná jasná příčina	možná jiná příčina	jiná jasná příčina
pravděpodobnost		6–8 vysoká	4–5 střední	0–3 malá

- okamžité tromboembolické komplikace během podávání heparinu
- vyloučení jiných příčin trombocytopenie

Léčbu je možné shrnout do následujícího algoritmu: ukončit podávání heparinu (potvrdit diagnózu HIT); rozhodnout o nutnosti další antikoagulační léčby (míra zisku a rizika); podat heparinoidy s mírnou úrovní sulfatace (Orgaran; pozor – může být zkřížená reaktivita s heparinem!), LMW heparinoidy (danaparoid) nebo hiruudin (Lepirudin) či argatroban; zvážit možnost podání kumarinů nebo acetylsalicylové kyseliny podle důvodu antitrombotické léčby (pozor – warfarin může vést ke gangrénní končetiny při vzniku HIT u hluboké žilní trombózy na dolních končetinách!); podat i.v. vysoké dávky imunoglobulinů IgG třídy, při kterých Fc fragmenty inhibují destičkovou aktivaci; nepodávat destičkové převody, plazmaferézy pouze

v prvních 3 dnech. Tab. 21 ukazuje léčbu HIT podle Keelinga et al 2006 [143]. Následující tab. 22 demonstuje diagnostická kritéria podle Keelinga et al [143].

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

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

Kontraindikace heparinu:

- aktivní vředová gastroduodenální choroba

- krvácení z jícnových varixů
- alergie na heparin
- přítomnost krvácení nebo velké předpokládané riziko krvácení u pacientů s hemofilii
- jiné závažné riziko krvácení
- trombocytopenie
- těžké poškození jater a ledvin

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

Léčba krvácení při léčbě plicní embolie heparinem: laboratorně rozpoznáme předávkování heparinem či náhodné podání heparinu abnormál-

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

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

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

Sekundární prevence plicní embolie kumariny

Podáváme Warfarin v terapeutických dávkách (INR 2,0–3,0) po dobu alespoň 6 měsíců. Při dávkování warfarinu se snažíme dosáhnout co nejdříve antitrombotického účinku. K dosažení antitrombotického účinku při léčbě tromboembolie začínáme s antikoagulační terapií heparinem. Warfarin nasazujeme 1. den při léčbě heparinem a heparin vysazujeme teprve poté, co hodnota INR byla po 2–3 dny v terapeutickém rozmezí.

Léčbu warfarinem obvykle zahájíme dávkou 5–10 mg denně za denních kontrol INR. Výsledná hodnota INR pro ambulantní sledování má být 2,0–3,0. Při změně dávky se přidává nebo ubírá polovina 5 mg tablety. Po vynechání vymizí účinek za 4 dny.

Tab. 23. Doporučená délka sekundární prevence [144].

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

Tab. 24. Další příčiny vedoucí k nekontrovanému zvýšení INR.

a) lékové interakce

chlorpromazin
dipyridamol
chinidin
laxancia
nesteroidní antiflogistika
kortikosteroidy
tolbutamid
erytromycin
metronidazol
2. a 3. generace cefalosporinů
cimetidin
amiodaron
heparin

b) vnitřní příčiny

vyšší věk
jaterní nedostatečnost
hypermetabolické stavy
pravostranné srdeční selhání
horečka
malabsorpční stavy

Kontrola tromboplastinovým (protrombinovým) časem se zpravidla provádí 2krát týdně až do stabilizace léčebné úrovně INR. Kontrolní INR se má uskutečnit v 1. týdnu po propuštění nejméně 1krát a upozornit nemocného na nutnost kontroly při změně diety, tělesné aktivity a riziko užívání alkoholu. Při stabilních hodnotách INR se laboratorní kontrola provádí 1krát za 4–6 týdnů.

Tab. 23 ukazuje doporučenou délku sekundární prevence žilní tromboembolie [144].

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

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

Nejčastější příčinou kolísání INR je nekontrovaná užívání warfarinu nemocným.

Další příčiny vedoucí k nekontrovanému zvýšení INR ukazuje tab. 24.

Tab. 25 ukazuje stavy vedoucí ke snížení INR při léčbě warfarinem.

Krvácení při léčbě kumariny: při krvácení z předávkování kumariny se

Tab. 25. Stavby vedoucí ke snížení INR při léčbě warfarinem.**a) lékové interakce**

barbituráty
haloperidol
aldakton
cholestyramin
rifampicin
antihistaminika
perorální kontraceptiva
griseofulvin

b) vnitřní příčiny

hypometabolické stavy
uremie
vrozená rezistence
strava bohatá na vitamin K
(zelenina, tzv. přírodní rostlinné léky –
kopřivy, heřmánek)

Tab. 26. Algoritmus při předávkování warfarinem.

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

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

Tab. 26 zachycuje algoritmus při předávkování warfarinem.

Léčba žilní trombózy**Antikoagulační léčba**

Většina pacientů s žilní trombózou je indikována k antikoagulační léčbě, která by měla být vždy zahájena podáváním injekčního heparinu ať už nefrakcionovaného nebo nízkomolekulárního, a to po dobu nejméně 5 dnů. Od 1. dne aplikace heparinu se obvykle nasazuje i perorální preparát ze skupiny antagonistů vitaminu K, jehož podávání pak dlouhodobě pokračuje.

Zahájení antikoagulační léčby samotným perorálním přípravkem, s vynecháním aplikace heparinu, není v souladu s doporučeními, protože je provázáno častějším výskytem recidiv nebo progresí žilní trombózy [146]. Podle mezinárodně přijatých konsenzů by měla být dávana přednost nízkomolekulárním heparinům. Přesto existují skupiny pacientů, u nichž může být podání nefrakcionovaného heparinu výhodnější. Jedná se např. o pacienty hospitalizované pro kritické stavy na jednotkách intenzivní péče, nemocné před chirurgickými nebo perkutánními intervencemi, pacienty s pokročilou renální insuficiencí aj. Zásady antikoagulační léčby žilního tromboembolie jsou podrobně uvedeny v předchozí části našich guidelines.

Ambulantní léčba žilní trombózy

Výhodnější farmakologické vlastnosti a jednodušší způsob subkutánní aplikace nízkomolekulárních heparinů – bez potřeby laboratorní kontroly, vytvářejí předpoklady pro léčbu žilní trombózy v domácí péči bez hospita-

lizace, nebo jen s krátkým úvodním pobytem v nemocnici. Dosavadní studie prokázaly, že při dodržení nutných podmínek je ambulantní léčba nízkomolekulárními hepariny při nejmenším stejně účinná a bezpečná, jako při tradiční ústavní léčbě standardním heparinem [147]. V případě domácí léčby, která je navíc pro pacienty příjemnější, přistupují k významně lepším léčebným vlastnostem nízkomolekulárních heparinů nemalé úspory nákladů na hospitalizaci. Jak ukázaly studie [148,149], lze ambulantního způsobu léčby použít u většiny pacientů, i když v běžné praxi asi nebude dosahovat tak velkého počtu jako v klinických studiích, v nichž bylo použito až u 80 % pacientů. Ambulantní způsob léčby klade nepochybně větší nároky na zdravotnický personál, který jej provádí, než je tomu při předání pacienta k hospitalizaci. Volba léčby za hospitalizace může být nezřídka způsobena spíše organizačními než medicínskými důvody [150]. Praktické provádění tohoto způsobu léčby bylo u nás zpracováno do podoby doporučeného postupu [151].

Ambulantní způsob léčby se v zásadě neliší od postupu při hospitalizaci. Doporučené schéma dávkování jednotlivých nízkomolekulárních heparinů v léčbě žilní trombózy používá buď s.c. aplikaci 1krát za 24 hod nebo 2krát denně po 12 hod. Pro použití ambulantního způsobu léčby je nutné dodržení určitých minimálních požadavků [152]. Při výběru vhodného pacienta je třeba hodnotit rozsah a klinickou závažnost trombotického postižení, stabilitu klinického nálezu, nekomplikovanost průběhu s normálními životními funkcemi pacienta, riziko krvácení a nepřítomnost pokročilé renální insuficience. Je třeba také zajištění technických podmínek tohoto způsobu léčby. Aplikaci nízkomolekulárních heparinů lze řešit různým způsobem – zácvkem samotného pacienta nebo rodinných příslušníků, denním dojížděním do ordinace, návštěvami u pacienta apod. Nutný je i dostatečně

praktický systém dozoru nad ambulantně léčeným pacientem a monitorace souběžně probíhající perorální antikoagulační léčby a případných komplikací léčby. Hlavní faktory pro kontraindikaci ambulantní léčby žilní trombózy jsou přehledně uvedeny v tab. 27 podle Samama et al [153].

Trombolýtická léčba

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

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

Lokální trombolýza. Katetrizační způsoby aplikace trombolitik představují podstatně účinnější a bezpečnější způsob terapie. Zavedení katétru s postranními otvory do místa žilního uzávěru umožňuje aplikovat trombo-

Tab. 27. Kontraindikace ambulantního způsobu léčby žilní trombózy.

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

lytikum přímo do trombu, a to v koncentracích, jaké nejsou při systémovém podání dosažitelné [155]. Úplné zprůchodnění trombotických postižení je při tomto postupu dosaženo významně častěji a rychleji, při celkově nižší dávce léku a s menším výskytem komplikací [156,157]. Reziduální stenózy po zprůchodnění mohou být bezprostředně řešeny provedením PTA a případně implantací stentů. Dosavadní zkušenosti ukazují, že po úvodní katétre řízené trombolýze dochází méně často k vývoji posttrombotického syndromu, než je tomu při použití samotné antikoagulační léčby [157].

Další léčba

Katetrizační mechanické prostředky.

