

Akútna pľúcna embólia

(Acute pulmonary embolism)

Margita Belicová, Dana Prídavková, Veronika Jankovičová, Miloslav Krajčík, Marian Mokáň

I. interná klinika, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine a Univerzitná nemocnica, Martin, Slovensko

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 14. 5. 2021

Přepřevzat: 12. 9. 2021

Přijat: 17. 9. 2021

Dostupný online: 22. 11. 2021

Klíčové slová:

Hlboká žilová trombóza

Plúcna embólia

Predispozičné rizikové faktory

Žilový tromboembolizmus

SÚHRN

Úvod: Plúcna embólia je relatívne časté a nebezpečné ochorenie s variabilnou manifestáciou od benignej až po fatálnu. Autori v retrospektívnej štúdii prezentujú, ako sa počas posledných 25 rokov menil výskyt, diagnostika a liečba pľúcnej embólie.

Metódy: Autori vychádzali z dokumentácie 860 (432 mužov) pacientov s potvrdenou pľúcnou embóliou, ktorí boli hospitalizovaní v čase od januára 1996 do decembra 2020 na I. internej klinike Univerzitnej nemocnice v Martine. Zamerali sa na výskyt, rizikové faktory, diagnostiku a liečbu pľúcnej embólie v jednotlivých rokoch v tomto časovom období.

Výsledky: Pacienti s potvrdenou pľúcnou embóliou tvorili 1,04 % zo všetkých hospitalizovaných pacientov v uvedenom časovom období s priemerným vekom 63,9 (SD – 16,98). Priemerný vek mužov 59,6 (SD – 14,71) bol oproti ženám 68,4 (SD – 16,88) nižší. Na základe rizikovej stratifikácie podľa odporučení Európskej kardiologickej spoločnosti pacienti s pľúcnou embóliou a vysokým rizikom tvorili 13,2 %, so stredným rizikom 40,9 % a nízkym rizikom 45,9 %. Zdroj pľúcnej embólie bol odhalený u 42,6 % a rizikové faktory žilového tromboembolizmu u 52,4 % pacientov a systémová trombolýza bola podaná u 19,5 % zo všetkých pacientov s pľúcnou embóliou. Intrakraniálne krvácanie ako komplikácia systémovej trombolýzy sa vyskytla u 1,1 % pacientov. Včasná (hospitalizačná) mortalita na pľúcnu embóliu bola 6,9 %.

Záver: Autori potvrdili narastajúcu incidenciu pľúcnej embólie, klesajúcu incidenciu pľúcnej embólie s vysokým rizikom, znižujúcu sa včasnú mortalitu na pľúcnu embóliu, nepotvrdili narastajúci priemerný vek pacientov s pľúcnou embóliou.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Background: Pulmonary embolism is relatively a frequent and dangerous disease with varied manifestations ranging from benign to fatal. The authors in a retrospective study presented a change in the incidence, diagnosis, and treatment of pulmonary embolism during the last 25 years.

Methods: The authors performed a retrospective analysis of 860 (432 men) patients with definitely confirmed pulmonary embolism, who were hospitalized at the Department of Internal Medicine of University Hospital in Martin from January 1996 to December 2020. The source of information about patients were their medical documentations. The authors pointed view on an incidence, risk factors, diagnosis and treatment of pulmonary embolism during presented period.

Results: The patients with confirmed pulmonary embolism created 1.04% of all hospitalized patients with average age 63.9 (SD – 16.98). The average age of men 59.6 (SD – 14.71) was lower compared with women 68.4 (SD – 16.88). Based on the European Society of Cardiology risk stratification, there were pulmonary embolism with high risk in 13.2%, intermediate risk in 40.9% and low risk in 45.9% patients. The source of thrombosis was detected in 42.6% and risk factors for venous thromboembolism in 52.4% of them. 19.5% of all patients with pulmonary embolism were treated with systemic thrombolysis and intracranial bleeding occurred in 1.1% of them. Pulmonary embolism related early mortality rate was 6.9%.

Conclusions: The authors confirmed increasing annual incidence of pulmonary embolism, decreasing annual incidence of massive pulmonary embolism, decreasing pulmonary embolism related mortality rate, but not increasing average age of patients with pulmonary embolism during presented period.

Keywords:

Deep vein thrombosis

Predisposing risk factors

Pulmonary embolism

Venous thromboembolism

Adresa pro korespondenci: Doc. MUDr. Margita Belicová, PhD., I. interná klinika, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine a Univerzitná nemocnica, Kollárova 2, 03659 Martin, Slovensko, e-mail: mbelicova@hotmail.com

DOI: 10.33678/cor.2021.109

Úvod

Akútna pľúcna embólia (PE) je častým a nebezpečným ochorením a napriek pokrokom v prevencii, diagnostike a liečbe má stále neakceptovateľne vysokú mortalitu. Jej diagnostika je aj dnes ťažká, a pri prvom vyšetrení je často prehliadnutá alebo chybné diagnostikovaná hlavne u polymorbidných pacientov s preexistujúcimi kardiopulmonálnymi ochoreniami, ale tiež u pacientov bez zrejmých predisponujúcich rizikových faktorov.¹ Odhaduje sa, že v USA s populáciou okolo 330 milióna obyvateľov je ročne PE príčinou smrti u viac ako 300 000 pacientov a na základe výsledkov z epidemiologického modelu vychádzajúceho zo šiestich európskych krajín s populáciou 454,4 milióna obyvateľov bola ročne PE príčinou smrti u viac ako 370 000 pacientov.^{2,3} Z údajov tohto epidemiologického modelu ďalej vyplýva, že 34 % pacientov zomrelo náhle v priebehu niekoľkých hodín od začiatku príhody, teda skôr ako bola PE diagnostikovaná alebo sa prejavil efekt podanej liečby. V ďalšej skupine pacientov, ktorí zomreli krátko po akútnej príhode, bola u 59 % z nich diagnostikovaná PE na pitve a len u 7 % z nich bola PE správne diagnostikovaná pred smrťou.³ Navzdory narastajúcej incidencii PE, incidencia masívnej PE ako aj hospitalizačná mortalita na PE postupne klesá.⁴ Na druhej strane k nárastu incidence PE a tým čiastočne aj k poklesu jej mortality môže viesť v dnešnej modernej ére naddiagnostikovanie PE pri nadmerne používaných a zle vyhodnotených zobrazovacích vyšetreniach.⁵ Uvedené nás viedlo k retrospektívnej analýze pacientov s PE, ktorí boli hospitalizovaní za posledných 25 rokov na našom pracovisku. Zamerali sme sa na výskyt, rizikové faktory, diagnostiku a liečbu PE v tomto časovom období.

