

Tromboembolická choroba

Vladimír Kollárik

Chorobný proces, označovaný ako tromboembolická choroba (TECH), predstavuje komplexnú nozologickú jednotku.

Vzniká ako následok prítomnosti trombu vo venóznom riečisku a/alebo embolizácie častí trombu do pľúcneho obehu. Zahŕňa teda dve klinické entity, ktoré sú manifestáciou toho istého ochorenia:

1. Trombózu hlbokých žíl (HŽT) horných alebo dolných končatín alebo panvy (prípadne aj trombózu centrálnych žíl súvisiacu napr. s prítomnosťou centrálného žilového katétra). Najčastejším zdrojom pľúcnej embólie je hlboká žilová trombóza dolných končatín (až 85%), menej často bývajú zdrojom žily panvové a obličkové, ako aj dolná dutá žila. Riziko vzniku pľúcnej embólie významne stúpa pri progresii trombu do v. poplitea a vyššie. HŽT horných končatín (v. brachialis, v. axillaris, v. subclavia) predstavuje iba 4 - 10 % všetkých prípadov a je často asymptomatická.

2. Pľúcnu embóliu (PE), ktorá vzniká prechodom uvoľneného trombu do pľúcnych tepien a ich vetiev. Tá môže mať rôzne formy a podoby, od drobných periférnych (sukcesívnych) embolizácií až po masívnu embóliu, bezprostredne ohrozujúcu život pacienta. Pľúcna embólia je najzávažnejšou manifestáciou TECH a už dlhé roky je stále jednou z najčastejších príčin neočakávaného úmrtia hospitalizovaných pacientov. Nezriedka sa však ani pri evidentnej obštrukcii pľúcneho riečiska trombom nenájde zdroj v periférii. Jedným z vysvetlení je vznik trombu priamo v pľúcnom riečisku.

Existuje aj PE bez trombózy (vzduchová, plodovou vodou, a pod.). Jej hemodynamické a systémové následky si môžu niekedy vyžadovať podobné diagnostické a terapeutické postupy ako u PE pri TECH.

Typy hlbokej žilovej trombózy

1. Najčastejšia je **ascendentná** HŽT. Trombus vzniká v žilách **lýtk**a a šíri sa do proximálnych femorálnych alebo ilických žíl. Táto propagácia trombu sa môže udiť v priebehu dní, niekedy hodín, ale môže prebiehať aj týždne.
2. **Transfasciálna** trombóza vychádza z **povrchových** žíl dolnej končatiny (v. saphena major alebo minor), propaguje sa proximálne a môže sa zmeniť na HŽT.
3. **Descendentná** HŽT vzniká v **ilických** vénach, najčastejšie vľavo. Obštrukcia v. iliaca sa v priebehu hodín manifestuje masívnym opuchom, bolesťou a diskoloráciou dolnej končatiny.

Formy pľúcnej embólie

1. **Periférna, subsegmentálna**: Predstavuje najľahšiu formu PE. Ide o hemoragický pľúcny infarkt s pleurálnou bolesťou a hemoptýzou.
2. **Centrálna, segmentálna** alebo **lobárna**: Je stredne závažná. Prejavuje sa izolovaným dyspnoe.
3. **Centrálna PE s masívnou obštrukciou pľúcnych tepien** je najťažšou formou PE. Sprevádza ju obštrukčné zlyhanie obehu s podielom kardiálnej dysfunkcie.

Hlboká ŽT a PE sa najčastejšie vyskytujú v kontexte iných chorobných stavov, po hospitalizácii pre závažné ochorenie, alebo po rozsiahlejších operáciách. Udáva sa, že ide o tretie najčastejšie akútne kardiovaskulárne ochorenie, hneď po koronárnych ischemických syndrónoch a náhlejšieho mozgového príhodu (NCMP). Hlboká ŽT a PE sa často nediagnostikujú včas, lebo ich prejavy nemusia byť klinicky zrejmé. Ich formy môžu byť od klinicky latentných cez menej závažné až po masívnu – až smrtiacu – embóliu. Neliečená PE sa môže

v priebehu dní až týždňov opakovať (rekurujúca resp. sukcesívna forma) a môže sa spontánne upraviť alebo skončiť letálne.

Z hľadiska anestéziológie a intenzívnej medicíny možno pristupovať k problematike TECH z rôznych aspektov:

1. U každého **pacienta s elektívnym i s akútnym operačným výkonom** je oproti nechirurgickým pacientom niekoľkonásobne zvýšené riziko vzniku TECH (viď nižšie). Je to najmä kvôli základnému chirurgickému problému, prostej imobilizácii, ale aj kvôli predisponujúcemu pôsobeniu pridružených ochorení. Riziko vzniku PE v perioperačnom i vo včasnom pooperačnom období je zvýšené až 5-násobne, a to aj napriek aplikácii komplexnej profylaxie. Diagnostika a liečba perioperačnej pľúcnej embólie sú obzvlášť náročné, pretože u pacienta v celkovej anestézii chýbajú subjektívne ťažkosti i objektívne prejavy; prvým príznakom býva ťažká hemodynamická instabilita s rýchlym priebehom. Súčasne sú výrazne limitované až kontraindikované možnosti terapie, práve kvôli operačným výkonom a obavám z nezvládnuteľných hemoragických komplikácií liečby. Aj napriek tomu včasná diagnóza a promptný prístup znižujú mortalitu.

2. U **kriticky chorých** sa zvyšuje riziko TECH kumuláciou orgánových a systémových dysfunkcií, invazívnych postupov a ďalších faktorov, ktoré pristupujú ku všeobecným rizikovým faktorom TECH (sepsa, obehové a respiračné zlyhávanie, vazopresory, UPV, centrálna katétra, kontinuálne eliminačné metódy a ich vzájomné potenciovanie).