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

Chirurgická léčba. Chirurgický přístup k léčbě žilní trombózy není běžným postupem a představuje alterna-

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

Lokální a podpurná léčba

Kompresní pomůcky. Součástí léčby akutní žilní trombózy je přikládání kompresních bandáží nebo zdravotních punčoch. U ležících pacientů je adekvátní použití tzv. antiembolic- kých punčoch (v bílém provedení), které vytvářejí dostatečný tlak (I. kompresní třída) pro ležícího pacienta. Chodícím pacientům je však třeba předepisovat normální typ punčoch (tmavších barev), které odpovídají II. kompresní třídě. Význam používání kompresních pomůcek v léčbě pacientů s žilní trombózou je doložen klinickými studiemi, ukazujícími méně než poloviční výskyt posttrombotic-

kého syndromu s projevy chronické žilní insuficience na postižených končetinách, ve srovnání s osobami, které ji nepoužívají [159,160].

Léčebný režim. Dřívější názory na nutnost přísné imobilizace pacienta s žilní trombózou, k zabránění plicní embolizace, byly v současnosti přehodnoceny, protože nebyly klinickými studiemi potvrzeny [161]. Naopak, ukazuje se, že časná mobilizace s přiloženou kompresí vede k rychlejšímu ústupu klinických příznaků než při klidovém režimu [156], který spíše vytváří podmínky pro progresi nálezu. Nemocné proto nenutíme do absolutního klidu ani v počátku onemocnění. Imobilizace může být někdy vynucená, pokud je použito infuzní aplikace nefrakcionovaného heparinu. Použití nízkomolekulárních heparinů naopak umožňuje pacientům volnost pohybu. Jakmile ustoupí bolestivost končetiny (obvykle 1–2 dny při nekomplikovaném průběhu), necháváme pacienta s přiloženou kompresí chodit.

Prevence kaválními filtry

Zavádění filtrů do dolní duté žíly nahradilo někdejší chirurgické přístupy (podvazy, plikace, svorky) indikované k zabránění embolizací ze zdrojů na dolních končetinách a v malé pánvi. Kavální filtr se stává běžnou metodou dostupnou i mimo velká centra.

Filtry jsou vyráběny v různých technických provedeních, k dočasné nebo trvalé implantaci.

Indikace kaválního filtru musí být vždy velmi pečlivě zvážena s posouzením všech níže uvedených indikačních kritérií. Neexistují žádné přesvědčivé důkazy, že by kavální filtry měly jakoukoli významnou výhodu či přednost proti antikoagulační léčbě v rutinní profylaxi akutní plicní embolie, protože výskyt opakované plicní embolie je při správně vedené antikoagulační léčbě nízký. Špatně či nedostatečně vedená antikoagulační léčba nemůže být jediným základem indikace kaválního filtru.

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

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

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

Léčba kaválními filtry je indikována v těchto situacích:

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

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

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

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

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

Prevence

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

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

Změny oproti doporučením ACCP z roku 2001:

- z nových léků: Fondaparinux

- **opuštěné léky či způsoby léčby:** ad-justované dávky heparinu, danaparoid, dextran, rekombinantní hirudin
- **závažné negativní doporučení:** aspirin

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

Fyzikální metody

Důležitá je časná mobilizace nemocného po operacích.

Cvičení – dorzální a plantární flexe nohou po dobu alespoň 1 min každou hodinu u nemocných upoutaných na lůžko (srdeční selhání, infarkt myokardu).

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

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

Farmakologická prevence

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

Prevence v některých specifických oblastech Všeobecná chirurgie

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

Historicky nejvíce studovanou metodou prevence představuje podávání minidávek heparinu – 5 000 j každých 8–12 hod, přičemž prvá dávka se podá 2 hod před operací. Minidávky heparinu snižují výskyt hluboké žilní trombózy z 25 % na 8 %. Nízkomolekulární hepariny jsou však stejně účinné a mají výhodu jednoho podání a nahrazují minidávky heparinu v prevenci žilní tromboembolie. Dávky vyšší než 3 400 anti-Xa j denně byly provázeny vyšším výskytem krvácivých komplikací nežli minidávky heparinu [168]. Dávky nižší vedou k nižšímu výskytu krvácivých komplikací.

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

U nemocných se středním rizikem je indikována farmakologická prevence hepariny (u nízkomolekulárního heparinu méně než 3 400 anti-Xa j 1krát denně) a fyzikální metody. U nemocných s vyšším rizikem platí stejná pravidla prevence jako u středního rizika.

Operace u maligních onemocnění

Prevence žilní tromboembolie u maligních onemocnění odpovídá doporučení pro nemocné ve vysokém riziku žilní tromboembolie. Historicky prokázanou možností je aplikace minidávek heparinu 3krát denně. Porovnání enoxaparinu a nízkomolekulárním heparinem ukázalo obdobnou účinnost. Dermatan sulfát, selektivní inhibitor trombinu, byl porovnán s minidávkami heparinu v prevenci u nemocných podstupujících operaci pro maligní onemocnění [169]. Dermatan sulfát byl podáván v dávce 600 mg i.m. 2 dny před operací a poté 300 mg 1krát denně, minidávky heparinu pak 3krát denně 5 000 j. Výskyt žilní tromboembolie činil 15 % u nemocných léčených dermatanem sulfátem a 22 % u nemocných léčených minidávkami heparinu. Rozdíl byl statisticky významný ($p = 0,03$) [169]. Intermitentní kompresivní punčochy

mají omezenou účinnost u nemocných s maligním onemocněním.

Větší ortopedické operace

Náhrada kyčelního kloubu. Výskyt hluboké žilní trombózy dosahuje 51 % při flebografické diagnostice. Zhruba 1/2 z těchto trombóz jsou proximální. 2 různé metaanalýzy demonstrovaly, že minidávky heparinu [170] a aspirin jsou účinnější než placebo v prevenci žilní tromboembolie. Oba způsoby jsou však relativně málo účinné. Ortopedi v USA dávají přednost orální antikoagulační prevenci, v Evropě se dává přednost nízkomolekulárnímu heparinu. Reviparin a enoxaparin se ukázaly u těchto nemocných být stejně účinné v prevenci hluboké žilní trombózy.

Danaparoid, který byl v minulosti úspěšný, byl nyní z doporučení pro profylaxi vyřazen [171].

Elektivní náhrada kolenního kloubu.

Průměrný výskyt hluboké žilní trombózy (proximální i distální) činí 61 % podle flebografie. Asi 25 % z nich byly proximální hluboké žilní trombózy.

Prevencí volby je nízkomolekulární heparin, který je účinnější než perorální antikoagulační léčba. Incidence i při použití prevencí nízkomolekulárním heparinem zůstává vysoká a činí 25–45 % [167,168]. Nízkomolekulární heparin je však provázen častějšími krváceními z místa operace nežli warfarin [161].

Chirurgická léčba fraktury krčku

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

Tab. 28. Rizikové skupiny chirurgických pacientů a doporučená profylaxe.

Rizikové skupiny chirurgických pacientů	Doporučovaný profylaktický režim
Nízké riziko <ul style="list-style-type: none"> malý výkon u pacienta bez přídatných rizikových faktorů výkony prováděné v místní anestézii i u pacientů riziky (s trombofilními stavy) 	<ul style="list-style-type: none"> bez specifické profylaxe, pouze časná a „agresivní“ mobilizace
Střední riziko <ul style="list-style-type: none"> malá operace u pacienta s přídatnými riziky operace u pacienta mezi 40–60 lety bez přídatných rizik 	<ul style="list-style-type: none"> LDUH po 12 hod LMWH do 3 400 j denně nebo kompresivní punčochy nebo intermitentní pneumatická komprese
Vysoké riziko <ul style="list-style-type: none"> operace u pacienta nad 60 let nebo ve věku 40–60 let s přídatnými riziky 	<ul style="list-style-type: none"> LDUH po 8 hod, LMWH nad 3 400 j denně nebo intermitentní pneumatická komprese fondaparinux 2,5 mg denně
Velmi vysoké riziko <ul style="list-style-type: none"> operace u pacientů s mnohočetnými rizikovými faktory (nad 40 let, rakovina, předchozí žilní tromboembolie apod) náhrada kyčelního nebo kolenního kloubu, fraktura proximální části femoru těžké trauma operace páteře 	<ul style="list-style-type: none"> LMWH nad 3 400 j. denně nebo fondaparinux 2,5 mg denně nebo VKA (INR 2,0–3,0) vždy v kombinaci s intermitentní pneumatickou kompresí nebo nebo kompresivními punčochami

Tab. 29. Profylaxe hluboké žilní trombózy v ortopedii [138].

	Náhrady kyčelního kloubu	Náhrady kolenního kloubu	Fraktury dolních končetin
Rutiní profylaxe	ano	ano	ano
Doporučené možnosti	LMWH, fondaparinux, VKA	LMWH, fondaparinux, VKA, IPC	fondaparinux, LMWH, LDUH, VKA
Nedoporučuje se	ASA, LDUH IPC	ASA, LDUH	ASA

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

Optimální doba trvání prevence po větších ortopedických operacích. Prokoagulační aktivita přetrvává až 4 týdny po operaci a řada studií dokládá, že riziko žilní tromboembolie přetrvává až 3 měsíce po náhradě kyčelního kloubu.

Podávání nízkomolekulárního heparinu po dobu 1 měsíce po elektivní náhradě kyčelního kloubu výrazně snížil incidenci hluboké žilní trombózy z 19–26 % na 7–12 % [174–176].

Konsenzus ACCP z roku 2004 [132] doporučuje farmakologickou tromboprofylaxi nejméně 10 dní a u nemocných po náhradě kyčelního kloubu a operacích pro zlomeniny na dolních

končetinách prodloužit tromboprofylaxi na 28–35 dní. K tromboprofylaxi je možné podat fondaparinux, warfarin či LMWH [177].

Elektivní neurochirurgické operace

Incidence žilní trombózy kolísá mezi 19 % a 50 %. Rizika krvácení jsou pro neurochirurgické zákroky zásadní, a proto se dává přednost fyzikálním metodám prevence (intermitentní nafukovací punčochy nebo elastická obinadla). Existují však data o tom, že enoxaparin (40 mg 1krát denně) snížil incidenci hluboké žilní trombózy z 32,6 % na 16,9 % a incidenci proxi-

mální hluboké žilní trombózy z 13,2 % na 5,4 %, aniž zvýšil výskyt krvácivých komplikací [178].