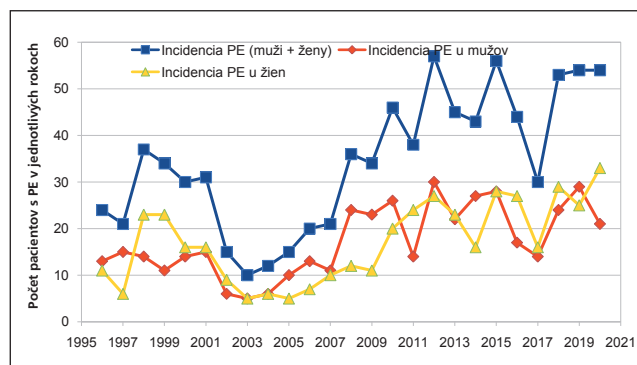
Materiál a metodika

V práci sme vychádzali z dokumentácie pacientov, ktorí boli v čase od januára 1996 do decembra 2020 hospitalizovaní s PE na I. internej klinike Univerzitnej nemocnice v Martine. V tomto časovom období bolo hospitalizovaných celkovo 82 545 pacientov, z toho 860 (432 mužov) s PE. Z laboratórnych vyšetrení sa D-dimér do roku 2004 vyšetroval semikvantitatívne, následujúce roky kvantitatívne, za hraničnú hodnotu sa pokladala hodnota 0,5 mg/l, a od roku 2014 sa hraničné hodnoty D-diméru korigovali od 50. roku života na vek pacientov. Transtorakálne echokardiografické (TTE) vyšetrenie srdca bolo do roku 2008 vykonané v deň prijatia u všetkých hemodynamicky nestabilných pacientov (hypotenzných a šokových), ale aj u pacientov hemodynamicky stabilných, u ktorých sa zvažovalo podanie trombolytickej liečby a vyšetrenie sa opakovalo za 24 hodín po jej podaní. U zvyšných hemodynamicky stabilných pacientov, ktorí boli liečení antikoagulačnou liečbou, sa TTE vyšetrenie srdca realizovalo počas hospitalizácie alebo v deň prepustenia. Od roku 2008 sa TTE vyšetrenie srdca využíva v rizikovej stratifikácii pacientov s PE podľa aktuálnych odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC). Na vylúčenie/potvrdenie hlbokej žilovej trombózy (HŽT) na dolných končatinách sa využívala kompresná ultrasonografia (USG). V rokoch 1996–2004 sa zo zobrazovacích metód na definitívne po-

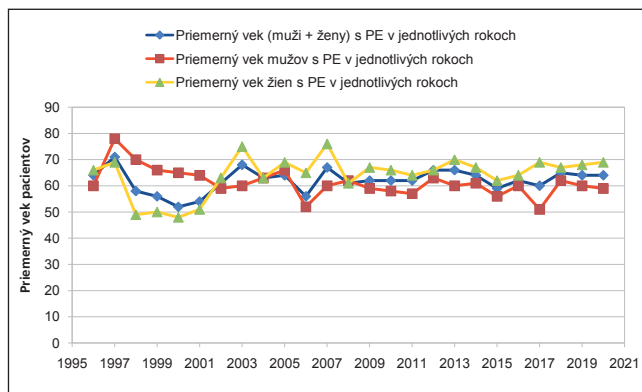
tvrdenie PE využívala perfúzna scintigrafia pľúc alebo klasická invazívna pulmoangiografia. Od roku 2005 sa ako hlavná diagnostická metóda pri podozrení na PE používala pulmografia pomocou počítačovej tomografie (CTPA), ktorá v posledných rokoch úplne nahradila invazívnu pulmoangiografiu. V špecifických situáciách sa na definitívnu diagnostiku PE naďalej používala perfúzna scintigrafia pľúc v prípade, že rtg snímka hrudníka je bez patológie. V liečbe PE sa používala antikoagulačná liečba alebo systémová trombolýza s prechodom na antikoagulačnú liečbu. Pre systémovú trombolýzu bola používaná altepláza (rtPA, rekombinantný tkanivový aktivátor plazminogénu) alebo streptokináza, ktorá bola preferovaná u starších a polymorbidných pacientov, na ktorú nadväzoval i.v. podávaný nefrakcionovaný heparín a antagonist vitamínu K. Ako antikoagulačná liečba bol nefrakcionovaný heparín (UFH) podávaný i.v. v neskorších rokoch postupne nahrádzaný nízkomolekulárnymi heparínmi (LMWH) a fondaparínom podávanými s.c. nasledovanými antagonistom vitamínu K. Od roku 2015 je antagonist vitamínu K postupne nahrádzaný novými non-vitamín K dependentnými perorálnymi antikoagulanciami (NOAK). Všetky dáta prezentovaných pacientov sú archivované v našej nemocnici.

Výsledky

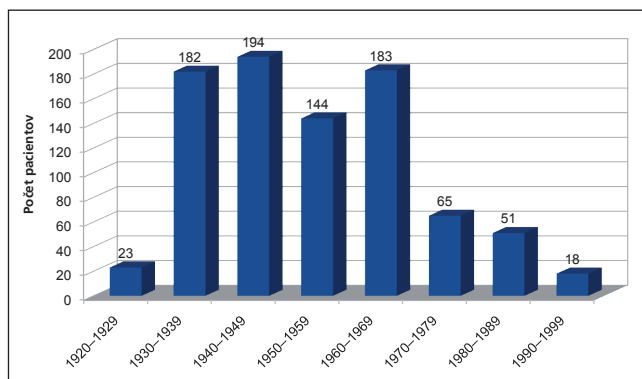
Pacienti s definitívne potvrdenou PE tvorili 1,04 % zo všetkých hospitalizovaných pacientov na našom pracovisku v tomto časovom období. Na obrázku 1 je znázornená incidencia všetkých pacientov s PE a osobitne incidencia PE u mužov a žien v jednotlivých rokoch. Na obrázku 2 je znázornený priemerný vek pacientov s PE v jednotlivých rokoch a osobitne u mužov a žien s PE. Priemerný vek pacientov s PE bol 63,9 (SD – 16,98), pričom priemerný vek mužov 59,6 (SD – 14,71) bol oproti ženám 68,4 (SD – 16,88) nižší. Na obrázku 3 je znázornená incidencia PE u pacientov podľa roku narodenia. Zo symptómov, ktoré sa väčšinou kombinovali, sme vyhodnocovali dominujúci symptóm, prítomný pri prvom vyšetrení pacientov so suspektou PE. Najčastejším symptómom bola dýchavica, bola prítomná u 484 (56,3 %) pacientov, ďalej bolesti na hrudníku u 209 (24,4 %), synkopa u 91 (10,5 %), hemoptýza u 40 (4,6 %) a u 36 (4,2 %) pacientov bola prvým prejavom PE zástava srdca, vyžadujúca kardiopulmonálnu resuscitáciu. Podľa iniciálnej rizikovej stratifikácie (zhodnotenia závažnosti PE a rizika včasného úmrtia) vychá-



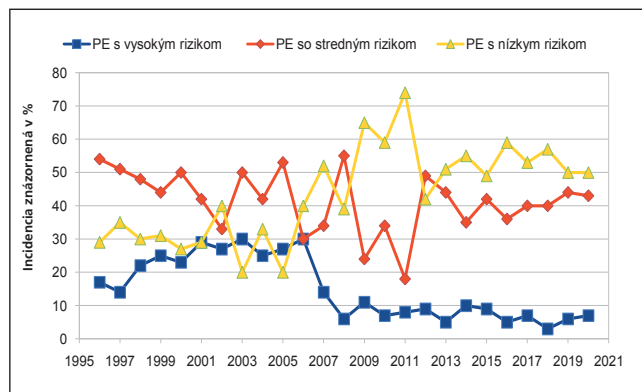
Obr. 1 – Incidencia pľúcnej embólie v jednotlivých rokoch



Obr. 2 – Priemerný vek pacientov s pľúcnou embóliou v jednotlivých rokoch a smerodajná odchýlka. Všetci pacienti: 63,9 (SD: 16,98), muži: 59,6 (SD: 14,71), ženy: 68,4 (SD: 16,88).