Všeobecné rizikové faktory TECH a HŽT

Sumarizácia údajov o rizikových faktoroch z rozličných epidemiologických analýz:

VŠEOBECNÉ

- Vek
- Imobilizácia dlhšia než 3 dni
- Gravidita a puerpérium
- Veľká operácia (v posledných štyroch týždňoch)
- Dlhá cesta lietadlom alebo autom nad 4 hodiny (v posledných štyroch týždňoch)
- Nechirurgické ochorenia
- Onkologické
- Predchádzajúca epizóda trombózy žíl v anamnéze
- NCMP
- Akútny infarkt myokardu
- Kongestívna kardiálna insuficiencia
- Sepsa
- Nefrotický syndróm
- Ulcerózna kolitída
- Úrazy
- Polytrauma
- Poranenie mozgu alebo miechy
- Popáleniny
- Fraktúry dolných končatín

VASKULITÍDY

- Systémový lupus erythematosus
- Behçetov syndróm
- Homocysteinúria

HEMATOLOGICKÉ

- Polycythaemia rubra vera
- Trombocytóza
- Hereditárne poruchy koagulácie a fibrinolýzy
- Deficit antitrombínu III
- Deficit proteínu C
- Deficit proteínu S
- Mutácia protrombínu 20210A
- Faktor V Leiden
- Dysfibrinogenémia a poruchy aktívacie plazminogénu

FARMAKOLOGICKÉ

- Abúzus drog
- Orálna antikoncepcia
- Estrogény
- Heparínom indukovaná trombocytopenia

Diagnózu HŽT komplikuje vzájomné ovplyvňovanie jednotlivých rizikových faktorov, nízka špecifita fyzického vyšetrenia, ako aj častý nesúlad medzi klinickým nálezom a výsledkami objektívnych vyšetrení. Napr. duplexná sonografia môže byť úplne negatívna aj u pacientov s vysokým rizikom trombózy. Pravdepodobnosť prítomnosti trombózy v takomto prípade je však stále vyše 20 %, vzhľadom na úroveň špecifity a senzitivity duplexnej ultrasonografie.

Práve z takýchto dôvodov sa v literatúre čoraz častejšie objavujú najrozličnejšie predikčné skórovacie systémy a schémy. Z nich relatívne najspoľahlivejšie sa s odstupom času a klinickej praxe ukazuje Wellsovo skóre (JAMA, 2006).

Diferenciálna diagnóza TECH

Od HŽT treba odlišiť najmä tieto stavy:

- asymetrický edém pri kardiálnej dekompenzácii, hepatopatiách, renálnej insuficiencii
- artériová insuficiencia
- hematóm, poranenia svalov a iných mäkkých tkanív
- artritída, tendinitída, celulitída, lymfangoitída
- kompresia v. iliaca tumorom, hematómom alebo abscesom, lymfedém
- kompresia n. ischiadicus, neurogénna bolesť
- povrchová tromboflebitída, postflebitický syndróm.

V prípadoch dyspnoe a hypoxémie je potrebné od PE odlišiť situácie, ako napr.:

- ARDS, pľúcna infekcia, akútna pľúcna hypertenzia
- infarkt myokardu, tamponáda srdca, pravostranné zlyhanie srdca, kardiálna dekompenzácia z iných príčin

Pritom sa tieto stavy môžu vyskytovať aj paralelne v rôznych kombináciách.

Výskyt PE a rizikové faktory (predispozície) v perioperačnom období

PE postihuje 0,3 % až 1,6 % pacientov podstupujúcich chirurgický výkon. V pooperačnom období je PE príčinou úmrtia od 2 % až do 20%, pričom až u štvrtiny pacientov nastáva úmrtie v priebehu 6 dní po operačnom výkone. Najrizikovejšia skupina sú pacienti ortopedickí (0,7 % - 30 %) a traumatologickí (4,3 % - 24 %). Ide najmä o pacientov s postihnutím bedrového kĺbu, kde môže nastať deformácia v. femoralis, imobilizácia dolnej končatiny a následná stáza krvi v dolnej končatine. U pacientov s postihnutím kolenného kĺbu je incidencia nižšia (1,8 % - 7 %). Vysoké riziko perioperačnej embólie, event. skorej postoperačnej embólie, je aj u pacientov urologických (prostektómia).

Na opačnej strane spektra sa nachádzajú pacienti podstupujúci laparoskopické operácie, kde incidencia pľúcnej embólie je do 0,9 %. Príčinou nízkeho výskytu PE je menší chirurgický zásah do organizmu (malá incízia, redukovaná manipulácia s orgánmi), skoršia mobilizácia pacientov a kratšia hospitalizácia.

V posledných rokoch stúpa diagnostikovaný výskyt PE pri malígnych ochoreniach bez ohľadu na typ malignity. Tento vzostup koreluje s nárastom využitia špirálovej počítačovej tomografie (CT).

Okrem existujúcich **základných rizikových faktorov** vzniku PE (vek, obezita, nikotinizmus, hormonálna substitučná liečba, kontraceptíva, gravidita, malígne ochorenie, dedičné poruchy koagulácie) zvyšujú v perioperačnom období riziko vzniku embólie aj **špecifické faktory** ako typ operácie, dĺžka operačného výkonu, typ anestézie).

Tabuľka 1. Incidencia perioperačnej PE podľa chirurgického výkonu

Typ		incidencia	mortalita
Ortoped. výkon	TEP BK	0,7 - 30%	0,1 - 0,4%
	TEP KK	1,8 - 7%	0,2 - 0,7%
Zlomeniny BK		4,3 - 24%	3,6 - 12,9%
Úrazy chrbtice		4,6 - 9%	3,0 - 5,0%
Traumatol. op. výkon		2,3 - 6,2%	0,4 - 2,0%
Gynekol. op. výkon		0,3 - 4,1%	0,1 - 0,4%
Neurochir. op. výkon		0 - 4,0%	0,1 - 0,4%
Hrudníková chirurgia		1,5 - 2%	0,34 - 1,2%
Urolog. op. výkon		0,9 - 1,1%	0,2%
Laparoskop.op.výkon		0,06 - 0,9%	0,02%
Cievna chirurgia		0,4 - 0,7%	0,1 - 0,2%

TEP BK - totálna endoprotéza bedrového kĺbu

TEP KK - totálna endoprotéza kolenného kĺbu

Tabuľka 2. Rizikové faktory

Vek: zvyšuje sa riziko PE, zvlášť u pacientov > 40 rokov (až 6,2% mortalita do 30 dní po operačnom výkone u pacientov starších ako 80 rokov) (5)

Obezita: BMI > 27 kg/m² (znižená kapacita pľúc, znížený ventilačno- perfúzny pomer, relatívna hypoxémia pacientov, cor pulmonale, pľúcna hypertenzia)

Nikotinizmus: > 35 cigariet/deň, riziko sa znižuje na polovicu pri abstinencii nad 2 mesiace, v prípade absencie > 6 mesiacov je riziko vzniku PE porovnateľné s nefajčiarimi.

Hormonálna substitučná terapia: 2-násobne zvýšené riziko

Hormonálna antikoncepcia: 3-násobne zvýšené riziko

Gravidita: riziko tromboembolickej choroby je 5x vyššie v porovnaní s netehotnými ženami, najmä u žien s anamnézou prekonanej tromboembolickej príhody, so zistenými poruchami koagulácie, obezitou, hypertenziou. Riziko pretrváva aj počas pôrodu a šestonedelia, kedy je spojené s vulnéráciou maternice, placenta accreta alebo increta, predčasným odlučovaním lôžka. Približne 66% týchto pľúcnych embólií vzniká post partum.