Ischemické mozkové cévní příhody

Výskyt hluboké žilní trombózy činí 60 % bez preventivních opatření. Fatální plicní embolie se vyskytuje u 1–2 % nemocných. 2 velké studie hodnotily léčebný efekt nefrakcionovaného heparinu, aspirinu [179] a danaparoidu – studie TOAST [180]. Studie International Stroke Trial prokázala významně snížený výskyt fatální a nefatální plicní embolie u nemocných léčených nefrakcionovaným heparinem

Tab. 30. Profylaktické režimy v operačních oborech [138].

Nízkomolekulární hepariny (LMWH)

- dávkování podle anti-Xa jednotek (méně nebo více než 3 400 anti-Xa j/den), LMWH v abecedním pořádku
- cave regionální anestezie/analgezie

Obecná chirurgie**Střední riziko (do 3 400 anti-Xa j denně)**

- dalteparin 2 500 j s.c. 2 hod před operací a jednou denně po operaci
- enoxaparin 20 mg (2 000 anti-Xa j) s.c. 2 hod před operací a jednou denně po operaci
- nadroparin 0,3 ml s.c. 2–4 hod před operací a jednou denně po operaci
- doba podávání obvykle 7–10 dní

Vysoké a velmi vysoké riziko (nad 3400 anti-Xa j denně)

- dalteparin 5 000 j s.c. večer před operací a dále 5 000 j následující večery nebo 2 500 j s.c. 2 hod před operací a 2 500 j s.c. za 8–12 hod (ne však dříve než 4 hod po ukončení výkonu), v následujících dnech 5 000 j s.c. každé ráno nebo (v ortopedii), 2 500 j s.c. 4–8 hod po výkonu (ne však dříve než 4 hod po ukončení výkonu), následující dny 5 000 j s.c. každé ráno
- enoxaparin 40 mg (4 000 anti-Xa j) s.c. 12 hod před operací a jednou denně po operaci
- nadroparin 0,3 ml s.c. 2–4 hod před operací a jednou denně po operaci nebo podle doporučení ACCP s respektováním denní dávky nad 3 400 anti-Xa j denně 0,4 ml s.c. 12 hod před výkonem a 1krát denně po operaci
- obvyklá doba podávání LMWH je 7–10 dní po operaci
- u vybraných pacientů se zvlášť vysokým rizikem hluboké žilní trombózy (např. po velkých operacích pro malignitu) je indikované prodloužené podávání LMWH na 2–3 týdny po propuštění z nemocnice

Profylaktická dávka LMWH u obézních pacientů

- u velice obézních osob se doporučuje zvýšit obvyklou profylaktickou dávku LMWH o 25 %
- u osob s BMI nad 50 kg/m² je vhodné monitorovat anti-Xa aktivitu (cílová hodnota kolem 0,4 anti-Xa j/ml 4 hod po s.c. aplikaci)

Nízce dávkovaný nefrakcionovaný heparin (LDUH)

- 5 000 j Heparin forte Léčiva v intervalech 8–12 hod s.c., začátek 1–2 hod před operací ve středním nebo vysokém riziku jako alternativa tromboprolaxe LMWH

Časné vstávání a rehabilitace

- při malém riziku trombózy stačí v době, kdy nemocní nemohou cvičit, dorzální a plantární flexe nohou po dobu alespoň 1 min každou hod

Elastické punčochy s graduovaným tlakem**Intermitentní pneumatická komprese**

- zahájení bezprostředně před výkonem, pokračování do ukončení rekonvalescence (rehabilitace)
- izolovaně u pacientů s významně vystupňovaným rizikem hemoragických komplikací farmakologické tromboprolaxe
- elastické punčochy nebo intermitentní pneumatická komprese výrazně zvyšují ochranný efekt nepatinových režimů

Fondaparinux

- 2,5 mg s.c. 1krát denně se zahájením 6 hod po operaci
- alternativa vyšší profylaktické dávky LMWH u pacientů podstupujících náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu nebo u osob s frakturou proximální části lemuru
- alternativa vyšší profylaktické dávky LMWH v abdominální chirurgii u pacientů ve vysokém riziku tromboembolických komplikací
- vhodná alternativa u všech pacientů s anamnézou HIT v posledních 3 měsících, kteří vyžadují farmakologickou tromboprolaxi

(5 000 nebo 12 500 j). Vyšší dávka heparinu byla provázána častějšími krvácivými komplikacemi, ale nebyla účinnější nežli nižší dávka heparinu. Aspirin výskyt plicní embolie nesnižoval. Přes pozitivní výsledky studie TOAST [180], kde byli nemocní léčení danaparoidem a nevykazovali výskyt žilní tromboembolie, není podle posledního doporučení ACCP dana-

paroid vhodný pro profylaxi žilní tromboembolie.

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

Tab. 28 ukazuje přehledně rizikové skupiny chirurgických pacientů a doporučenou profylaxi [138].

Následující tab. 29 ukazuje doporučení profylaxe žilní trombózy v ortopedii podle ACCP doporučení z roku 2004 [138].

Preventivní dávky LMWH a UFH představují nejúčinnější způsob prevence žilní tromboembolie, snižují výskyt žilních trombóz o 60 %. Velké srovnávací studie ukazují dokonce

Tab. 31. Dávkování nízkomolekulárních heparinů a pentasacharidu v ortopedii (v tabulce jsou uvedeny obvyklé profylaktické dávky LMWH) [181].

dalteparin (Fragmin)	1. vyšší dávka: 1krát denně 5 000 j 2. nižší dávka: 1krát denně 2 500 j
enoxaparin (Clexane)	1. vyšší dávka: 1krát denně 40 mg 2. nižší dávka: 1krát denně 20–40 mg (u osob pod 60 kg: 20 mg)
nadroparin (Fraxiparine)	1. vyšší profylaktická dávka 1krát denně TEP kyčelního a kolenního kloubu, fraktura proximální části femoru hmotnost pacienta 1.–3. den od 4. dne < 50 kg 0,2 ml 0,3 ml 50–70 kg 0,3 ml 0,4 ml > 70 kg 0,4 ml 0,6 ml 2. nižší profylaktická dávka 1krát denně artroskopie kolenního kloubu (je-li LMWH indikován), poranění dolní končetiny hmotnost pacienta dávka < 80 kg 0,3 ml > 80 kg 0,4 ml
bemiparin (Zibor)	3 500 j s.c. 6 hod po TEP kyčelního a kolenního kloubu
fondaparinux (Arixtra)	2,5 mg 1krát denně s.c.

o něco větší účinnost LMWH – zvláště v prevenci při vysokém stupni rizika.

Reodextran není v současné době doporučován. Warfarin je alternativou prevence nízkomolekulárním heparinem u operací s nejvyšším rizikem, doporučené dávkování s INR 2,0–3,0.

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

a) malé dávky heparinu (LDUH) a LMWH snižují výskyt asympto-

matické hluboké žilní trombózy, symptomatické žilní tromboembolie a fatální PE (až o 60 %) a snižují všechny příčiny úmrtí,

b) malé dávky heparinu a LMWH mají podobnou citlivost a bezpečnost,

c) u nemocných s nádory se má podávat LMWH ve vyšších dávkách.

Tab. 30 pak demonstruje profylaktické režimy podle stupně rizika v operačních oborech [138].

Tab. 31 pak prezentuje dávkování nízkomolekulárních heparinů a pentasacharidu v ortopedii (v tabulce jsou uvedeny obvyklé profylaktické dávky LMWH) [181].

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

Prevence žilní tromboembolie u interních nemocných

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

Tab. 32 demonstruje rizikové faktory žilní tromboembolie u interních nemocných.

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

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

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

Tromboprolaxe snižuje riziko žilní tromboembolie u **revmatických nemocných** o 52 %.

LMWH v tromboprolaxi u neurologických onemocnění: snižuje rizi-

Tab. 32. Rizikové faktory pro profylaxi tromboembolické nemoci u interních nemocných [182].

na podkladě důkazů	na podkladě dohody	faktory ke zvážení
kardiovaskulární choroby	zánětlivé choroby s imobilizací	délka profylaxe
infekční choroby	nespecifické střevní záněty	renální insuficience
aktivní a léčené nádorové onemocnění	dlouhá mobilita	chirurgické krvácení
plicní choroby	věk > 70 let	pokročilé přidružené choroby
revmatické choroby	rozsáhlé varixy	vysoké riziko smrti a komplikací
neurologická onemocnění	dehydratace	přidružené podávání protidestičkových léků
	obezita	přidružené choroby s rizikem krvácení
	těhotenství/šestinedělí	
	hormonální léčba	
	nefrotický syndrom	
	trombofilie nebo trombocytóza	

ko plicní embolie o 58 %, u **infekčních chorob** potom prevence pomocí LMWH snižuje riziko žilní tromboembolie o 59 % [184].

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

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

Posudkové hledisko

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

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

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

Plicní embolie a žilní trombóza v graviditě

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

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

1. změny hemostázy:
 - a) zvýšení hladiny koagulačních faktorů – fibrinogenu, faktoru VIII, von Willebrandova faktoru, faktoru IX a i ostatních faktorů
 - b) snížení některých fyziologických inhibitorů (proteinu S, antitrombinu, či získaná APC-R)
 - c) snížení fibrinolytické aktivity – pokles tPa, zvýšení PAI-I, změny TAFI
2. změny reologické:
 - a) snížení rychlosti průtoku v cévách,
 - b) větší distenze žil
3. útlak cév zvětšenou dělohou

Za rizikové faktory pro žilní tromboembolii v graviditě se považují:

- věk nad 35 let,
- obezita (BMI nad 35),
- rozsáhlé varixy na dolních končetinách,

- multigravidita,
- imobilizace v graviditě,
- kouření cigaret,
- pozitivní rodinná či osobní anamnéza tromboembolie,
- známý vrozený či získaný trombofilní stav.