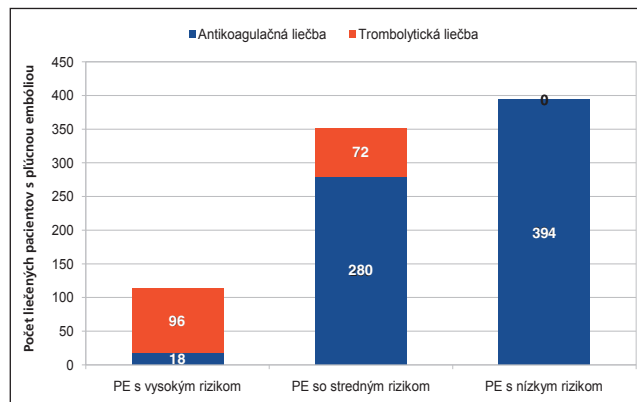


Obr. 3 – Incidencia pľúcnej embólie u pacientov podľa roku narodenia

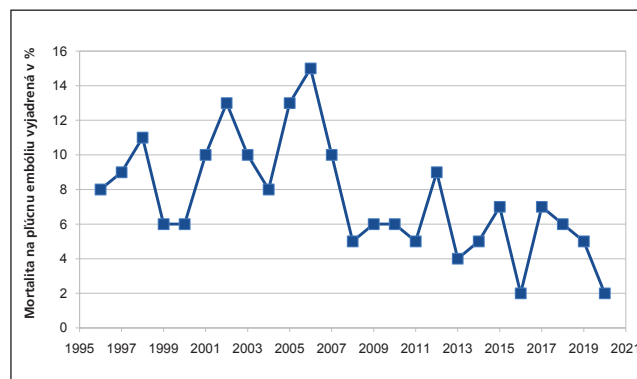


Obr. 4 – Incidencia pľúcnej embólie podľa rizikovej stratifikácie v jednotlivých rokoch (%)

dzajúc z odporučení ESC bolo 114 (13,2 %) pacientov klasifikovaných ako PE s vysokým rizikom (do roku 2008 ako masívna PE), 352 (40,9 %) pacientov ako PE so stredným rizikom (do roku 2008 ako submasívna PE) a 394 (45,9 %) ako PE s nízkym rizikom (do roku 2008 ako malá PE), čo znázorňuje obrázok 4. Od roku 2014 v klinickej praxi u pacientov s PE a stredným rizikom využívame podrobnejšiu rizikovú stratifikáciu, kde okrem prítomnosti dysfunkcie PK srdca berieme do úvahy aj prítomnosť pridružených ochorení. V tomto časovom období bolo hospitalizovaných 334 pacientov s PE a z nich 134 (40,1 %) pacientov bolo klasifikovaných ako PE so stredným rizikom, z nich 94 (70,1 %) pacientov ako PE s vyšším stredným a 40 (29,9 %)



Obr. 5 – Liečba pľúcnej embólie



Obr. 6 – Hospitalizačná mortalita na pľúcnu embóliu v jednotlivých rokoch (%)

pacientov ako PE s nižším stredným rizikom. Zdroj PE, HŽT na dolných končatinách bola odhalená u 367 (42,6 %) pacientov, žilová trombóza na horných končatinách u 6 (0,7 %) pacientov. Trombus v pravom srdci bol odhalený u 5 (0,6 %) pacientov, až na jedného z nich boli títo pacienti hemodynamicky stabilní. U zvyšných 482 (56,1 %) pacientov HŽT nebola prítomná klinicky, ani potvrdená USG. Predisponujúce rizikové faktory žilového tromboembolizmu (ŽTE) boli zistené u 451 (52,4 %) pacientov. Ako silné rizikové faktory boli zistené fraktúra dolnej končatiny u 57 (12,6 %) pacientov, náhrada bedrového alebo kolenného kĺbu u 7 pacientov (1,5 %), hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie alebo fibriláciu/flutter predsiení počas predchádzajúcich 3 mesiacov u 43 (9,5 %) pacientov, akútny infarkt myokardu počas predchádzajúcich 3 mesiacov u 12 (2,7 %), predchádzajúci žilový tromboembolizmus u 51 (11,3 %) pacientov. Ako stredne silné rizikové faktory boli zistené známa malignita u 89 (19,8 %), pacientov, kombinovaná hormonálna antikoncepcia u 56 (12,4 %) žien, postpartálne obdobie u 6 (1,3 %) žien, známy vrodený trombofilný stav u 41 (9,2 %) pacientov. Ako slabé rizikové faktory boli zistené dlhotrvajúca cesta autom/lieťadlom u 29 (6,4 %) pacientov, varixy žíl na dolných končatinách u 60 (13,3 %), diabetes mellitus u 351 (40,8 %) pacientov, arteriálna hypertenzia u 388 (45,1 %) pacientov, nadváha a obezita u 390 (45,3 %) pacientov a ku fajčeniu sa priznalo 280 (32,5 %) pacientov. V mesiacoch november a december v roku 2020 boli hospitalizovaní 4 pacienti