Malignita: veľmi vysoké riziko vzniku tromboembolickej choroby pri hyperkoagulačných stavoch v dôsledku samotnej malignity ako aj chemoterapie, často obmedzená mobilita pacienta, zavedené centrálné venózne vstupy, možný útlak krvného riečiska tumorom

Hlboká žilová trombóza: pacienti s veľmi vysokým rizikom vzniku PE perioperačne event. pooperačne, aj napriek profylaxii LMWH, ktorá býva často podcenená

Väčšinou ide o kombináciu rizikových faktorov u jednotlivých pacientov, ktoré spoločne zvyšujú riziko PE (napr. fajčenie a obezita u mužov, antikoncepcia a fajčenie u mladých žien).

Tabuľka 3. Rizikové faktory spojené s operačným výkonom - Je to tabuľka?

Typ operačného výkonu - pozri tab. 1.

Dĺžka operácie: operačný výkon trvajúci viac ako 3 - 4 hodiny zvyšuje riziko pľúcnej embólie o 40 % v porovnaní s operáciami do 2 hodín

Druh anestézie: celková anestézia, subarachnoidálna a epidurálna anestézia

Imobilizácia: venostáza v dolných končatinách

Zápalová reakcia

Koagulačná kaskáda: poškodenie endotelu, vysoká koncentrácia tkanivového faktora, aktivácia koagulácie, znížená fibrinolýza.

Typ anestézie

V mnohých analýzach a štúdiách sa porovnáva riziko vzniku PE u jednotlivých typov anestézie: epidurálna (EDA) ev. spinálna (SAA) anestézia verzus celková anestézia (CA), celková anestézia kombinovaná s epidurálnou analgéziou. Všetky analýzy sa zhodujú v názore (aj keď percentuálne vyjadrenie je rozdielne), že samostatná CA predstavuje oveľa vyššie riziko vzniku TECH v porovnaní s CA v kombinácii s EDA alebo v porovnaní so samostatnou EDA ev. SAA. V prípade epidurálnej anestézie je znížené riziko PE u pacientov s kontinuálnym podávaním aj pri single-shot podaní. Dôraz sa kladie najmä u vysoko rizikových pacientov, pacientov vo vyššom veku, kedy riziko vzniku TECH a PE je mnohonásobne vyššie len pri samotnej CA v porovnaní s neuroaxiálnou anestéziou.

Tabuľka 4a. Riziko vzniku perioperačnej PE podľa lokalizácie hlbkej žilovej trombózy a typu chirurgického výkonu (plus ostatné rizikové faktory)

Rizikové faktory	HŽT DKK	PE	masívna PE
Skupina s malým rizikom	2 %	0,2 %	0,002 %
<ul style="list-style-type: none"> • Vek < 40 rokov • malý operačný výkon 			
Skupina so stredným rizikom	10 - 20 %	1 - 2 %	0,1 - 0,4 %
<ul style="list-style-type: none"> • malý operačný výkon u pacienta s rizikovými faktormi • vek medzi 40 – 60 rokov bez rizikových faktorov • veľký oper. výkon, vek <40, bez rizikových faktorov 			
Skupina s vysokým rizikom 1:	20 - 40 %	2 - 4 %	0,4 - 1,0 %
<ul style="list-style-type: none"> • operačný výkon u pacienta >60 rokov s pridruženými rizikovými faktormi (malignita, HŽT, ...) 			
Skupina s vysokým rizikom 2:	40 - 80 %	4 - 10 %	0,2 - 5 %
<ul style="list-style-type: none"> • veľký operačný výkon – op. bedrového kĺbu, kolena, polytrauma, spinálna trauma, vek > 40 rokov, HŽT, malignita, hyperkoag.stav 			

Tabuľka 4b. Rizikové faktory spojené s kritickými stavmi

sepsa	použitie vazopresorov
zlyhávanie obehu alebo dýchania	sedácia
UPV	kanylácia centrálnej žily
terminálne zlyhanie obličiek	

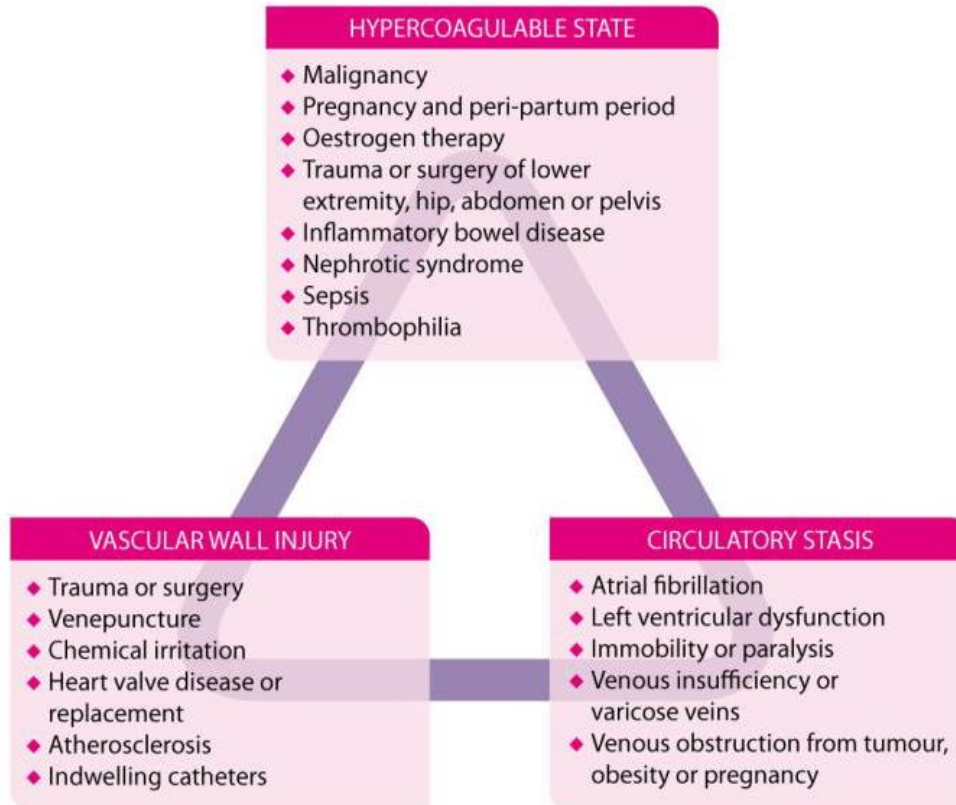
PATOFYZIOLÓGIA**Patofyziológia HŽT**

Na tvorbe trombu (trombov) v hlbokom žilovom systéme dolných končatín, v panvových plexoch alebo i v horných končatinách sa spolupodieľajú faktory, ktoré sú známe už vyše 150 rokov ako tzv. Virchowova triáda podľa slávneho nemeckého patológa:

1. hyperkoagulačný stav
2. poškodený endotel žily
3. spomalený krvný prietok.