Vrozené trombofilní stavy nemají všechny stejnou rizikovost a můžeme je rozdělit na 2 skupiny.

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

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

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

Diagnostika

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

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

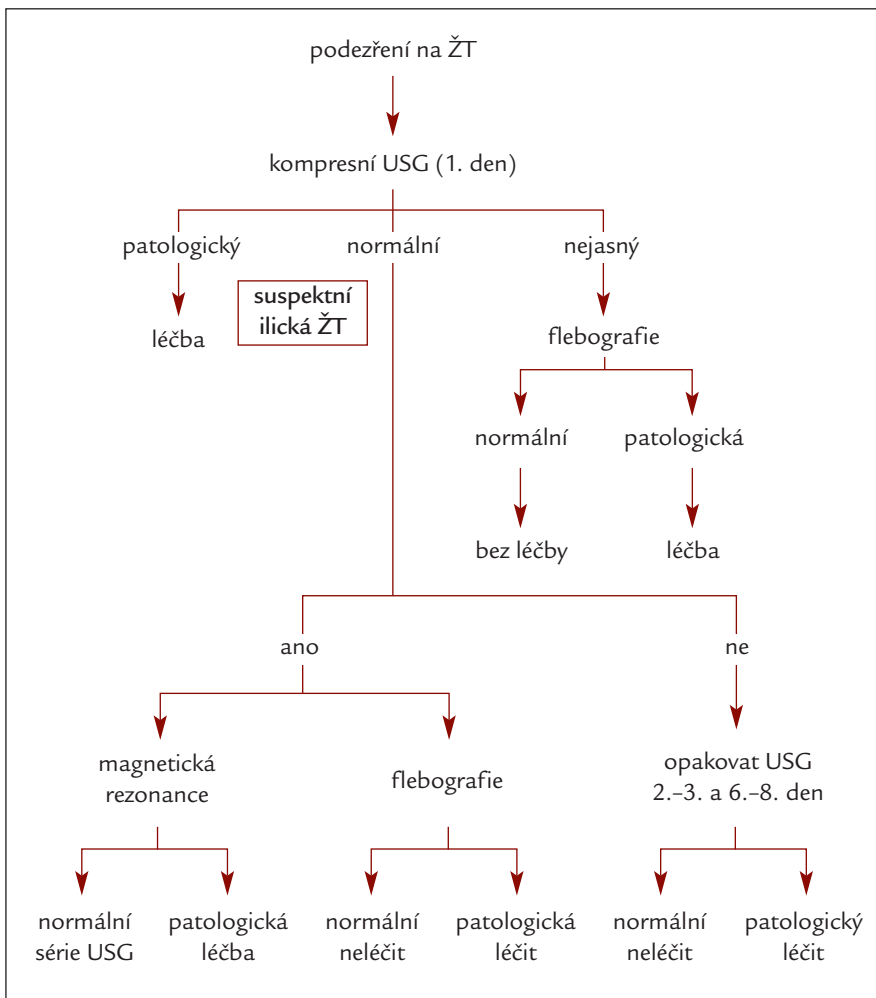


Schéma 3. Algoritmus pro průkaz suspektní žilní trombózy v těhotenství (Ginsberg a Bates 2003) [186].

Diagnostika žilní trombózy u těhotných je diagnostický problém. Kontrastní flebografie jako zlatý standard pro rozpoznání žilní trombózy není optimální, protože je invazivní a zatěžuje zářením. Nejvhodnějším testem je kompresní ultrasonografie, kterou je však potřeba při negativním nálezu opakovat 2. a 3. den a při negativním nálezu ještě po týdnu [181]. D-dimery jsou v těhotenství málo specifické.

Cenné je pro diagnózu plicní embolie vyšetření echokardiografické, EKG a RTG snímek plic a plicní perfuzně-ventilační scan. Neinvazivní metody detekce žilní trombózy dnes prakticky nahrazují kontrastní flebografii, nicméně v graviditě před rozhodnutím o indikaci antikoagulační léčby (jsou-li výsledky neinvazivních vyšetření ne-

jednoznačné) se všemi jejími riziky lze indikovat výjimečně i toto vyšetření, protože riziko ozáření plodu je malé. Kombinace RTG hrudníku, ventilačně-perfuzního scanu a plicní arteriografie vystavuje plod méně než 0,5 radu, což je dávka, která ve většině studií nevedla ke vzniku významného rizika.

Schéma 3 ukazuje algoritmus pro průkaz suspektní žilní trombózy v těhotenství (Ginsberg a Bates 2003) [186].

Prevence a léčba

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

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

Léčebné možnosti můžeme shrnout do následujících bodů: jednotlivé režimy podávání UFH či LMWH (upraveno dle doporučení 7. konference ACCP – The American College of Chest Physicians) [188]:

- Miniheparinizace UFH – 5 000 jednotek s.c. à 12 hod.
- Středně dávkovaný UFH – subkutánní aplikace 2 denních dávek dosahujících cílového nastavení anti-Xa aktivity 0,1–0,3 j/ml.
- Adjustovaná dávka UFH – subkutánní aplikace 2 denních dávek dosahujících cílového nastavení terapeutických hodnot APTT.
- Profylaktické dávkování LMWH – dalteparin 5 000 j s.c. à 24 hod denně či enoxaparin 40 mg s.c. à 24 hod, nadroparin 0,3 ml s.c. à 24 hod (ev. modifikace dávky zmíněných LMWH přepočtem na kg tělesné hmotnosti – 100 j/kg tělesné hmotnosti à 24 hod).
- Středně-dávkovaný LMWH – dalteparin 5 000 j s.c. à 12 hod denně či enoxaparin 40 mg s.c. à 12 hod, nadroparin 0,3 ml s.c. à 12 hod (ev. modifikace dle tělesné hmotnosti – 100–150 j/kg tělesné hmotnosti à 24 hod).
- Adjustovaná dávka, či plná léčebná dávka LMWH – dalteparin 200 j/kg tělesné hmotnosti za 24 hod, enoxaparin 100 j (1 mg)/kg tělesné hmotnosti za 12 hod, nadroparin 100 j/kg tělesné hmotnosti za 12 hod.

Poznámky

Způsob aplikace: subkutánně, je možné jej však podat i intravenózně – UFH.

Frekvence: v případě UFH 2–3krát denně, v případě LMWH 1–2krát denně.

Dávkování: za preventivní dávku je považováno podání paušální doporučené dávky nebo dávky upravené dle tělesné hmotnosti s doporučením 100 j LMWH (u UFH asi dvojnásobek) na kg tělesné hmotnosti à 24 hod

Tab. 33. Riziko žilní tromboembolie v graviditě a prevence [187].

Riziko žilní tromboembolie	Prevence žilní tromboembolie
1. nízké riziko žilní tromboembolie a) heterozygotní forma fV Leiden, fII20210A s negativní osobní anamnézou TEN b) osobní anamnéza žilní tromboembolie, vzniklá v rizikové situaci, která již pominula a nejednalo se o graviditu či hormonální antikoncepci bez prokázaného vrozeného trombofilního stavu	kompresivní punčochy cvičení s dolními končetinami Warfarin v šestinedělí s cílovým INR mezi 2–3 (lze kojit) LMWH – individuální zvážení u žen s dalšími rizikovými faktory – v dávce preventivní od 3. trimestru gravidity poučení ženy o prvních příznacích žilní trombózy a plicní embolie
2. střední riziko žilní tromboembolie a) deficit antitrombinu, proteínu C a S, faktoru V Leiden nebo faktoru II210210A v homozygotní formě či kombinovaný trombofilní stav – mutace faktoru V Leiden a faktoru II20210A v heterozygotní formě s negativní osobní anamnézou žilní tromboembolie b) žilní tromboembolie v osobní anamnéze, v časové souvislosti s graviditou či hormonální antikoncepcí bez prokázaného trombofilního stavu c) idiopatická – spontánní žilní tromboembolie bez prokázaného trombofilního stavu	kompresivní punčochy cvičení s dolními končetinami Warfarin v šestinedělí s cílovým INR mezi 2–3 LMWH dle hmotnosti Termín zahájení nejméně od 3. trimestru v případě trombofilních stavů od 2. poloviny gravidity u deficitu AT po celou dobu gravidity vždy nutná individuální úprava poučení o prvních příznacích žilní trombózy a plicní embolie
3. vysoké riziko žilní tromboembolie a) osobní anamnéza žilní tromboembolie s prokázaným trombofilním stavem b) osobní anamnéza žilní tromboembolie – 2 a více příhod bez ohledu na okolnosti vzniku a bez prokázaného trombofilního stavu c) osobní anamnéza jedné, idiopatické, život ohrožující žilní tromboembolie bez prokázaného trombofilního stavu	kompresivní punčochy cvičení s dolními končetinami Warfarin v šestinedělí s cílovým INR mezi 2–3 LMWH dávka nejméně poloviční terapeutické a adjustované s anti-Xa 0,2–0,6 – nejméně od 3. trimestru, ale po individuálním zhodnocení i dříve poučení o prvních příznacích žilní trombózy či plicní embolie

z preventivních a 200 j LMWH z léčebných důvodů.

Kontrola účinku preventivní dávky heparinu: není vždy nutná, ale provádí-li se, jsou doporučena cílová rozmezí pro profylaxi či léčbu (viz níže) tzv. anti-Xa aktivity.

Fondaparinux může být použit jako selektivní antikoagulant u těhotných s prokázanou imunologickou reaktivitou na LMWH a UFH [189].

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

1. Léčba žen na dlouhodobé anti-koagulační terapii plánujících těhotenství:

– náhrada perorálních antikoagulantů terapeutickým UFH nebo LMWH do 6. gestačního týdne.

2. Léčba žilní tromboembolie během těhotenství:

– adjustované dávky LMWH či adjustované dávky UFH (po ev.

i.v. bolusové léčbě). Léčba spočívá ve 14denní aplikaci léčebné dávky heparinu a z jejího přechodu na profylaktickou dávku s přihlednutím k trombofilním dispozicím. Po individuálním zhodnocení všech rizikových faktorů lze podávat terapeutickou dávku UFH nebo LMWH do porodu. Poznámka: individuálně lze zvážit i chirurgickou léčbu – tromboektomii.