(3 ženy a 1 muž) vo veku 32, 65, 72, 72 rokov s PE a stredným rizikom, ktorú prekonal 4 až 5 týždňov od začiatku ochorenia COVID-19, ktoré malo ľahký priebeh, pacienti boli bez respiračných ťažkostí a boli liečení v domácej izolácii. Títo pacienti v čase PE nemali evidentné rizikové faktory ŽTE, boli už bez ťažkostí a plne mobilní. V liečbe PE bola systémová trombolýza podaná u 168 (19,5 %) pacientov, nasledovaná antikoagulačnou liečbou a samostatná antikoagulačná liečba u zvyšných 692 (79,5 %) pacientov. Systémová trombolýza bola podaná u 96 zo 114 (84,2 %) pacientov s PE a vysokým rizikom a u 72 z 352 (20,5 %) pacientov s PE a stredným rizikom a nebola podaná 394 pacientov s PE a nízkym rizikom, čo znázorňuje obrázok 5. Z komplikácií po podaní systémovej trombolýzy sme zaznamenali intrakraniálne krvácanie u 2 (1,1 %) pacientov a u 9 (5,3 %) pacientov hemodynamicky nevýznamné krvácanie (2x krvácanie z gastrointestinálneho traktu a 7x väčšie podkožné hematómy). Antikoagulačná liečba nebola komplikovaná intrakraniálnym krvácaním, u 6 (0,8 %) pacientov boli prítomné väčšie podkožné hematómy. Z laboratórnych vyšetrení u pacientov s PE bola priemerná hodnota D-diméru 8,9 mg/l (norma 0–0,5 mg/l), pričom priemerná hodnota u mužov oproti ženám bola nižšia (7,7 mg/l vs. 9,7 mg/l), negatívna prediktívna hodnota D-diméru v našom súbore pacientov bola 100 %. Priemerná hodnota NT-proBNP u pacientov s PE bola 1 187,6 ng/l (norma 0–450 ng/l), pričom priemerná hodnota u mužov v porovnaní so ženami bola vyššia (1 437,1 ng/l vs. 985,5 ng/l). Priemerná hodnota troponínu I u všetkých pacientov s PE bola 81,2 ng/l (norma 0–19,8 ng/l), pričom priemerná hodnota u mužov oproti ženám bola nižšia (80,5 ng/l vs. 81,7 ng/l). Z celého súboru pacientov s PE bola počas hospitalizácie odhalená nová malignita u 40 (4,6 %) z nich. Počas sledovaného obdobia bolo bez cieľeného vyhľadávania odhalených 13 (1,5 %) pacientov s chronickou tromboembolickou pľúcnou hypertenziou (CTEPH), pričom 9 z nich nemalo v anamnéze prekonanú PE a HŽT. Z celkového počtu pacientov s PE počas hospitalizácie zomrelo 60 (6,9 %) pacientov, obrázok 6 znázorňuje včasnú (hospitalizačnú) mortalitu na PE v % v jednotlivých rokoch.

Diskusia

Podľa dostupných údajov patrí PE z kardiovaskulárnych príčin úmrtí dlhodobu tretie miesto po akútnom infarkte myokardu a cievnej mozgovej príhode.⁶ Incidencia PE je pravdepodobne podhodnotená, pretože jej prvým prejavom môže byť neobjasnená náhla smrť.⁷ Údaje z viacerých národných registrov odhalili narastajúcu incidencia PE^{3,8} a očakáva sa nárast incidence žilového tromboembolizmu na dvojnásobok do roku 2050.⁹ Ako je vidieť na obrázku 1, v našej populácii pacientov incidencia PE ako u mužov, tak aj u žien v jednotlivých rokoch postupne narastala, ich priemerný vek 60–70 rokov sa však v priebehu rokov výraznejšie nemenil, čo vidieť na obrázku 2, od roku 2006 bol priemerný vek mužov oproti ženám nižší. Podľa dostupných údajov je incidencia žilového tromboembolizmu u osôb starších ako 80 rokov minimálne 8x vyššia ako u osôb v piatej dekáde života,¹⁰ ale v našej populácii pacientov (obr. 3) je vidieť vysokú incidencia PE aj

u pacientov v piatej dekáde života. Tento rozpor však možno čiastočne vysvetliť aj tým, že sme analyzovali len pacientov s PE, nie pacientov s HŽT bez PE. Symptómy a znaky PE sú nešpecifické, varujú nielen od stupňa obštrukcie pľúcneho riečišťa, ale tiež od kardiopulmonálnej rezervy pacienta v čase PE a tiež pridružených chronických ochorení. Hlavným klinickým symptómom PE je dýchavica, väčšinou s náhlým začiatkom, a bolesť na hrudníku, ale tieto symptómy môžu chýbať, alebo nemusia byť dominantné, a môže dominovať široké spektrum symptómov ako kašeľ, synkopa, hemoptýza a iné, ktoré potom komplikujú diagnózu. PE môže dokonca prebiehať asymptomaticky alebo sa odhaliť náhodne v rámci diagnostiky iného ochorenia. Hemodynamická nestabilita u pacientov s PE je prejavom masívnej, väčšinou centrálnej PE alebo prejavom výrazne redukovanej hemodynamickej rezervy pacienta.^{2,7} Synkopa pri PE je tiež asociovaná s vyšším výskytom hemodynamickej nestability a dysfunkcie pravej komory (PK) srdca. Podľa výsledkov z metaanalýz nedávnych štúdií bola PE odhalená až u 17 % pacientov, ktorí boli vyšetřovaní pre synkopu, dokonca aj u pacientov s diagnózami, ktoré by mohli vysvetliť jej príčinu.^{11,12} Pretože synkopa môže byť prvým a častokrát jediným prejavom PE, v rámci jej diferenciálnej diagnostiky by sa vždy malo myslieť aj na PE.¹³ Pretože symptómy PE sú nešpecifické, v jej diagnostike má kľúčové postavenie stanovenie klinickej pravdepodobnosti PE, čo sa môže vykonať pomocou empirického klinického zhodnotenia alebo využitím predikčných nástrojov, ako sú revidované Ženevské alebo Wellsove kritériá klinickej pravdepodobnosti PE.² Pretože mortalita na PE sa pohybuje v širokom pásme, nepresahuje 1 % u asymptomatických pacientov a u pacientov s náhodne odhalenou PE, na druhej strane presahuje 30 % u pacientov s masívnou PE,^{1,14} na určenie vhodného terapeutického manažmentu je nevyhnutná riziková stratifikácia pacientov na základe kritérií jej závažnosti a rizika včasného úmrtia. Iniciálna riziková stratifikácia vychádza z klinických symptómov a znakov hemodynamickej nestability, ktoré poukazujú na vysoké riziko včasného úmrtia a zahŕňa tri formy klinickej manifestácie. 1. zástava srdca, ktorá vyžaduje kardiopulmonálnu resuscitáciu, 2. obštrukčný šok, systolický TK < 90 mm Hg alebo pacient vyžaduje vazopresory na udržanie systolického TK > 90 mm Hg pri dostatočnom srdcovom návrate a súčasne sú prítomné známky orgánovej hypoperfúzie, 3. perzistujúca hypotenzia, systolický TK < 90 mm Hg alebo pokles systolického TK > 40 mm Hg, ktorý pretrváva viac ako 15 minút a nie je spôsobený arytmiou, hypovolémiou alebo sepsou.² Masívna PE zasahuje do cirkulácie aj výmeny plynov, primárnou príčinou úmrtia je zlyhanie PK srdca následkom jej akútneho tlakového preťaženia, preto títo pacienti (PE s vysokým rizikom) vyžadujú okamžitú intervenciu, trombolytickú liečbu alebo trombektómiu s hemodynamickou a respiračnou podporou⁷ a vyšetrenie biomarkerov ako troponíny alebo NT-proBNP pred zahájením liečby nie je indikované.² Zvyšná veľká skupina pacientov s PE, ktorí nemajú prejavy hemodynamickej nestability, vyžaduje ďalšiu (pokročilú) rizikovú stratifikáciu, zhodnotenie dvoch súborov prognostických kritérií a to 1. klinických, zobrazovacích a laboratórnych indikátorov závažnosti PE, ktoré sú väčšinou viazané na prítomnosť dysfunkcie PK srdca a 2. prítomnosť pridružených ochore-