Ich relatívny význam je však stále predmetom diskusií. Tvorba, propagácia ako aj lýza trombu predstavujú komplikovanú vzájomnú protiváhu medzi trombogénnym potenciálom a ochrannými mechanizmami, najmä fibrinolytickým systémom a cirkulujúcimi inhibítormi koagulácie.



Obrázok 1. Virchowova triáda

Z praktického pohľadu sa vznik trombózy dá najjednoduchšie chápať ako aktivácia koagulácie v oblastiach so zníženou perfúziou. To vysvetľuje, prečo k najúčinnjším profylaktickým opatreniam patrí antikoagulácia a minimalizácia venostázy.

Typicky vzniká trombóza dolnej končatiny najčastejšie v hlbokých žilách lýtka v oblasti žilových chlopní. V menšine prípadov sa začína v ileo-femorálnom systéme ako následok priameho poranenia cievnej steny (fraktúra krčka femuru, výmena bedrového kĺbu alebo kanylácia v. femoralis).

Prevažná väčšina trombov v lýtkových žilách sa úplne rozpustí aj bez terapie. Približne 20 % sa ale propaguje proximálne. Po 5 - 10 dňoch trombus adheruje a začína sa organizovať. Kým tento proces naplno nenašartuje, neorganizovaný a neadherovaný trombus sa môže ďalej propagovať a prípadne embolizovať.

Nie všetky tromby predstavujú rovnaké embolizačné riziko. Existujú štúdie, ktoré dokazujú, že izolované tromby v lýtku sú z hľadiska vyvolania PE málo nebezpečné. Okrem toho bývajú pomerne malé, a ak embolizujú, nespôsobujú významnú morbiditu či mortalitu. Sú však k dispozícii aj práce, ktoré tvrdia, že aj izolovaná trombóza lýtkových žíl môže vyvolať fatálnu PE.

Súčasná diagnostická a terapeutická stratégia a taktika prevencie a liečby hlbokéj žilovej trombózy je významne ovplyvnená rozdielnym rizikom medzi lýtkovými a proximálnymi trombami. Propagácia a organizácia venózneho trombu obyčajne vedie k deštrukcii venózných chlopní a spôsobuje obštrukciu venózneho prietoku rôzneho stupňa. Spontána lýza a komplet-

ná rekanalizácie rozvinutej proximálnej žilovej trombózy sa vyskytuje len zriedkavo (u menej než 10 % prípadov), a to aj pri antikoagulačnej liečbe. Neskorým následkom u prežívajúcich je chronický posttromboflebitický syndróm.

V nepriaznivom prípade trombus narastá proximálnym smerom a po uvoľnení alebo fragmentácii môže embolizovať do pľúcnych artérií. To vyvolá obštrukciu pľúcneho prietoku. Následné uvoľnenie vazoaktívnych látok (serotonín) z trombocytov spôsobí vazokonstrikciu a ďalej zhorší pľúcnu vaskulárnu rezistenciu. Obštrukcia artériového prietoku zväčší alveolárny mŕtvy priestor a vedie k redistribúcii perfúzie. V pľúcach vznikajú oblasti s významným ventilačno – perfúznym nepomerom, zhorší sa výmena plynov. Reflexne vznikajúca relatívna i absolútna alveolárna hyperventilácia spôsobí bronchokonstrikciu, tým stúpa odpor dýchacích ciest. Nastupujúci edém pľúc zhoršuje pľúcnu poddajnosť. Zvýšená cievná rezistencia v pľúcnom riečisku má za následok zvýšenie afterloadu pravej komory, v jej stene stúpa tenzia, čo môže viesť k dilatácii, dysfunkcii a ischémii pravej komory. Zlyhanie pravého srdca môže vyústiť do kardiogénneho šoku a smrti. Ak má pacient náhodou priechodné foramen ovale alebo iný defekt predsieňového septa, môže vzniknúť paradoxná embólia ako i pravoľavý skrat s ťažkou hypoxémiou.

Ako už bolo spomenuté, PE vzniká pri obštrukcii pľúcneho riečiska a môže byť trombotická (pri tromboembolickej chorobe) a netrombotická (embolizácia cudzím predmetom, tuková, vzduchová, plodovou vodou a malignitou). Závažnosť akútnej pľúcnej embólie závisí najmä od rozsahu tejto obštrukcie (veľkosti embolu), ale **rozhodujúci vplyv na hemodynamickú odpoveď má aj stav kardiovaskulárneho systému** – kardiovaskulárna rezerva pacienta, pridružené pľúcne ochorenia a neurohumorálna odpoveď organizmu.

Patofyziológia výmeny plynov, zmeny funkcie pľúc pri PE

Akútna PE naruša výmenu plynov v pľúcach. Základnými klinickými prejavmi sú hypoxémia (pokles pO_2), vzostup A-a DO_2 a hypokapnia. Príčinou je zväčšenie alveolárneho mŕtveho priestoru (V_D) a zmena ventilačno-perfúzneho pomeru (V/Q) v dôsledku zmenšenia počtu perfundovaných alveolov pri zachovanej ventilácii ($V_{min} > Q_{min}$). Dochádza k odklonu toku krvi z obturovaných pľúcnych artérií do nepostihnutých, dobre perfundovaných alveolo–kapilárnych jednotiek (fenomén luxusnej perfúzie, $V_{min} < Q_{min}$). Vzniká ventilačno–perfúzny nepomer a venózný pravo–ľavý skrat.

Na jednej strane hypoperfundované alveoly, na strane druhej hyperperfúzia zvyšných alveolov vedú ku vzniku edému dobre perfundovaného pľúcneho tkaniva, strate surfaktantu, k rozvoju atelektáz a k alveolárnym hemorágiám. K tvorbe atelektáz dochádza aktuálne pri vzniku pľúcnej embólie, ale pretrvávajú aj po preliečení pľúcnej embólie a reperfúzií pľúcneho tkaniva. Hypoxémia v dôsledku ventilačno–perfúzných zmien môže byť oveľa závažnejšia pri pravoľavom skrato v srdci (vzostup tlaku v pravej predsieni srdca a otvorenie foramen ovale). Pľúcna embólia s pravostranným zlyhávaním srdca sa prejavuje znížením minútového objemu srdca (CO – cardiac output) a vedie ku zvýšenej extrakcii kyslíka v tkanivách a prehlbujúcej sa hypoxémii. Na prehĺbení hypoxémie sa podieľa aj venózna krv s nízkym obsahom kyslíka pri prechode kapilármi v postihnutých oblastiach pľúc. Výsledkom je zhoršovanie účinkov ventilačno–perfúzneho nepomeru hypoxickou vazokonstrikciou.