3. Trombofilie a porodnické komplikace:

a) u pacientek s rekurentními aborty (více než 3) s prokázaným nosičstvím některé z forem trombofilních mutací do 8. gestačního týdne antiagregační terapie acetylsalicylovou kyselinou (anopyrin 100 mg) a od 8. gestačního týdne profylaktická dávka LMWH.

b) u žen s anamnézou těžké pre-eklampsie, HELLP syndromu, abrupce placenty, těžké formy IUGR

nebo s jinak nevysvětlitelným intrauterinním úmrtím plodu: prekoncepční záchyt trombofilních stavů. Častější sledování stavu plodu in utero pomocí USG technik – od 30. gestačního týdne po 3 týdnech. Při pozitivitě záchytu antiagregační léčba od počátku těhotenství LMWH od 20. gestačního týdne v profylaktické nebo střední dávce dle individuálního posouzení.

c) u těhotných s APA a historií 2 nebo více časných potratů (do 10. týdne těhotenství): ASA (100 mg denně) od počátku gravidity a od 12. týdne profylaktické dávky LMWH + mini- nebo střední dávky UFH nebo profylaktický LMWH.

d) u pacientek s antifosfolipidovým syndromem (APA) s výskytem pozdních těhotenských ztrát či pozdních těhotenských kompli-

kací profylaxe LMWH v terapeutických dávkách (F) od 20. gestačního týdne. Pacientky s APA a historií VTE mající dlouhodobou léčbu PAK jsou během těhotenství na adjustovaných dávkách LMWH nebo UFH + ASA s výhledem dlouhodobé antikoagulační léčby.

- e) pacientkám s APA bez dosud prodělané VTE nebo ztráty plodu – aplikujeme ASA (100 mg) od počátku gravidity a dle dalšího průběhu klinického a případně laboratorního nálezu ev. přecházíme na miniheparinizaci UFH, profylaxi LMWH.
- f) pacientky se systémovým onemocněním (lupus erythematodes) – ASA do 12. gestačního týdne, pak přechod na LMWH v profylaktických dávkách do 8. týdne po porodu (postpartálně možno PAK), kombinace s kortikoidy dle individuálních dispozic a ev. konzultací s ošetřujícími lékaři (revmatolog, hematolog apod). Při vysoké aktivitě onemocnění (vysoké titry APA) je k dispozici možnost podání IVIG.

Obecný algoritmus prevence žilní tromboembolie v gynekologii a porodnictví:

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

Doplnění: kavální filtr – může být zvažován tam, kde dochází k významnému ohrožení plicní embolizace při nemožnosti zajištění agresivní antitrom-

botické léčby, např. u těhotných. Nutno vždy zvážit zavedení přechodného kaválního filtru v případě vzniku žilní tromboembolie v graviditě v období 3 týdnů do porodu. Odlišnosti postupu je vhodné konzultovat s hematologem.

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

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

Vedení porodu: doporučuje se z kardiologického hlediska vést porod per vias naturales. Výjimku představuje trombóza pánevních žil, která vznikla 7 dnů před termínem porodu. Jinak císařský řez jen z porodnické indikace, a to je ještě nutné zvážit riziko podstatně častější recidivy plicní tromboembolie a případného vzniku plicní tromboembolie de novo.

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

Netrombotické plicní embolie

Tuková plicní embolie

U nemocných při rozsáhlých zraněních, hlavně frakturách dlouhých kostí

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

Klasická triáda klinického obrazu zahrnuje plicní změny, poruchy mozkové a petechie.

U pacienta dochází ke vzniku náhlé dušnosti, bolesti na hrudi, horečky. Lze nalézt tachypnoei, tachykardii, projevy pravostranného selhání. Neurologické příznaky se vyskytují u 85 % nemocných a zahrnují neklid, zmatenost, stupor až kóma [191]. Neurologické příznaky bývají reverzibilní. Petechie kožní se objevují na přední straně hrudníku a mizí do 5–7 dnů.

Tyto příznaky jsou projevem poruchy mikrocirkulace plic, CNS a kůže. Tuk lze zjistit také ve spojivkách a také se vyskytují retinální infarkty.

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

RTG snímek plic vykazuje oboustranné infiltráty. Subklinická forma tohoto syndromu se projevuje jen hypoxemií [191]. Častá bývá trombocytopenie.

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

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

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

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

Amniová embolie

Představuje vzácnou komplikaci s vysokou úmrtností. Vyskytuje se v poměru 1/8 000 až 1/80 000 těhotenství. Mortalita matky činí až 80 %, plodu kolem 40 % [186]. Představuje 3. nejčastější příčinu úmrtí v těhotenství po akutní trombotické plicní embolii a hypertenzi. Rizikovými faktory jsou pokročilý věk matky, multipara, stimulancia uteru, velký fetus. Vyskytuje se také u umělého potratu kyretáží v 1. trimestru, hysterektomie ve 2. trimestru, po traumatu břicha a císařském řezu [191]. Mezi další predispoziční faktory patří intrauterinní smrt plodu, abruptce placenty, ruptura dělohy a předčasná separace blan.

Nastává během porodu nebo krátce po něm.

Amniová tekutina, fragmenty trofoblastu a deciduální tkáň jsou vtlačeny do oběhu kontrahující se dělohou a vedou k obstrukci plicního cévního řečiště [193]. Tekutina je trombogenní a vyvolává DIC. Ojedinele může vzniknout paradoxní embolie v přítomnosti otevřeného foramen ovale během Valsalvova manévru při porodu, které se projevují křečemi.

Klinicky je charakterizována náhlým vznikem dušnosti, cyanózy, šoku; může dojít ke kardiopulmonální zástavě a těžkému edému plic (ten se vyskytuje až u 70 %) během porodu nebo krátce po něm. Vede k DIC. Některé pacientky vykazují anafylaktoidní typ reakce způsobený hypersenzitivitou vůči leukotrienům.

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

Vzduchová embolie

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

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

Letální volum činí 300–500 ml vzduchu vstříknutého rychlostí 100 ml/s. Ale někdy i volum jen kolem 100 ml rychle vstříknutý může vést ke smrti [191].

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

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

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

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

Paradoxní embolie

K paradoxní tromboembolii může dojít při existenci levopřavého zkratu (defekt síňového septa, nebo otevřené foramen ovale). Předpokladem je existence vyššího tlaku v pravé síni oproti levé síni. S takovou situací se můžeme setkat u akutní nebo chronické plicní hypertenze, přechodně k tomu ojedinele může dojít i u zdravých osob během kašle nebo Valsalvova manévru, pokud je foramen ovale otevřené. Na paradoxní embolii myslíme, pokud se setkáme s embolií ve velkém oběhu bez přítomnosti obvyklých predisponujících příčin, mezi které patří fibrilace síní, mitrální vady, infarkt myokardu, kardiomyopatie, endokarditidy a postižení karotid [192].

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

Septická embolie

Vyskytuje se zřídka. Nejčastěji při abscesu v břiše nebo v pánvi, při anae-

robní infekci. V současnosti se však setkáváme i se septickými emboliemi při endokarditidě trikuspidální, ev. chlopně plicnice. Septická tromboflebitida bývá v místech injekcí drog. Zdrojem septických embolií však mohou být i trvalé katétrů (nemocní se zhoubnými nádory léčenými cytostatiky). Časté jsou infekce stafylokokové povahy.

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

Nádorové embolie

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

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

Na plicním scanu se nalézají mnohočetné, více méně rovnoměrně rozložené, malé periferní perfuzní defekty s normální ventilací [192]. Echo-kardiografie vyloučí myxom pravého srdce. Počítačová tomografie ukazuje multifokální korálkovitá rozšíření pe-

riferních plicních tepen na subsegmentální úrovni [192]. Cytologické vyšetření krve z katétru v plicnici v zaklínění může pomoci k diagnóze.

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

Literatura

1. Torbicki A, van Beek EJR, Charbonnier B et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301–1336.
2. Noboa S, Mottier D, Oger E (on behalf of EPI-GETBO Study Group). Estimation of a potentially preventable fraction of venous thromboembolism: a community-based prospective study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2720–2722.
3. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003; 58: 470–483.
4. British Committee for Standards in Haematology. Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2001; 114: 512–528.
5. Widimský J. Mechanisms of embolic pulmonary hypertension. In: Wagenvoort CA, Denolin H (eds). *Pulmonary circulation. Advances and controversies*. Amsterdam: Elsevier 1989: 75–86.
6. Stein PD, Hull RD, O'Neil G. Strategy that includes serial noninvasive leg tests for diagnosis of thromboembolic disease in patients with suspected acute pulmonary embolism based on data from PIO-PED. *Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis*. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2101–2104.
7. Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M (for ICOPER). Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386–1389.
8. Widimský J, Malý J et al. Akutní plicní embolie a žilní trombóza. 2. ed. Praha: Triton 2005.
9. Widimský J. Akutní plicní embolie – nové trendy v diagnostice a léčbě. *Postgraduální medicína* 2006; 8: 248–254.
10. Meignan M, Rosso J, Gauthier H et al. Systematic lung scans reveal a high frequency of silent pulmonary embolism in patients with proximal deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2000; 160: 159–164.
11. Riedel M, Staněk V, Widimský J et al. Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982; 81: 151–158.
12. Jansa P, Aschermann M, Riedel M et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu plicní hypertenze v ČR. *Cor Vasa* 2004; 46: K35–K44.
13. Wells PS, Anderson DR, Rodger M et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients' probability of pulmonary embolism: increasing the model's utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemostat* 2000; 83: 416–420.
14. Van Belle A, Buller HR, Huisman MV et al. (for the Christopher Study Investigators). Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006; 295: 172–179.
15. Wicki J, Perneger TV, Junod A et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward. A simple score. *Arch Intern Med* 2001; 161: 92–97.
16. Kucher N, Walpoth N, Wustman K et al. QR in V1 – an ECG sign of right ventricular strain and adverse clinical outcome in pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2003; 24: 1113–1119.
17. Worsley DF, Alvari A, Aronchick JM et al. Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PIO-PED study. *Radiology* 1993; 189: 133–136.
18. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999; 353: 190–195.
19. Oger E, Leroyer C, Bressollette L et al. Evaluation of a new, rapid, and quantitative D-dimer test in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 65–70.
20. Sijens PE, van Ingen HE, Beek EJR et al. Rapid ELISA assay for plasma D-dimer in the diagnosis of segmental and subsegmental pulmonary embolism. A comparison with pulmonary angiography. *Thromb Haemost* 2000; 84: 156–159.
21. Dunn KL, Wolf JP, Dorfman DM et al. Normal D-dimer levels in emergency department patients suspected of acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1475–1478.
22. Righini M, Goehring C, Bounameaux H et al. Effect of age on the performance of common diagnostic tests for pulmo-