ni a ďalších zhoršujúcich stavov, ktoré môžu nepriaznivo ovplyvniť včasnú prognózu pacientov. Z klinických skórovacích systémov, ktoré integrujú závažnosť PE a komorbidity, je v súčasnosti najrozsiahlšie validovaný index závažnosti PE (Pulmonary Embolism Severity Index) PESI v pôvodnej alebo zjednodušenej verzii (simplified version) sPESI. Avšak napriek nízkemu PESI alebo sPESI 0 sa súčasne vyžaduje posúdenie funkcie PK srdca pomocou zobrazovacích metód a/alebo biomarkerov. V našej populácii pacientov sme dysfunkciu PK srdca posudzovali pomocou TTE vyšetrenia srdca a z biomarkerov sme stanovovali NT-proBNP a hs troponíny. Prítomnosť dysfunkcie PK srdca či už pomocou laboratórnych biomarkerov alebo zobrazovacou metódou predpokladá horšiu prognózu a je asociovaná so zvýšeným rizikom včasnej mortality aj u hemodynamicky stabilných pacientov, čo by malo viesť k agresívnejšej liečbe, a v niektorých prípadoch k zväženiu systémovej trombolýzy.¹⁵ Ako je vidieť na obrázku 4, v našej populácii pacientov sme zaznamenali postupne klesajúcu incidenciu PE s vysokým rizikom oproti pacientom so stredným a nízkym rizikom. Vo väčšine prípadov je zdrojom PE proximálna HŽT na dolných končatinách, v podstatne menšej miere na horných končatinách. Pomocou USG je HŽT odhalená u 30–50 % pacientov s PE,² čo korešponduje aj s výsledkami v našej populácii pacientov. Potvrdenie proximálnej HŽT u pacientov so suspektou PE oprávňuje lekára zahájiť antikoagulačnú liečbu bez ďalších vyšetrení potrebných na potvrdenie PE, treba však zdôrazniť, že u týchto pacientov je potrebné vykonať rizikovú stratifikáciu včasnej mortality rovnako ako pri dokázanej PE.² U pacientov s PE počas TTE vyšetrenia srdca môže byť odhalený trombus v PK srdca, jeho prevalencia u neselektovaných pacientov je síce menej ako 4 %, ale u hemodynamicky nestabilných pacientov je to 7–18 %.¹⁶ Hlavným cieľom liečby PE je odstrániť obštrukciu v pľúcnych artériách. Je dobre známe, že trombolytická liečba vedie k rýchlejšiemu odstráneniu obštrukcie, čo je sprevádzané redukciou/ústupom dilatácie PK srdca oproti sólo liečbe UFH. Najväčší benefit majú pacienti s PE, ak sa trombolytická liečba podá do 48 hodín od nástupu symptómov, možno ju však podať až do 6–14 dní od nástupu symptómov. Benefit trombolytickej liečby je nespochybniteľný u pacientov s PE a vysokým rizikom, ktorí sú hemodynamicky nestabilní,² u hemodynamicky stabilných pacientov s PE a stredným rizikom bol skúmaný jej účinok v štúdií PEITHO (Pulmonary Embolism Thrombolysis trial). Z výsledkov vyplynulo, že síce trombolytická liečba bola asociovaná so signifikantnou redukciou rizika rozvoja hemodynamickej nestability, na druhej strane na trombolytickej liečbe bolo prítomné zvýšené riziko závažného intra- aj extrakraniálneho krvácania bez zníženia rizika mortality,¹⁷ hoci podľa výsledkov z metaanalýz došlo prekvapivo k poklesu mortality na PE a tiež celkovej mortality o 50–60 % u pacientov po podaní trombolytickej liečby.¹⁸ Z uvedených záverov vyplýva, že okamžitá primárna reperfúzna liečba systémovou trombolýzou stále nie je indikovaná u všetkých pacientov s PE a stredným rizikom. Títo pacienti, špeciálne pacienti s PE a stredným vyšším rizikom (ďalšia stratifikácia podľa PESI), by mali byť na začiatku 48–72 hodín liečeni intravenózne podávaným UFH a prísne monitorovaní, a v prípade rozvoja hemodynamickej nestability napriek liečbe by mala byť zahájená

záchranná systémová trombolýza.^{2,19} Pre pacientov s vysokým rizikom krvácania a kontraindikáciou pre systémovú trombolýzu je indikovaná mechanická reperfúzia, ktorej podstatou je zavedenie katétra do pľúcnych artérií najčastejšie cestou femorálneho prístupu. Používajú sa rôzne druhy katétrov na mechanickú fragmentáciu, aspiráciu trombov alebo farmakomechanický prístup, ktorý kombinuje mechanické alebo ultrazvukové rozdrvenie trombu a lokálnu trombolýzu v redukovanej dávke trombolytika. Doteraz nie sú publikované štúdie, ktoré by porovnávali jednotlivé druhy mechanickej reperfúzie medzi sebou a ani mechanickú reperfúziu a systémovú trombolýzu. Podľa dostupných údajov celkové riziko spojené s mechanickou reperfúziou je nízke, 0,35 % intrakraniálne krvácanie a 4,6 % závažné extrakraniálne krvácanie.^{7,20–22} Chirurgická embolektómia je indikovaná u pacientov s PE a vysokým rizikom s absolútnou kontraindikáciou trombolytickej liečby, so zlyhaním trombolytickej liečby a u pacientov v kardiogénnom šoku, u ktorých môže dôjsť k zlyhaniu PK srdca a smrti skôr, ako sa prejaví efekt podanej liečby. Chirurgická trombektómia je tiež indikovaná ako prvá línia liečby u pacientov s trombom v pravom srdci a otvoreným foramen ovale.²³ U hemodynamicky stabilných pacientov s vysokou alebo strednou klinickou pravdepodobnosťou PE sa odporúča zahájiť antikoaguláciu na začiatku diagnostického procesu. Ak sa antikoagulácia zahajuje parenterálne, doporučuje sa uprednostniť LMWH alebo fondaparinux pred UFH, pretože predstavujú nižšie riziko závažného krvácania a rozvoja heparínom indukovanej trombocytopenie.^{2,24} UFH by sa mal preferovať u pacientov s PE a vyšším stredným rizikom, ktorí sú potencionálnymi kandidátmi na reperfúziu liečbu pri rozvoji hemodynamickej nestability, či už systémovú trombolýzu alebo mechanickú reperfúziu alebo chirurgickú embolektómiu, lebo práca s UFH oproti LMWH je flexibilnejšia.⁷ Na základe dát z farmakokinetiky rovnako rýchly antikoagulačný efekt ako parenterálne antikoagulancie môže byť dosiahnutý aj po podaní apixabanu vo vyššej dávke prvých 7 dní a rivaroxabanu vo vyššej dávke prvé 3 týždne,^{2,25} na druhej strane liečbe dabigatranom a edoxabanom musí predchádzať minimálne 5-dňová parenterálna antikoagulácia. Dnes sú NOAK liečbou prvej voľby nielen u pacientov s PE a nízkym a stredným rizikom, ale aj u pacientov s PE a vysokým rizikom po ich hemodynamickej stabilizácii dosiahnutej úspešnou reperfúznou liečbou.²⁶ Ak je pacient s PE, u ktorého sa iniciuje perorálna antikoagulácia, vhodný na liečbu NOAK, tieto sa odporúčajú preferovať pred vitamín K-antagonistom, ktorý dnes má byť len alternatívnou liečbou k NOAK, alebo ak sú NOAK kontraindikované, napríklad u pacientov s antifosfolipidovým syndrómom.² Liečbu pacientov s PE v našom súbore pacientov znázorňuje obrázok 5. O včasnom prepustení pacienta a pokračovaní antikoagulačnej liečby doma by sa malo uvažovať, ak riziko včasnej mortality alebo závažných komplikácií v súvislosti s PE je nízke, nie sú prítomné závažné pridružené ochorenia alebo zhoršujúce stavy a ak je možné zabezpečiť kvalitnú ambulantnú starostlivosť a antikoagulačnú liečbu.² Viac ako 50 % pacientov s PE má minimálne jeden predispozičný rizikový faktor žilového tromboembolizmu,²⁷ čo odpovedá aj údajom z našej populácie pacientov. Žilový tromboembolizmus sa považuje za následok interakcie medzi riziko-