Zmeny cirkulácie

Prvotným inzultom je obštrukcia prietoku pľúcny mŕtvy priestorom, Ide o **mechanickú obštrukciu** samotným embolom, ale nastáva aj **vazokonstrikcia pľúcneho riečiska** ako odpoveď na vyplavené mediátory (tromboxan, serotonín, vazoaktívne peptidy 3 a 5 z plazmy, histamín). Výsledkom je vzostup pľúcnej vaskulárnej rezistencie a vznik pľúcnej hypertenzie. Pľúcna vaskulárna rezistencia sa u pacientov bez predchádzajúceho predchorobia zdvojnásobí, v prípade už pridruženej pľúcnej hypertenzie môže tlak v a. pulmonalis stúpnuť v krajných prípadoch aj nad hodnoty systémového tlaku krvi. Ak je pacient bez významného kardiovaskulárneho alebo pľúcneho predchorobia, je potrebná obštrukcia 30 – 50 % pľúcneho riečiska, aby vznikla pľúcna hypertenzia (9).

Náhle zvýšenie pľúcnej vaskulárnej rezistencie vedie k dilatácii pravej komory (PK), k nárastu end-diastolického tlaku v PK a k obmedzeniu kontraktilných funkcií PK. Dochádza k poklesu systolického objemu (stroke volume SV). V snahe zachovať minútový objem srdca (cardiac output – CO) vzniká reflexná tachykardia. Zvyšuje sa tlak na steny PK a medzikomorové septum. Výsledkom je predĺženie kontrakcie PK, ktorá pokračuje aj po skončení kontrakcie ľavej komory (ĽK), čo sa prejaví pretlačením medzikomorového septa do ĽK. Tým sa výrazne obmedzuje diastolické plnenie ĽK a stúpa podiel ľavej predsene na diastolickom plnení ĽK. Daný stav vyúsťuje do poklesu systolického objemu ĽK. Súčasne v dôsledku zlyhávania PK ako pumpy pre prítomnú pľúcnu vazokonstrikciu dochádza k poklesu preloadu ĽK. Výsledkom je systémová hypotenzia a hemodynamická nestabilita.

V priebehu pravostranného zlyhávania dochádza k rozvoju kompenzačných mechanizmov a to aktiváciou sympatikového systému (inotropná a chronotropná stimulácia, Frank – Starlingov mechanizmus).

So zvyšujúcou sa záťažou PK, tachykardiou a znížením koronárnej perfúzie dochádza postupne k subendokardiálnej ischémizácii pravej komory, čo prispieva k zhoršovaniu kontraktility PK. V laboratórnych hodnotách nachádzame vzostup troponínu I, BNP a NTpro-BNP.

DIAGNOSTIKA

Klinický obraz

Pri PE je najčastejšie v popredí akútne vzniknuté dyspnoe, pacient často dokáže presne určiť okamih nástupu ťažkostí. Môže sa sťažovať na príznaky súvisiace s trombózou – opuch dolnej končatiny, končatina býva na dotyk citlivá alebo teplá. Pri menšej PE s ložiskom blízko pleury sa môže objaviť pleuritická bolesť, kašeľ a hemoptýza. Masívna PE sa niekedy prezentuje synkopou. Pacient môže udávať pocit hroziacej smrti, úzkosti a strachu. V anamnéze sa môže odhaliť prítomnosť rizikových faktorov (viď ďalej).

Fyzikálne vyšetrenie

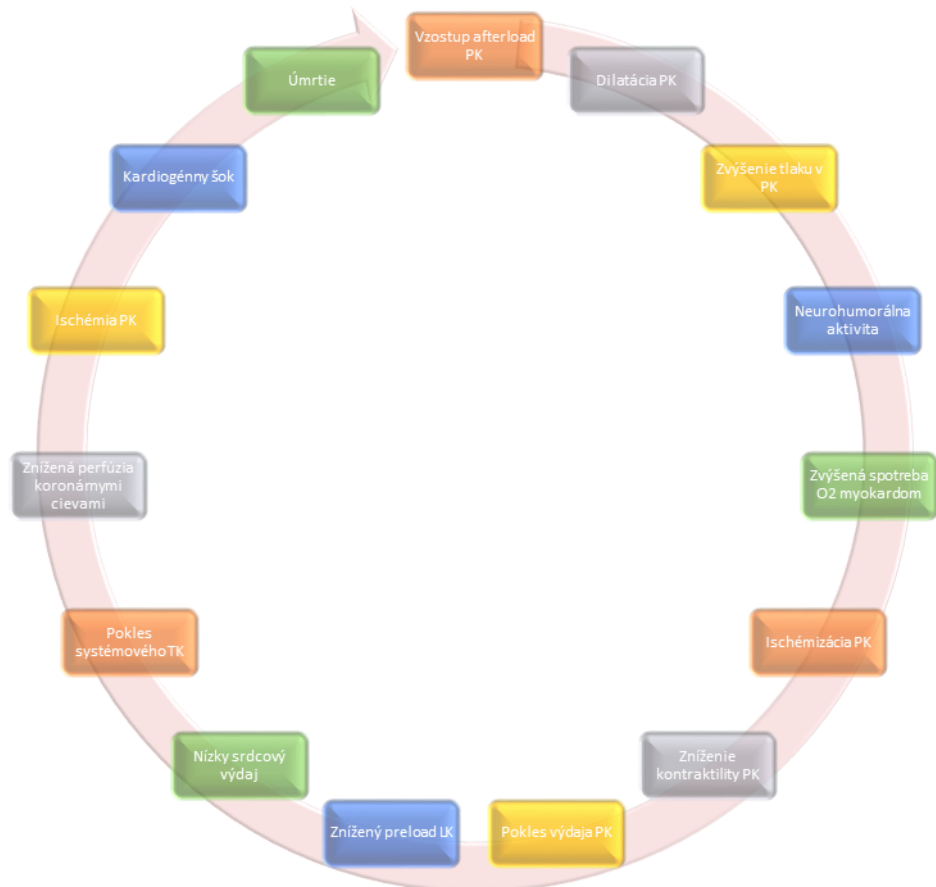
Najčastejším príznakom PE je tachypnoe (nad 18/min). Prítomná je často tachykardia, môže byť akcentovaná druhá srdcová ozva. Nezriedka sa zistí zvýšená teplota. Pri vyšetrení pľúc je však nález často normálny. Môže byť cyanóza. Nie vždy sú prítomné známky trombózy hlbokých žíl – opuch, citlivosť a teplá koža príslušnej končatiny.

Citlivosť sa najčastejšie pozoruje na lýtku a pozdĺž hlbokých žíl na mediálnej strane stehna. Masívny edém s cyanózou, petechiami a ischémiou (phlegmasia cerulea dolens) sú zriedkavé. Bolesť a citlivosť mimo uvedených oblastí nie je typická pre trombózu a skôr poukazuje na inú diagnózu.