- nary embolism. *Am J Med* 2000; 109: 357–361.
- 23.** Kucher N, Kohler HP, Dornhöfer T et al. The accuracy of the ratio of D-dimer to fibrinogen to predict pulmonary embolism: a prospective diagnostic management study. *Eur Heart J* 2001; 22(Suppl): Abstract P1711.
- 24.** Palareti G, Legnani C, Cosmi B et al. Predictive value of D-dimer test for recurrent venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous idiopathic event and in carriers of congenital thrombophilia. *Circulation* 2003; 108: 313–318.
- 25.** Söhne M, Ten Wolde JD, Douketris HR et al. D-dimer as a prognostic marker in patients with pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2003; 1(Suppl): Abstract P1452.
- 26.** Pruszczyk P, Torbicki A, Ryszard P et al. Noninvasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism. Transesophageal echocardiography vs. Spiral CT. *Chest* 1997; 112: 722–728.
- 27.** Perrier A, Tamm C, Unger P et al. Diagnostic accuracy of Doppler-echocardiography in unselected patients with suspected pulmonary embolism. *Int J Cardiol* 1998; 65: 101–109.
- 28.** Nazeyrollas P, Metz D. Diagnostic accuracy of echocardiography-Doppler in acute pulmonary embolism. *Int J Cardiol* 1995; 47: 273–280.
- 29.** Nazeyrollas P, Metz D. Use of trans-thoracic doppler echocardiography combined with clinical and electrocardiographic data to predict acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1996; 17: 779–786.
- 30.** Nass N, McConnel MV, Goldhaber S et al. Recovery of regional right ventricular function after thrombolysis for pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1999; 83: 804–806.
- 31.** Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 2817–2822.
- 32.** Wolfe MW, Lee RT, Feldstein ML et al. Prognostic significance of right ventricular hypokinesia and perfusion lung scan defects in pulmonary embolism. *Am Heart J* 1994; 127: 1371–1375.
- 33.** Ribeiro A, Lindmarker P, Dannfelt A et al. Echocardiography doppler in pulmonary embolism: Right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J* 1997; 134: 479–487.
- 34.** Kucher N, Rossi E, De Rosa M et al. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1777–1781.
- 35.** Scridon T, Scridon C, Skali H et al. Prognostic significance of troponin elevation and right ventricular enlargement in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2005; 96: 303–305.
- 36.** Jardin F, Dubourg O, Bourdarais JP. Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale. *Chest* 1997; 111: 209–217.
- 37.** Konstantinides S, Geibel A, Kasper W et al. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1998; 97: 1946–1951.
- 38.** Casazza F, Bongarzone A. Prevalence and prognostic significance of right-sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1433–1435.
- 39.** Chartier L, Bera J, Delomez M et al. Free-floating thrombi in the right heart: diagnosis, management and prognostic indexes in 38 consecutive patients. *Circulation* 1999; 99: 2779–2783.
- 40.** Pengö V, Lensing AW, Prins MH et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257–2264.
- 41.** Ribeiro A, Lindmarker P, Dannfelt AJ et al. Pulmonary embolism. One year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis. *Circulation* 1999; 99: 1325–1330.
- 42.** Franc P. Echokardiografie u akutní plicní embolie. *Cor Vasa* 2004; 46: 115–122.
- 43.** Franc P. Echokardiografie u plicní embolie. In: Widimský J, Malý J et al. Akutní plicní embolie a žilní trombóza. 2. ed. Praha: Triton 2005: 89–102.
- 44.** Giannitsis E, Müller-Bardorff M, Kurovski V et al. Independent prognostic value of cardiac troponin in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102: 211–217.
- 45.** Janata K, Holzer M, Laggner AN et al. Cardiac troponin T in the severity assessment of patients with pulmonary embolism: cohort study. *Br Med J* 2003; 326: 312–313.
- 46.** Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2003; 123: 1947–1952.
- 47.** Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism (MAPPET-2 trial). *Circulation* 2003; 106: 1263–1268.
- 48.** Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 108: 2191–2194.
- 49.** Giannitsis E, Katus HA. Risk stratification in pulmonary embolism based on biomarkers and echocardiography. *Circulation* 2005; 112: 1520–1521.
- 50.** Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers in pulmonary embolism. *Chest* 2003; 123: 1782–1784.
- 51.** Widimský J. Stratifikace rizika akutní plicní embolie. *Cor Vasa* 2004; 46: 379–383.
- 52.** Tulevski II, Hirsch A, Sanson BJ et al. Increased brain natriuretic peptide as a marker for right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2001; 86: 1193–1196.
- 53.** Kruger S, Graf J, Marx MW et al. Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2004; 147: 60–65.
- 54.** ten Wolde M, Tulevski II, Mulder JWM et al. Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 2082–2084.
- 55.** Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T et al. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 1576–1578.
- 56.** Binder L, Pieske B, Olschewski M et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation* 2005; 112: 1573–1579.
- 57.** Bettencourt PM. Clinical usefulness of B-type natriuretic peptide measurement: present and future perspectives. *Heart* 2005; 91: 1489–1494.
- 58.** Roztočil K. Diagnóza žilní trombózy. In: Widimský J, Malý J et al. Plicní embolie a žilní trombóza. 2. ed. Praha: Triton 2005: 49–154 a 172–175.
- 59.** Kahn S. The clinical diagnosis of deep venous thrombosis: integrating incidence, risk factors, and symptoms and signs. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2315–2323.

- 60.** Wells PS, Anderson DR, Bormanis J et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997; 350: 1795–1798.
- 61.** Roček M. Flebografie v diagnostice žilní trombózy. In: Widimský J, Malý J et al. Plicní embolie a žilní trombóza. 2. ed. Praha: Triton 2005: 164–169.
- 62.** Vítovec M. Duplexní ultrazvukové vyšetření žilního systému. In: Widimský J, Malý J et al. Plicní embolie a žilní trombóza. 2. ed. Praha: Triton 2005: 154–164.
- 63.** Fraser D, Moody A, Morgan P et al. Diagnosis of lower limb deep venous thrombosis: a prospective blinded study of magnetic resonance direct thrombus imaging. *Ann Intern Med* 2002; 136: 89–98.
- 64.** Wheeler H, Anderson F. Use of non-invasive tests as the basis for treatment of deep vein thrombosis. In: Bernstein EF (ed). *Vascular diagnosis*. 4th ed. St. Louis: Mosby 1993: 862–874.
- 65.** Salles-Cunha SX, Beebe HH. Direct noninvasive tests (duplex scan) for the evaluation of acute venous disease. In: Glowicki P, Yao JST (ed). *Handbook of venous disorders*. 2nd ed. London: Arnold 2001: 110–119.
- 66.** Kearon C, Julian JA, Newman TS et al.: Noninvasive diagnosis of deep vein thrombosis. *Ann Intern Med* 1998; 128: 663–677.
- 67.** Markel A, Manzo R, Bergelin R et al. Pattern and distribution of thrombi in acute venous thrombosis. *Arch Surg* 1992; 127: 305–309.
- 68.** Ouriel K, Green RM, Grenberg RK et al. The anatomy of deep venous thrombosis of the lower extremity. *J Vasc Surg* 2000; 31: 895–900.
- 69.** Wells PS, Anderson DR, Rodger M et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1227–1235.
- 70.** Scarvelis D, Wells PS. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. *CMAJ* 2006, 175: 1087–1092.
- 71.** Eliáš P. Úloha výpočetní tomografie v diagnostice plicní embolie. In: Widimský J, Malý J et al. Plicní embolie a žilní trombóza. 2. ed. Praha: Triton 2005: 111–126.
- 72.** Schoepf UJ, Costello P. CT angiography for diagnosis of pulmonary embolism: state of the art. *Radiology* 2004; 230: 329–337.
- 73.** Van Strijen MJL, De Monye W, Kieft GJ et al. Accuracy of single-detector spiral CT in the diagnosis of pulmonary embolism: a prospective multicenter cohort study of consecutive patients with abnormal perfusion scintigraphy. *J Tromb Haemost* 2005; 3: 17–25.
- 74.** Goodman LR, Curtin JJ, Mewissen MW et al. Detection of pulmonary embolism in patients with unresolved clinical and scintigraphic diagnosis: helical CT versus angiography. *Am J Roentgenol* 1995; 164: 1369–1374.
- 75.** Remy-Jardin M, Remy J, Deshoidre F. Diagnosis of pulmonary embolism with spiral CT: comparison with pulmonary angiography and scintigraphy. *Radiology* 1996; 200: 699–706.
- 76.** Van Rossum AB, Pattynama PM, Mallens WM et al. Can helical CT replace scintigraphy in the diagnostic process in suspected pulmonary embolism? *Eur Radiol* 1998; 8: 90–96.
- 77.** Moores LK, Jackson WL Jr, Shorr AF et al. Meta-analysis: outcomes in patients with suspected pulmonary embolism managed with computed tomographic pulmonary angiography. *Ann Intern Med* 2004; 141: 866–874.
- 78.** Quiroz B, Kucher N, Zou KH et al. Clinical validity of a negative computed tomography scan in patients with suspected pulmonary embolism. A systematic review. *JAMA* 2005; 293: 2012–2017.
- 79.** Van Beek EJ, Brouwerst EM, Song R, et al. Clinical validity of a normal pulmonary angiogram in patients with suspected pulmonary embolism – a critical review. *Clin Radiol* 2001; 56: 838–842.
- 80.** Perrier A, Roy PM, Sanchez O et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005; 352: 1760–1768.
- 81.** Stein PD, Goodman LR, Gottschalk A et al (for the PIOPED II Investigators). Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006; 354: 2317–2327.
- 82.** Henry JW, Relyea B, Stein PD. Continuing risk of thromboembolism among patients with normal pulmonary angiograms. *Chest* 1995; 107: 1375–1378.
- 83.** Groves AM, Yates SJ, Win T et al. CT pulmonary angiography versus ventilation-perfusion scintigraphy in pregnancy. *Radiology* 2006; 240: 765–770.
- 84.** Zaki M, Suga K, Kawakami Y et al. Preferential location of acute pulmonary thromboembolism induced consolidative opacities: assessment with respiratory gated perfusion SPECT-CT fusion images. *Nucl Med Commun* 2005; 26: 465–474.
- 85.** Suga K, Kawakami Y, Iwanaga H et al. Comprehensive assessment of lung CT attenuation alteration at perfusion defects of acute pulmonary thromboembolism with breath-hold SPECT-CT fusion images. *J Comput Assist Tomogr* 2006; 30: 83–91.
- 86.** Royal HD, Hillier DA. Thromboembolism imaging. In: Schiepers C (ed). *Diagnostic nuclear medicine*. Berlin – Heidelberg: Springer-Verlag 2000: 57–78.
- 87.** Reinartz P, Wildberger JE, Schaefer W et al. Tomographic imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: a comparison between V/Q lung scintigraphy in SPECT technique and multislice spiral CT. *J Nucl Med* 2004; 45: 1501–1508.
- 88.** Collart JP, Roelants V, Vanpee D et al. Is a lung perfusion scan obtained by using single photon emission computed tomography able to improve the radionuclide diagnosis of pulmonary embolism? *Nucl Med Commun* 2002; 23: 1107–1113.
- 89.** Pistolesi M, Miniati M. Imaging techniques in treatment algorithm of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2002; 19S: 28–39.
- 90.** Kruij MJHA, Leclercq MGL, van der Heul C et al. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. *Ann Intern Med* 2003; 138: 941–951.
- 91.** Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR et al. Use of clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 997–1005.
- 92.** Hull RD. Diagnosing pulmonary embolism with improved certainty and simplicity. *JAMA* 2006; 295: 213–215.
- 93.** Society of Nuclear Medicine. Procedure guideline for lung scintigraphy. Version 3.0, February 7. Reston (VA): Society of Nuclear Medicine 2004.
- 94.** Stein PD, Woodard PK, Hull RD et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance angiography for detection of acute pulmonary embolism. *Chest* 2003; 124: 2324–2328.
- 95.** Oudwerk M, van Beek EJ, Weilopolski P et al. Comparison of contrast enhanced magnetic resonance angiography and conventional pulmonary angiography for diagnosis of pulmonary embolism: a prospective study. *Lancet* 2002; 338: 1643–1647.
- 96.** Remy-Jardin M, Pistolesi M, Goodman L et al. Management of suspected acute pulmonary embolism in the era of CT angiography: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2007; 245: 315–329.