vými faktormi v súvislosti s pacientom, ktoré sú zvyčajne trvalé a externými rizikovými faktormi, ktoré sú obyčajne dočasné. Rizikové faktory ŽTE možno vo vzťahu k riziku vzniku trombózy rozdeliť na silné, stredne silné a slabé.^{2,28} Medzi slabé rizikové faktory sa zaraďuje aj diabetes mellitus (DM). Asociácia medzi PE a DM je neznáma. Systematické recenzie a metaanalýzy predpokladajú v bežnej populácii buď žiadnu, alebo len miernu asociáciu medzi DM a ŽTE. Diabetes mellitus pravdepodobne nezohráva veľkú úlohu vo vývoji žilovej trombózy.²⁹ Na druhej strane diabetici s PE majú komplikovanejší priebeh a DM sa javí ako nezávislý prediktor pre recidivujúcu PE a/alebo HŽT, ale na vyhodnotenie najvhodnejšej prevencie u týchto pacientov sú potrebné ďalšie štúdie.³⁰ Nový koronavírus (SARS-CoV-2) bol identifikovaný na konci roka 2019 a choroba ním spôsobená bola pomenovaná COVID-19 (coronavirus disease). Ide o systémovú infekciu s veľmi širokou klinickou manifestáciou od asymptomatických foriem, cez izolovanú stratu čuchu, febrilný stav s myalgiami a artralgiami až po ťažké formy postihujúce primárne pľúcny parenchým. Od začiatku pandémie je známe, že infekcia SARS-CoV-2 indukuje trombózu okrem iného cestou zápalom navodenej endotelovej dysfunkcie a aktiváciou koagulácie, ktorá v tomto prípade už dostala špecifické označenie, koagulopatia asociovaná s COVID-19.³¹ U pacientov hospitalizovaných pre COVID-19 na bežných oddeleniach sa incidencia PE uvádza od 2,6 % do 8,9 %, ale u pacientov s ťažkým priebehom COVID-19 hospitalizovaných na jednotkách intenzívnej starostlivosti (JIS) sa aj napriek štandardnej tromboprofylaxii PE vyskytuje u viac ako tretiny z nich.³² Na druhej strane údaje o incidencii PE u pacientov s ľahkým priebehom COVID-19, ktorí sú liečení ambulantne, zatiaľ chýbajú,³¹ čo bol dôvod, prečo nás zaujali nami prezentovaní pacienti. Z dostupných metaanalýz pacientov s PE v súvislosti s COVID-19 vyplýva, že väčšina z nich nemá súčasne HŽT a podľa náleзов na CTPA tromboemboly v pľúcnych artériách sú lokalizované periférnejšie, čo sa potvrdilo aj u našich prezentovaných pacientov, ktorí pred a v čase PE nemali HŽT a podľa náleзов na CTPA mali periférny typ PE. Tieto výsledky potom vedú k hypotéze, či k tromboembolom v pľúcnych artériách nemôžu čiastočne prispievať aj tromby vznikajúce *in situ* v dôsledku priameho protrombotického účinku koronavírusu na endotel pľúcnych artérií,³³ a navyše publikované pitevné nálezy pacientov, ktorí zomreli na COVID-19, popisujú prítomnosť mikrotrombov vo viacerých orgánoch.³⁴ Uvedené nálezy potom viedli odborníkov od začiatku pandémie vo svojich odporúčiach pre klinickú prax zvažovať u pacientov s ťažkým priebehom COVID-19 podávať vyššie ako profylaktické dávky LMWH až do výsledkov randomizovaných klinických štúdií.³⁴ Neskôr z výsledkov randomizovanej štúdie³⁵ sa ukázalo, že u pacientov s ťažkým priebehom COVID-19 sa pri porovnaní účinku štandardnej profylaktickej dávky a strednej dávky LMWH (odpovedá polovičnej terapeuticko-jej dávke) nepotvrdil benefit vyššej (strednej) dávky LMWH, pretože táto dávka oproti profylaktickej dávke nevedla u týchto pacientov k nižšej incidencii hospitalizačnej mortality ani symptomatickej PE/HŽT.^{35,36} Ako je už známe, infekcia SARS-CoV-2 vedie k aktivácii koagulácie a tvorbe mikrotrombov v rôznych orgánoch, čo v priebehu ochorenia COVID-19 môže potencovať zlyhávajúce via-