Homansov príznak – dyskomfort v lýtku pri forsírovanej dorziflexii nohy a vystretom kolene sa dlhé roky traduje ako známka trombózy hlbokých žíl. Jeho senzitivita a špecificita sú však dosť slabé – je prítomný sotva u tretiny pacientov s verifikovanou trombózou, avšak nachádza sa u vyše 50 % pacientov bez trombózy.

Trombózu môžu sprevádzať subfebrílie. Vysoké teploty sú skôr typické pre celulitídu alebo lymfangoitídu.

Klinické príznaky PE bývajú prvou manifestáciou trombózy hlbokých žíl asi u 10 % pacientov. Na druhej strane, u pacientov s angiograficky potvrdenou PE sa trombóza nájde v 45 - 70 %. U prevažnej väčšiny je trombóza klinicky nemá.



Obrázok 2. Hemodynamické zmeny pri akútnej pľúcnej embólii

Tabuľka 5. Wellsovo skóre pre diagnostiku HŽT:

Klinické podozrenie na HŽT	3 body
Iné diagnózy sú menej pravdepodobné než PE	3 body
Tachykardia	1,5 bodu
Imobilizácia viac než 3 dni alebo operácia v predošlých 4 týždňoch	1,5 bodu
HŽT alebo PE v anamnéze	1,5 bodu
Hemoptýza	1 bod
Onkologické ochorenie	1 bod

Interpretácia:

Viac než 4 body: PE je pravdepodobná, zvážiť CT-Ag

Menej než 4 body: PE nepravdepodobná, vyšetriť d-diméry na vylúčenie PE

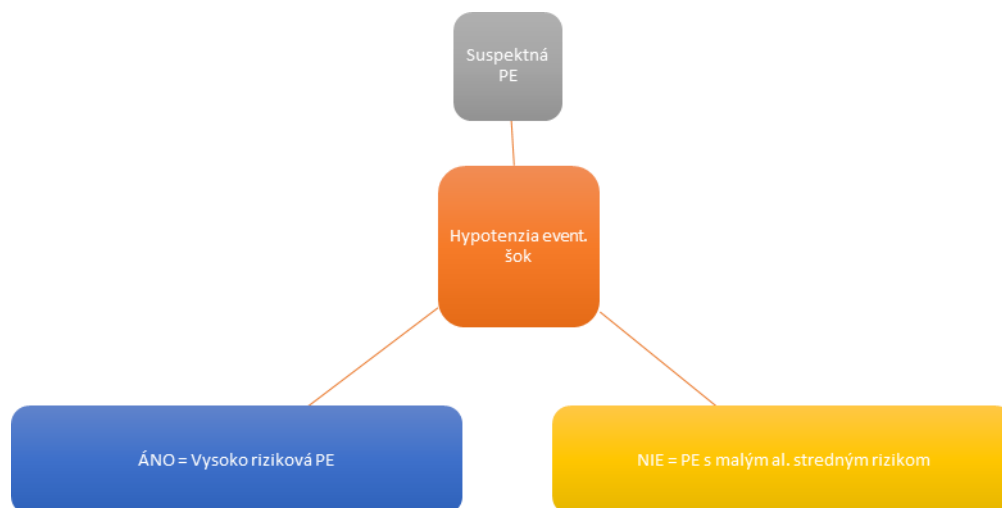
Pre anesteziológa môže byť diagnostika perioperačnej PE ťažkým orieškom. Nie je možné opierať sa o typické klinické príznaky a mnohokrát je prvotná diagnostika založená na predpoklade možnej pľúcnej embólie pri daných klinických príznakoch (na monitore hypotenzia, hypokapnia, auskultačne možné oslabené dýchanie) a pridružených ochoreniach pacienta, ktoré zvyšujú riziko vzniku embólie. Včasná diagnóza pľúcnej embólie v perioperačnom alebo v skorom postoperačnom období je z hľadiska nasledujúceho manažmentu pacienta a zníženia mortality neoceniteľná. Prístup k pacientovi s podozrením na PE by sa mal zamerať na stabilizáciu pacienta počas klinického zhodnotenia a diagnostických vyšetrení. Počiatkový prístup

k pacientovi s podozrením na PE závisí od toho, či je pacient **hemodynamicky stabilný** alebo **nestabilný**.

Klinické príznaky ako dyspnoe, tachypnoe, bolesť na hrudníku, hemoptýza, kašeľ, úzkosť sú charakteristické pre pacienta v bdelom stave a nie je možné ich využiť v diagnostickom procese počas operačného výkonu u pacienta v celkovej anestézii.

Medzi klinické príznaky perioperačnej embólie je možné zaradiť hypotenziu s nutnou sympatomimetickou podporou, tachykardiu (> 100), zvýšenú náplň jugulárnych žíl, hypoxémiu a pokles end-expiračnej hladiny CO₂ vo vydychovanej zmesi plynov (ETCO₂). Veľmi často je **prvým príznakom perioperačnej PE závažná hemodynamická instabilita až šokový stav pacienta, pravostranné zlyhávanie srdca s rýchlym priebehom a často fatálnym koncom**. V prípadoch, kedy je hemodynamická instabilita prvým klinickým príznakom, až dve tretiny pacientov zomierajú v priebehu prvej hodiny. Z nich len v 50 % sa pri pitve potvrdila masívnu embóliu, u zvyšnej polovice exitov sa zistila submasívna alebo malá forma embólie, avšak boli pridružené kardiopulmonálne ochorenia, ktoré znižovali rezervy pacienta.

Klinické prejavy PE môžu byť počas operácie prekryté komplikáciami spojenými so samotným operačným výkonom, ako napr. krvácanie, infekcia. Dôležité je však v prípade akýchkoľvek náhle vzniknutých perioperačných komplikácií **myslieť na možnosť PE**. Už sme spomenuli, že pri perioperačnej PE hodnotíme, či je pacient hemodynamicky stabilný alebo nie. Ide teda o **iniciálnu klasifikáciu akútnej pľúcnej embólie**:



Obrázok 3. Klasifikácia akútnej PE

- **Hemodynamicky nestabilný pacient – vysoko riziková PE:** ťažká hypotenzia s poklesom systolického tlaku < 90 mmHg alebo pokles TK o 40 mmHg pretrvávajúca dlhšie ako 15 minút, nutná sympatomimetická podpora, známky šoku
- **Hemodynamicky stabilný pacient** – nespĺňa definíciu hemodynamicky nestabilnej PE, pričom je to heterogénna skupina od pacientov s **PE s malým rizikom** a stabilnými hodnotami systolického tlaku až po pacientov s **PE so stredným rizikom** a hraničnými hodnotami systolického tlaku.