- 97.** American Thoracic Society – an official statement. The Diagnostic Approach to Acute Venous Thromboembolism. Clinical Practice Guidelines. *Am J Respir Care Med* 1999; 160: 1043–1066.
- 98.** Stein PD. Standard and augmented techniques of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. In: Stein PD (ed). *Pulmonary embolism*. Baltimore: Williams & Wilkins 1997: 203–214.
- 99.** Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992; 85: 462–468.
- 100.** Mills JDC, Older RA. The incidence, etiologies, and avoidance of complications of pulmonary angiography in a large series. *Radiology* 1980, 136: 295–299.
- 101.** Nilsson T, Carlsson A, Mare K. Pulmonary angiography: a safe procedure with modern contrast media and technique. *Eur Radiol* 1998; 8: 86–89.
- 102.** Widimský J. Nové algoritmy v diagnostice a stratifikaci nemocných s akutní plicní embolií. *Interv Akut Kardiol* 2007; 6(Suppl B): B6–B10.
- 103.** Stein PD, Woodard PK, Weg JG et al. Diagnostic pathways in acute pulmonary embolism: recommendation of the PIOPED II Investigators. *Am J Med* 2006; 119: 1048–1055.
- 104.** Remy-Jardin M, Bahepar I, Lafitte JJ et al. Multi-detector row CT angiography of pulmonary circulation with gadolinium-based contrast agents: prospective evaluation in 60 patients. *Radiology* 2006; 238: 1022–1035.
- 105.** Widimský J. Prognosis of pulmonary embolism. In: Morpurgo M (ed.): *Pulmonary embolism*. New York: Marcel Dekker 1994: 97–106.
- 106.** Carson JL, Kelley MA, Duff A et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992; 326: 1240–1245.
- 107.** Becattini C, Agnelli G, Pesavento R et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest* 2006; 130: 172–175.
- 108.** Bailen M, Cuadra J, Aguayo H. Thrombolysis during cardiopulmonary resuscitation in fulminant pulmonary embolism: a review. *Crit Care Med* 2001; 29: 2211–2219.
- 109.** Dytrych V, Bělohávek J, Kovárník T et al. Trombolytická léčba u akutní plicní embolie. *Cor Vasa* 2008; 50 v tisku.
- 110.** Škulec R, Bělohávek J, Kovárník T et al. První zkušenosti s indukci mírné hypotermie u nemocných po srdeční zástavě. *Cor et Vasa* 2005; 6: 235–241.
- 111.** Bottiger B, Bode C, Kern S et al. Efficacy and safety of thrombolytic therapy after initially unsuccessful cardiopulmonary resuscitation: a prospective clinical trial. *Lancet* 2001; 357: 1583–1585.
- 112.** Fatovich D, Dobb G, Clugston R. A pilot randomised trial of thrombolysis in cardiac arrest (The TICA trial). *Resuscitation* 2004; 61: 309–313.
- 113.** Goldhaber SZ. Pulmonary embolism: thrombolysis improves survival in massive pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolys* 1995; 2: 219–220.
- 114.** Dalla Volta S, Palla A, Santolicandro A et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of the acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 520–526.
- 115.** Widimský J. Trombolytická léčba i u normotenzních nemocných, hemodynamicky stabilních s akutní plicní embolií? *Interv Akut Kardiol* 2005; 4: 66–68.
- 116.** Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, Garcia M de Arriaga-Nava R et al. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: a randomised controlled trial. *J Thromb Thrombolysis* 1995; 2: 227–229.
- 117.** Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M et al. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism. Results of a multicenter registry. *Circulation* 1997; 96: 882–888.
- 118.** Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G et al. Thrombolysis compared with heparin for the Initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004; 110: 744–749.
- 119.** Konstantinides S, Geibel A, Heusel G et al. (for the Management strategies And Prognosis of Pulmonary Embolism-3 Trial Investigators – MAPPET-3). Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism *N Engl J Med* 2002; 347: 1143–1150.
- 120.** Meneveau N, Schiele F, Metz D et al. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute pulmonary embolism: immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1057–1063.
- 121.** Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit JA et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator versus a novel dosing regimen of urokinase in acute pulmonary embolism: a randomized controlled multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 24–30.
- 122.** Goldhaber SZ, Heit JA, Sharma GVRK et al. Randomised controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. *Lancet* 1988; 2: 293–298.
- 123.** Meyer G, Sors H, Charbonnier B et al. Effects of intravenous urokinase versus alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism: a European multicenter double-blind trial. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 239–245.
- 124.** Meneveau N, Schiele F, Vuilleminot A et al. Streptokinase vs alteplase in massive pulmonary embolism. A randomized trial assessing right heart haemodynamics and pulmonary vascular obstruction. *Eur Heart J* 1997; 18: 1141–1148.
- 125.** Meneveau N, Séronde MF, Blonde MC et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006; 129: 1043–1050.
- 126.** Bělohávek J. Redukovaná dávka trombolitika u nemocných s masivní plicní embolií a kontraindikací k podání systémové trombolýzy. Popis případu a přehled literatury. *Cor Vasa* 2008; 50(Suppl). V tisku
- 127.** Goldhaber SZ, Agnelli G, Levine MN (on behalf of the Bolus Alteplase Pulmonary Embolism Group). Reduced dose bolus alteplase vs conventional alteplase infusion for pulmonary embolism thrombolysis. An international Multicenter Randomized Trial. *Chest* 1994; 106: 718–724.
- 128.** Sors H, Pacouret G, Azarian R et al. Hemodynamic effects of bolus vs 2-h infusion of alteplase in acute massive pulmonary embolism. A Randomized Controlled Multicenter Trial. *Chest* 1994; 106: 712–717.
- 129.** Leacche M, Unic D, Goldhaber S et al. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results of 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *J Thor Cardiovasc Surg* 2005; 129: 1018–1023.
- 130.** Aklog L, Williams CS, Byrne JG et al. Acute pulmonary embolectomy. A contemporary approach. *Circulation* 2002; 105: 1416–1419.