cerých orgánov. Od začiatku ochorenia sa v tromboprofylaxii do popredia z heparínov dostávajú LMWH, ktoré okrem antitrombotického účinku so spoľahlivou predvídateľnou farmakokinetikou a farmakodynamikou majú antivírusové vlastnosti (ich interakcia s S1 podjednotkou vírusu SARS-CoV-2 bráni pripojeniu vírusu k bunke) a tiež protizápalové a imunomodulačné vlastnosti.³⁷ Teoreticky by teda LMWH mohli u pacientov s COVID-19 zmierňovať priebeh ochorenia, čo znamená znížiť u pacientov potrebu orgánovej podpory s hospitalizáciou na JIS, z čoho vychádzala medzinárodná randomizovaná štúdia, ktorá sa zamerala na zistenie optimálnej dávky LMWH u týchto pacientov. Participujúcimi platformami štúdie boli AT-TACC (Antithrombotic Therapy to Ameliorate Complications of Covid-19), ACTIV-4a (A Multicenter Adaptive, Randomized Controlled Platform Trial of the Safety and Efficacy of Antithrombotic Strategies in Hospitalized Adults with COVID-19) a REMAP-CAP (Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia). Pacienti v tejto štúdii boli randomizovaní v 9 krajinách, zahŕňala 2 219 pacientov hospitalizovaných s miernym priebehom COVID-19, u ktorých porovnávala účinok terapeuticko-jej dávky oproti profylaktickej dávke LMWH. Táto štúdia preukázala, že terapeutická dávka LMWH u pacientov s miernym priebehom COVID-19 zvyšuje šancu pacientov na prežitie a demitáciu a znižuje u nich potrebu hospitalizácií na JIS s kardiorespiračnou podporou nezávisle od hodnôt D-diméru (vysoká, nízka, nezistená) v porovnaní s pacientami na bežnej profylaktickej dávke LMWH, pričom výskyt žilového tromboembolizmu a veľké krvácavé komplikácie boli v oboch skupinách pacientov (terapeutická vs. profylaktická dávka) porovnateľné.³⁸ Na druhej strane u kriticky chorých pacientov s COVID-19 (štúdia zahŕňala 1098 pacientov s ťažkým priebehom COVID-19, z toho 534 dostávalo terapeutickú a 564 profylaktickú dávku LMWH), ktorí vyžadovali hospitalizáciu na JIS s respiračnou podporou (oxygenoterapia inhaláciou kyslíka kanylou alebo neinvazívnu alebo invazívnu ventiláciu) a/alebo kardiovaskulárnou podporou (ECMO, vazopresory alebo inotropná podpora), terapeutická dávka LMWH nezvyšila šancu týchto pacientov na prežitie a demitáciu a neznižila ani počet dní, počas ktorých pacienti vyžadovali kardiorespiračnú podporu oproti pacientom na bežnej profylaktickej dávke LMWH. Tieto výsledky nateraz vyvrátili hypotézu, že rutinné podávanie terapeuticko-jej dávky LMWH prináša pacientom s kritickým priebehom COVID-19 benefit. Čiastočne sa to dá vysvetliť aj tým, že efekt tromboprofylaxie v čase jej zahájenia závisí nielen od stavu pacienta (kritický vs. mierny), ale aj od aktuálneho štádia ochorenia (stupeň hyperkoagulácie vs. stupeň zápalu). Napriek dokázanej aktivácii koagulácie vo viacerých orgánoch je možné, že nasadenie terapeuticko-jej dávky LMWH u pacientov s ťažkým priebehom COVID-19 v určitom štádiu ochorenia je už oneskorené na ovplyvnenie priebehu ochorenia, k čomu sa prikláňajú aj pitevné nálezy u pacientov, ktorí zomreli na COVID-19 a u ktorých okrem mikrotrombov v rôznych orgánoch bolo odhalené krvácanie do pľúcnych alveol. Nie je vylúčené, že pri výraznom zápale pľúcneho parenchýmu práve terapeutická dávka LMWH mohla byť príčinou krvácania do pľúcnych alveol, čo mohlo zhoršiť prognózu pacientov.³⁹ Všetci hospitalizovaní pacienti

s COVID-19 pri absencii kontraindikácií a dôkladom vyhodnotení rizika krvácania by mali dostávať trombopropylaxiu. Preto naďalej prebiehajú početné malé aj väčšie randomizované štúdie na upresnenie optimálnej trombopropylaxie u pacientov s COVID-19 po prepustení z nemocnice a u pacientov s ľahkým priebehom ochorenia liečených ambulantne.³⁴ Vzťah medzi žilovým tromboembolizmom a malignitami je dlhodobo dobre známy. Nedávno publikované randomizované štúdie odhalili nižší výskyt skrytej malignity u pacientov s 1. epizódou žilového tromboembolizmu oproti starším údajom (4 % vs. 10 %), a do dnes nie je jednoznačný konsenzus o tom, či robiť skrining na skrytú malignitu u všetkých pacientov s PE a/alebo HŽT.⁴⁰ Aj podľa posledných odporúčení ESC by sa vyšetrenia zamerané na pátranie po skrytej malignite mali posudzovať individuálne u každého pacienta.² Závažnou komplikáciou PE, ktorá vzniká mesiace až roky po jej prekonaní, je CTEPH, ktorá významne znižuje kvalitu a dĺžku života pacientov. Je spôsobená nekompletnou rezolúciou tromboembolov a súčasne ireverzibilnou remodeláciou pľúcnych artérií s progresívnym priebehom, vyvíja sa u 1–3 % pacientov po PE,⁴¹ čo korešponduje aj s výsledkami z nášho pracoviska. Vzťah medzi ŽTE a následným vývojom CTEPH podporujú aj dáta z medzinárodného registra, že viac ako 80 % pacientov má v anamnéze prekonanú PE a/alebo HŽT.⁴² Napriek tomu, že PE má aj dnes neakceptovateľne vysokú mortalitu, jej hospitalizačná mortalita postupne klesá,^{4,10} čo sme potvrdili aj v našej populácii pacientov (obr. 6). Postupné znižovanie mortality možno vysvetliť v zlepšení diagnostiky a celkove manažmentu PE,⁴³ ale nie je vylúčené ani naddiagnostikovanie PE zavedením a nadmerným využívaním CTPA v klinickej praxi, kde nálezy subsegmentálnych trombov, ktoré sú mnohokrát objavené náhodne u pacientov bez klinických známk PE, alebo u pacientov s nízkou klinickou pravdepodobnosťou PE, sa hodnotia ako PE a pacienti sú liečení.⁵ Možno sa tomu vyhnúť v úvode diagnostického procesu ešte pred indikáciou CTPA stanovením klinickej (predtestovej) pravdepodobnosti PE, ktorá má aj prognostický význam vo všetkých diagnostických algoritmoch PE.² K optimalizácii liečby pacientov s PE a vysokým rizikom od roku 2013 sú vo svete zavedené multidisciplinárne tímy (Pulmonary Embolism Response Team, PERT), ktoré sú zložené z odborníkov, ako sú kardiológovia, hematológovia, invazívni rádiológovia, kardiochirurgovia podľa skúseností a dostupnosti v príslušnej nemocnici, ktorí poskytujú komplexnú starostlivosť týmto pacientom, pretože mortalita na PE s vysokým rizikom bez systémovej trombolýzy alebo mechanickej reperúfúznej liečby je vyššia ako 30 %, a akékoľvek oddialenie adekvátnej liečby mortalitu ďalej zvyšuje.^{1,7,44}

Záver

Zhodnotením dokumentácie pacientov s potvrdenou PE, ktorí boli hospitalizovaní posledných 25 rokov na I. internej klinike Univerzitnej nemocnice v Martine sme potvrdili jej narastajúcu incidenciu ako u mužov, tak aj u žien, klesajúcu incidenciu PE s vysokým rizikom, znižujúcu sa jej včasnú (hospitalizačnú) mortalitu a nepotvrdili sme

narastajúci priemerný vek týchto pacientov, čo možno vysvetliť nárastom incidencie PE nielen vo vyššom, ale aj v strednom veku. U pacientov s PE dokumentujeme rokmi sa vyvíjajúci pozitívny trend ako v diagnostických, tak aj terapeutických možnostiach. Veľmi nápomocné v rutínnej klinickej praxi je riadiť sa odporúčeniami ESC pre diagnostiku a manažment PE, ktoré nám pomôžu vyhnúť sa prehliadnutiu PE, čo umožní zahájenie včasnej adekvátnej liečby, a rovnako sa vyhnúť stanoveniu chybných diagnózy PE, a tým sa vyhnúť zbytočnej liečbe s možnými komplikáciami a traumatizáciou pacienta.