Klinický obraz a hemodynamická stabilita pacienta (klinické prejavy) sa môžu meniť v priebehu diagnostických postupov a včasnej liečby. Klinická klasifikácia akútnej pľúcnej embólie je založená na predpokladanom riziku včasnej mortality počas hospitalizácie, event. mortality v priebehu 30 dní:

- PE s vysokým rizikom >15%
- PE so stredným rizikom 3 - 15%
- PE s malým rizikom < 1%

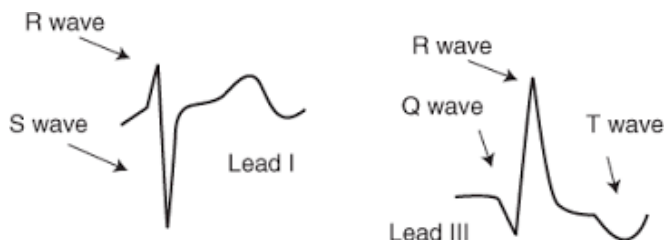
EKG

Monitorovanie EKG patrí k povinným monitorovacím metódam počas operačného výkonu alebo inej intervencie. Najčastejšou zmenou na EKG krivke pri PE je sinusová tachykardia a predsieňové arytmie (pacienti s predsieňovou arytmiou majú vyššiu mortalitu), sú popisované až u 83% pacientov s potvrdenou PE.

Tabuľka 6. Zmeny EKG

Sinusová tachykardia	83 %
Blok pravého Tawarovho ramienka (kompletný alebo parciálny)	18 %
Inverzia T-vlny	34 %
Deviácia osi srdca doprava	16 %
P – pulmonale	9 %
S ₁ Q ₃ T ₃	10 %
Zmeny ST segmentu	50 %

Špecifickými zmenami sú kompletný alebo parciálny blok pravého Tawarovho ramienka, S₁Q₃T₃, P pulmonale (vlna P > 2,5mm v II. zvide), inverzia vlny T vo zvodoch II., III., aVF, deviácia osi doprava. Sú prejavom akútneho pravostranného zlyhávania srdca a úzko **korelujú s mortalitou v priebehu 30 dní**. Ďalšie zmeny popisované na EKG v súvislosti s PE sú **nešpecifické**: zmeny segmentu ST (elevácia alebo depresia) a vlny T (inverzia), vyskytujú sa približne u 55% pacientov. Malígne poruchy rytmu, ako predsieňová fibrilácia/ flutter, AV blok I., II. alebo III. stupňa a komorové arytmie, sa popisujú u 5 - 10 % pacientov s PE.



Obrázok 4. EKG zmeny: veľká vlna S v I. zvide, veľká vlna Q v III. zvide, inverzia vlny T v III. zvide. Nález S₁Q₃T₃ bol u 10 % pacientov.

Zmeny na EKG nie sú dostatočne špecifické, aby sme na základe ich nálezu mohli PE potvrdiť alebo vylúčiť. **Až 18 % pacientov s potvrdenou pľúcnou embóliou má úplne normálny EKG nález.**

Krvné plyny

Najčastejším prejavom PE je **hypoxémia, hypokapnia a respiračná alkalóza** pri spontánne ventilujúcich pacientoch v dôsledku hyperventilácie.

Systemová **artériová hypoxémia** je najcitlivejším prejavom PE. Je to jediná abnormalita z hľadiska krvných plynov poukazujúca na PE s obštrukciou pľúcneho riečiska do 25 % a menej. Závažnosť PE je nepriamo úmerná artériovému pO₂. Pokles SpO₂ pod 95 % je zlým

prognostickým ukazovateľom (1). Hypoxémia sa vysvetľuje ventilačno-perfúznym nepomerom.

Ďalším prejavom je **hypokapnia**. Vzniká v dôsledku postihnutia minimálne 25 % pľúcneho riečiska. Využitie poklesu $p\text{CO}_2$ je limitované, pretože špecificita $p\text{CO}_2$ je výrazne znížená u pacientov s chronickou obštrukčnou bronchopulmonálnou chorobou, u fajčiarov, ako aj u iných kardiopulmonálnych ochorení.

Hyperkapnia sa vyskytuje zriedkavo. Môže byť prítomná pri masívnej pľúcnej embólii s hemodynamickým zlyhávaním a kombinovanej respiračno-metabolickej acidóze. Diagnózu PE nie je možné vysloviť len na základe hodnôt krvných plynov (18 % pacientov bude mať $p_a\text{O}_2$ 11,3 - 14 kPa, t.j. 85 - 105 mmHg); v kombinácii s inými príznakmi má prítomnosť hypoxémie a hypokapnie pomocný význam.

Laboratórne vyšetrenia

D-diméry sú konečným výsledkom degradácie fibrínu. Ich zvýšená hladina v plazme sa vyskytuje v prítomnosti krvnej zrazeniny. Nie je však špecifická len pre PE, lebo fibrín sa vo zvýšenej miere tvorí aj pri zápalových a nádorových procesoch. To znamená, že pozitívna hodnota D-dimérov je prediktívne nízka, ale **normálne hodnoty D-dimérov majú významnú negatívnu prediktívnu hodnotu (99,6 %) a pravdepodobnosť PE je vtedy takmer nulová**. Dôležitou metódou stanovenia hladiny D-dimérov je ELISA (enzyme-linked immunoabsorbent assay) a LIA, ktoré sú na stanovenie hodnoty D-dimérov vysoko špecifické (96 - 98 %).

Sérový troponín T a I (markery myokardiálneho poškodenia) nie sú veľmi špecifické, lebo ich zvýšené hodnoty sa nachádzajú približne len u 50 % pacientov (1). Elevácia týchto markerov je spojená s nepriaznivými výsledkami, vrátane smrti a potreby katecholamínov v terapii. Možno ju využiť pri stratifikácii rizika hemodynamicky stabilných pacientov. V prípade suspektnej PE sa má hladina troponínu vyšetriť do 6 - 8 hodín od prvých klinických príznakov.

Nátriuretický peptid BNP a NTpro-BNP vyjadrujú záťaž pravej komory a pri pľúcnej embólii môžu byť zvýšené, ale ich hodnota môže byť elevovaná aj pri iných ochoreniach podmieňujúcich dilatáciu pravej komory – artérová hypertenzia, pľúcna hypertenzia podmienená pľúcnym ochorením. Existujú štúdie, ktoré poukazujú na zvýšené hodnoty kardiomarkerov bez dysfunkcie pravej komory. Špecificita BNP a pro-BNP sa udáva v rozmedzí 60 - 62 %.