- 131.** Stein PD, Alnas M, Beemath A et al. Outcome of pulmonary embolectomy. *Am J Cardiol* 2007; 99: 421–423.
- 132.** Krejčí V, Lindner J, Hájek Z et al. Masivní plicní embolie po porodu císařským řezem. *Česká Gynekol* 2002; 67: 35–38.
- 133.** Kucher N. Catheter embolectomy for acute pulmonary embolism. *Chest* 2007; 132: 657–663.
- 134.** Roček M, Peregrin J, Velimský T. Mechanical thrombectomy of massive pulmonary embolism using an Arrow-Trerotola percutaneous thrombolytic device. *Eur Radiol* 1998; 8: 1683–1685.
- 135.** Roček M. Endovaskulární léčba masivní plicní embolie. *Ces Radiol* 2001; 55: 138–144.
- 136.** Kučera D, Procházka V, Čížek V et al. Je perkutánní mechanická trombolýza možností léčby masivní plicní embolizace. *Cor Vasa* 2001; 43(Suppl): Abstract 43.
- 137.** Hull RD, Raskob GE, Brant RF et al. Low-molecular-weight heparin vs heparin in the treatment of patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000; 160: 229–236.
- 138.** Geerts WH, Pineo GF, Heit JA et al. Prevention of venous thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(Suppl): 338S–400S.
- 139.** Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR et al. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a standard care nomogram a randomized trial. *Ann Intern Med* 1993; 119: 874–881.
- 140.** Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG et al. Heparin and low molecular weight heparin. *Chest* 2001; 119: 64S–94S.
- 141.** Simonneau G, Sors H, Charbonnier B et al (for the THÉSÉE Study Group). A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1997; 337: 663–669.
- 142.** Théry C, Simonneau G, Meyer G et al. Randomized trial of subcutaneous low-molecular-weight heparin CY 216 (fraxiparin) compared with intravenous unfractionated heparin in the curative treatment of submassive pulmonary embolism. A dose-ranging study. *Circulation* 1992; 85: 1380–1389.
- 143.** Keeling D, Davidson S, Watson H. Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. The management of heparin-induced thrombocytopenia, guidelines. *Brit J Haematol* 2006; 133: 259–269.
- 144.** Malý J. Délka antikoagulační léčby a riziko recidiv u TEN – editorial. *Vnitř Lék* 2007; 53: 629–631.
- 145.** Couturaud F, Kearon C. Long-term treatment for venous thromboembolism. *Cur Opin Hematol* 2000; 7: 302–308.
- 146.** Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement. *Int Angiol* 2006; 25: 101–161.
- 147.** Segal JB, Streiff MB, Hofmann V et al.: Management of venous thromboembolism: a systematic review for a practice guideline. *Ann Intern Med* 2007; 146: 211–222.
- 148.** Schwarz T, Schmidt B, Hohlein U et al. Eligibility for home treatment of deep vein thrombosis: prospective study. *BMJ* 2001; 332: 1212–1213.
- 149.** Vinson DR, Berman DO. Outpatient treatment of deep venous thrombosis a clinical care pathway managed by the emergency department. *Ann Emerg Med* 2001; 37: 251–258.
- 150.** Tillman DJ, Charland SL, Witt DM. Effectiveness and economic impact associated with a program for outpatient management of acute deep vein thrombosis in a group model health maintenance organization. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2926–2932.
- 151.** Čepeláková H. Doporučení pro léčení žilní trombózy v ambulantní praxi. *Cor Vasa* 2003; 45: K43–K44.
- 152.** American College of Chest Physicians. Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest* 2001; 119(Suppl 1): 1–48.
- 153.** Samama MM, Horellou MH, Conard J et al. Treatment of deep venous thrombosis by low molecular weight heparins. Comments on the Consensus recommendations. *Ann Cardiol Angiol* 2002; 51: 172–176.
- 154.** Buller HR, Agnelli G, Hyers TM et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The Seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 401S–428S.
- 155.** Roztočil K, Roček M. Léčba žilní trombózy. In: Widimský J, Malý J et al. *Plicní embolie a žilní trombóza*. 2. ed. Praha: Triton 2005: 277–288.
- 156.** Semba CP, Dake MD. Iliofemoral deep venous thrombosis: aggressive therapy with catheter-directed thrombolysis. *Radiology* 1994; 191: 487–494.
- 157.** Roček M. Rekanalizace žilní trombózy dolních a horních končetin. In: Krájina A, Peregrin JH. *Intervenční radiologie*. Hradec Králové: Olga Čermáková 2005: 211–223.
- 158.** Endrys J, Eklof B, Neglen P et al. Percutaneous balloon occlusion of surgical arterio-venous fistulae following venous thrombectomy. *Cardiovasc Interv Radiol* 1989; 12: 226–229.
- 159.** Brandjes DPM et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal vein thrombosis. *Lancet* 1997; 349: 759–762.
- 160.** Prandoni P, Lensing AW, Prins MH et al. Bellow-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004; 141: 249–256.
- 161.** Partsch H, Kechavarz B, Koehn H et al. The effect of mobilisation in patients during treatment of thromboembolic disorders with low-molecular-weight heparin. *Int Angiol* 1997; 16: 189–192.
- 162.** Decousus H, Leizorovicz A, Parent F et al. A clinical trial of vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 409–415.
- 163.** The PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism. The PREPIC (Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 2005; 112: 416–422.
- 164.** Wells PS, Hirsh J, Anderson DR et al. Comparison of the accuracy of impedance plethysmography and compression ultrasound in outpatients with serial clinically suspected deep venous thrombosis. A two center paired-design prospective trial. *Thromb Haemostat* 1995; 74: 1423–1427.
- 165.** Bratzler DW, Raskob GE, Murray CK et al. Underuse of venous thromboembolism prophylaxis for general surgery patients. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1909–1912.
- 166.** Agnelli G, Sonaglia F. Prevention of venous thromboembolism. *Thrombosis Res* 2000; 97: V49–V62.
- 167.** Clagett GP, Anderson FA, Geerts W et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1998; 114: 531S–560S.
- 168.** Koch A, Bouges S, Ziegler S et al. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis after major surgical intervention: Update of previous meta-analyses. *Br J Surg* 1997; 84: 750–759.

- 169.** DiCarlo V, Agnelli G, Prandoni P et al. Dermatan sulphate for the prevention of postoperative venous thromboembolism in patients with cancer. DOS (Dermatan sulphate in Oncologic Surgery) Study Group. *Thromb Haemost* 1999; 82: 30–34.
- 170.** Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S et al. Reduction of fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results and randomized trials in general, orthopedic and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988; 318: 1162–1173.
- 171.** Hoek JA, Nurmohamed MT, Hamelynk KJ et al. Prevention of deep vein thrombosis following total hip replacement by low molecular weight heparinoid. *Thromb Haemostat* 1992; 67: 28–32.
- 172.** Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L et al. Prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty. A randomized, double blind trial comparing enoxaparin with warfarin. *Ann Int Med* 1996; 124: 619–626.
- 173.** Heit JA, Berkowitz SD, Bona R et al. Efficacy and safety of low molecular weight heparin (ardeparin sodium) compared to warfarin for prevention of venous thromboembolism following total knee replacement. A double blind dose-ranging study. *Thromb Haemostat* 1997; 77: 32–38.
- 174.** Bergquist D, Benmoni G, Björgell O et al. LMWH (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *N Engl J Med* 1996; 335: 696–700.
- 175.** Planes A, Vochelle N, Darmon JY et al. Risk of deep vein thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomized comparison of enoxaparin versus placebo. *Lancet* 1996; 348: 224–228.
- 176.** Dahl OE, Andreassen G, Aspelin T et al. Prolonged thromboprophylaxis following hip replacement surgery. Results of a double blind, prospective, randomized, placebo-controlled study with dalteparin (Fragmin). *Thromb Haemostat* 1997; 77: 26–31.
- 177.** Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs M et al. Extended Low-Intensity Anticoagulation for Thrombin-Embolic Investigation. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 631–639.
- 178.** Agnelli G, Piovella F, Buoncristiani P et al. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. *N Engl J Med* 1998; 339: 80–85.
- 179.** International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): A randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both or neither among 19 435 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1569–1581.
- 180.** TOAST (Trial of ORG10172 in Acute Stroke). The publication committee. Low molecular weight heparinoid ORG10172 (danaparoid) and outcome after acute ischemic stroke: A randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 279: 1265–1272.
- 181.** Kessler P. Prevence žilního tromboembolismu v ortopedii. *Vnitř Lék* 2006; 52(Suppl 1): 51–57.
- 182.** Cohen AT, Alikhan R, Arcelus J et al. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb Haemost* 2005; 94: 750–759.
- 183.** The MEDENOX study. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study. *N Engl J Med* 1999; 341: 793–800.
- 184.** Malý J, Dulíček P, Penka M et al. Prevence žilní tromboembolické nemoci ve vnitřním lékařství a v neurologii. *Vnitř Lék* 2006; 52(Suppl 1): 63–67.
- 185.** Dulíček P, Malý J, Kalousek I et al. Výskyt venózního tromboembolismu u žen s Leidenskou mutací v souvislosti s graviditou a šestineděním. *Česká Gynekol* 2005; 70: 133–138.
- 186.** Ginsberg JS, Bates SM. Management of venous thromboembolism during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1435–1442.
- 187.** Dulíček P, Penka M, Binder T et al. Návrh antitrombotické profylaxe a péče o trombofilní stavy v gynekologii a porodnictví. *Vnitř Lék* 2006; 52(Suppl 1): 58–62.
- 188.** Bates SM, Greer IA, Hirsh J et al. Use of antithrombotic agents during pregnancy. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 627–644.
- 189.** Kher A, Bauersachs R, Dalsgaard-Nielsen J. The management of thrombosis in pregnancy. *Thromb Haemost* 2007; 97: 505–513.
- 190.** Hirsh J. Antithrombotic therapy during pregnancy. Guidelines for Antithrombotic Therapy. 5. ed. London: BC Decker Inc Hamilton 2005: 90–94.
- 191.** Rossi JE, Goodman PC, Franquet T. Nonthrombotic pulmonary embolism. *Am J Roentgenol* 2000; 174: 1499–1508.
- 192.** Riedel M. Netrombotická plicní embolie. *Vnitř Lék* 2001; 47: 391–396.
- 193.** Dudley TM, Elliott CG. Pulmonary embolism from amniotic fluid, fat, and air. *Progr Cardiovasc Dis* 1994; 36: 447–474.

prof. MUDr. Jiří Widimský, DrSc.,
FESCA, FAHA
www.ikem.cz
e-mail: widimsky@seznam.cz

Doručeno do redakce: 13. 12. 2007