Prehlásenie autorov o možnom strete záujmov

Žiadny stret záujmov.

Financovanie

Žiadne.

Prehlásenie autorov o etických aspektoch publikácie

Článok bol napísaný v súlade s etickými štandardami.

Literatúra

1. Friedman T, Winokur RS, Quecer KB, Madoff DC. Patient Assessment: Clinical Presentation, Imaging, Diagnosis, Risk Stratification, and the Role of Pulmonary Embolism Response Team. *Semin Intervent Radiol* 2018;35:116–121.
2. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020;41:543–603.
3. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007;98:756–764.
4. Turetz M, Sideris AT, Friedman OA, et al. Epidemiology, Pathophysiology, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Semin Intervent Radiol* 2018;35:92–98.
5. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med* 2011;171:831–837.
6. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:2363–2371.
7. Rivera-Lebron B, McDaniel M, Ahrar K, et al. Diagnosis, Treatment and Follow Up of Acute Pulmonary Embolism: Consensus Practice from the PERT Consortium. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019;25:1076029619853037.
8. Lehnert P, Lange T, Moller CH, et al. Acute pulmonary embolism in a national Danish cohort: increasing incidence and decreasing mortality. *Thromb Haemost* 2018;118:539–546.
9. Deitelzweig SB, Johnson BH, Lin J, Schulman KL. Prevalence of clinical venous thromboembolism in the USA: current trends and future projections. *Am J Hematol* 2011;86:217–220.
10. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res* 2016;118:1340–1347.
11. Barco S, Ende-Verhaar YM, Becattini C, et al. Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2018;39:4186–4195.
12. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al. PESIT Investigators. Prevalence of pulmonary embolism among patients hospitalized for syncope. *N Engl J Med* 2016;375:1524–1531.
13. Costantino G, Ruwald MH, Quinn J, et al. Prevalence of Pulmonary Embolism in Patients With Syncope. *JAMA Intern Med* 2018;178:356–362.

14. Konstantinides SV, Barco S, Lankei M, Meyer G. Management of Pulmonary Embolism, An Update. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:976–990.
15. Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systemic review a meta-analysis. *Eur Heart J* 2019;40:902–910.
16. Ogren M, Bergqvist D, Eriksson H, et al. Prevalence and risk of pulmonary embolism in patients with intracardiac thrombosis: a population-based study of 23 796 consecutive autopsies. *Eur Heart J* 2005;26:1108–1114.
17. Meyer G, Vicaute E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. PEITHO Investigators. *N Engl J Med* 2014;370:1402–1411.
18. Marti C, John G, Konstantinides SV, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2015;36:605–614.
19. Konstantinides SV, Vicaute E, Danays T, et al. Impact of thrombolytic therapy on the long-term outcome of intermediate-risk pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1536–1544.
20. Kucher N, Boekstegers P, Muller OJ, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation* 2014;129:479–486.
21. Bloomer TL, El-Hayek GE, McDaniel MC, et al. Safety of catheter-directed thrombolysis for massive and submassive pulmonary embolism: Results of a multicenter registry and meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017;89:754–760.
22. Yamamoto T. Management of patients with high-risk pulmonary embolism: a narrative review. *J Intensive Care* 2018;6:16.
23. Keeling WB, Sundt T, Leacche M, et al. Outcomes After Surgical Pulmonary Embolectomy for Acute Pulmonary Embolus: A Multi-Institutional Study. *Ann Thorac Surg* 2016;102:498–502.
24. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:315–352.
25. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:1330–1393.
26. Groetinger LM, Miller TJ, Rivosecchi RM, et al. Apixaban or Rivaroxaban Versus Warfarin for Treatment of Submassive Pulmonary Embolism After Catheter-Directed Thrombolysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018;24:908–913.
27. Cushman M, Tsai AW, White RH, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: The longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004;117:19–24.
28. Rogers MA, Levine DS, Blumberg N, et al. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation* 2012;125:2092–2099.
29. Bell EJ, Folsom AR, Lutsey PL, et al. Diabetes mellitus and venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;111:10–18.
30. Piazza G, Goldhaber SZ, Kroll A, et al. Venous Thromboembolism in Patients with Diabetes Mellitus. *Am J Med* 2012;125: 709–716.
31. Karetová D, Bultas J. Koagulopatie provázající těžší formy koronavirové infekce (COVID-19) – incidence trombotických komplikací, jak jim předcházet a jak je léčit. *Cor Vasa* 2020;62(Suppl. 1):22–26.
32. Sakr Y, Giovini M, Leone M, et al. Pulmonary embolism in patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19) pneumonia: a narrative review. *Ann Intensive Care* 2020;10:124.
33. Suh YJ, Hong H, Ohava M, et al.: Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19. *J Intensive Care*. 2018 Mar 2;6:16.
34. Al-Samkari H. Finding the Optimal Thromboprophylaxis Dose in Patients With COVID-19. *JAMA* 2021;325:1613–1615.
35. INSPIRATION Investigators. Effect of intermediate-dose vs standard-dose prophylactic anticoagulation on thrombotic events, extracorporeal membrane oxygenation treatment, or mortality among patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit: the INSPIRATION randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325:1620–1630.
36. Moll M, Zon RL, Sylvester KW, et al. Intermediate versus standard dose heparin prophylaxis in COVID-19 ICU patients: A propensity score matched analysis. *Thromb Res* 2021;203:57–60.
37. Kim SY, Jin W, Sood A, et al. Characterization of heparin and severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) spike glycoprotein binding interactions. *Antiviral Res* 2020;181:104873.
38. The ATTACC, ACTIV-4a, and REMAP-CAP Investigators. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;385:790–802.
39. The ATTACC, ACTIV-4a, and REMAP-CAP Investigators. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;385:777–789.
40. Khan F, Vaillancourt C, Carrier M. Should we screen extensively for cancer after unprovoked venous thrombosis? *BMJ* 2017;356:1081.
41. Bohacekova M, Kaldararova M, Valkovicova T, et al. Risk factors detection in chronic thromboembolic pulmonary hypertension, a tool for risk quantification? *Bratisl Med J* 2016;117:577–582.
42. Lang I, Simonneau G, Pepke-Zaba JW, et al. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case-control study. *Thromb Haemostat* 2013;110:83–91.
43. Jiménez D, De Miguel-Diez J, Guijarro R, et al. RIETE Investigators. Trends in the Managements and Outcomes of Acute Pulmonary Embolism: Analysis From the RIETE Registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:162–170.
44. Root CW, Dudzinski DM, Zakhary B, et al. Multidisciplinary approach to the management of pulmonary embolism patients: the pulmonary embolism response team (PERT). *J Multidiscip Healthc* 2018;11:187–195.