Echokardiografické vyšetrenie

Akútna pľúcna embólia môže viesť k **preťaženiu a následne k dysfunkcii pravej komory (PK)**. Zmena tvaru a funkcie sa dá odhaliť pomocou echokardiografického vyšetrenia (ECHO), ktoré predstavuje rýchlu a málo zaťažujúcu diagnostickú metódu. Neexistujú však presne stanovené hodnoty, na základe ktorých je možné jednoznačne stanoviť diagnózu pľúcnej embólie. V niektorých štúdiách bol negatívny nález na EchoKG až u 40 - 50 % pacientov, u ktorých sa pľúcna embólia potvrdila.

Na druhej strane nález preťaženia pravej komory a zmena funkcie až pravostranné zlyhávanie srdca nepotvrdzujú pľúcnu embóliu, pretože môžu byť prejavom akútneho zhoršenia pridruženého kardiálneho alebo pľúcneho ochorenia. EchoKG vyšetrenie sa neodporúča ako diagnostický postup u normotenzného pacienta so suspektnou hemodynamicky stabilnou nízkorizikovou PE (low-risk PE).

V prípade suspektnej vysokorizikovej PE (high-risk PE) nález EchoKG pomôže vylúčiť PE, a to v prípade absencie znakov preťaženia a zlyhávania PK (5). Na druhej strane existujú štúdie, ktoré uprednostňujú EchoKG aj pred CT-angiografickým vyšetrením a popisujú až 80,5 % senzitivitu so špecificitou 97,2 % pri klinickom podozrení na PE.

Tabuľka 7. Najčastejšie známky akútneho pravostranného zlyhávania srdca pri PE

Zvýšenie pomeru priemeru PK/LK > 0,7
Dilatácia PK, ktorá nie je hypertrofická
Asynergia sťahu, hypokinéza až akinéza srdca (McConnellov znak – hypokinéza až akinéza steny s normokinézou apexu PK)
Paradoxné pohyby medzikomorového septa, D-shape (vpáčenie) medzikomorového septa
Dilatácia PP
Dilatácia a. pulmonalis
Dilatácia VCI a strata respiračného kolapsu
Trikuspidálna regurgitácia > 270 cm/s = gradient 31 mm

PK – pravá komora, LK – ľavá komora, PP – pravá predsieň

Nález stredne ťažkej až ťažkej hypokinézy PK s potvrdením PE a diastolickým pomerom PK/LK >1 je prognosticky zlým nálezom spojeným s vysokou mortalitou.

Aj napriek niektorým štúdiám o neopodstatnení EchoKG vyšetrenia pri podozrení na PE (potvrdenie závažnej PE len v 26 %), sa EchoKG vyšetrenie stále pokladá za kľúčovú vyšetrovaciu metódu u PE a umožňuje urgentnú (možnosť presunu sonografu aj na operačnú sálu) rizikovú stratifikáciu hemodynamického vplyvu pľúcnej embólie na pravostranné oddiely srdca, zhodnotenie dynamiky a úspešnosti trombolytickej liečby. V nemocniciach, kde nie je možné uskutočniť CT-angiografické vyšetrenie, ako aj pri PE s vysokým rizikom, je diagnostickou metódou prvej voľby.

Špirálová počítačová tomografia

Špirálová CT-angiografia je v súčasnosti **zlatým štandardom** diagnostiky pľúcnej embólie, a to ako jej potvrdenia alebo vylúčenia, tak aj určenia rozsahu obštrukcie pľúcneho riečiska. Ide o málo invazívne, rýchle a ľahko dostupné vyšetrenie. Senzitivita PE je približne 85 % (1). Veľká štúdia podľa Wooda poukazuje, že CT-AG má senzitivitu 94 % a špecificitu 94 % pri pľúcnej embólii centrálnych artérií. Diagnostika subsegmentálnej a segmentálnej PE sa vďaka CT-AG niekoľkonásobne zvýšila, najmä v pooperačnom období u pacientov s malígnym ochorením. Úspešnosť nálezu obštrukcie je až 10,7 % aj napriek chýbaniu klinických príznakov (1). Metaanalýzy dokázali, že negatívny nález na CT-AG je spojený s veľmi nízkym rizikom PE: 0,6 - 1,7 %. **Negatívny nález je adekvátnym kritériom na vylúčenie pľúcnej embólie.**

Pomocou CT-AG je možné určiť nielen rozsah PE ale aj stratifikáciu rizika pacientov s PE. Hodnotí sa dilatácia pravej komory a zvýšenie pomeru priemerov PK/LK. Pri pozitívnom náleze sa riziko úmrtia zvyšuje 5-násobne. Ďalej sa hodnotí tvar medzikomorového septa, šírka aorty, šírka a. pulmonalis, reflux kontrastnej látky do v. azygos). Okrem toho je možné v rámci diferenciálnej diagnostiky vylúčiť aj iné potenciálne patogénne stavy (nádor, zápal, emfyzém, pneumomediastínium, fluidothorax, pneumothorax, fluidoperikard, aneurizma aorty, koarktácia aorty).

CT-AG vyšetrenie je metódou 1. voľby pri podozrení na PE u **hemodynamicky stabilizovaného** pacienta. Ak sa predpokladá závažná PE u hemodynamicky nestabilného pacienta, alebo ak prevoz pacienta na rádiologické oddelenie a uskutočnenie CT vyšetrenia predstavuje väčšie riziko ako benefit, diagnostickou metódou 1. voľby je EchoAG vyšetrenie, CT-AG vyšetrenie sa doplní až po stabilizácii pacienta.

Pľúcna scintigrafia

Je to bezpečné a vysoko senzitívne vyšetrenie, ktoré je založené na detekcii distribúcie rádioizotopom označenej podanej látky. Negatívna prediktívna hodnota je 100%. Je možné ju využiť v kombinácii s inhaláciou značeného aerosolu – kombinácia ventilačno-perfúzne vyše-

trenia, pričom detekujeme výpadky perfúzií. Je možné ho využiť u pacientov s malým alebo stredným rizikom PE, a vzhľadom na absenciu rádiácie a kontrastnej látky je pľúcna scintigrafia využívaná u mladých pacientov, najmä u žien, u tehotných, v prípade anamnézy alergickej reakcie na kontrastnú látku, pri renálnom zlyhaní. Nevýhodou tohto vyšetrenia je dostupnosť, respektívne nedostupnosť 24 hodín denne.

Pľúcna angiografia

Dlho bola metódou prvej voľby, ale v dnešnej dobe sa dostáva pri CT-AG do ústrania. Jej senzitivita predstavuje 98 % a špecificita 95 - 98 %. Indikáciou k pľúcnej angiografii sú:

1. hemodynamicky nestabilný pacient pred katérovou embolektómiou
2. hemodynamicky stabilný pacient s verifikovanou PE ale kontraindikovanou terapiou heparínom resp. trombolytikom
3. pred katérovou terapiou
4. pri dif. dg. pľúcnej hypertenzie.

Pľúcna angiografia je kontraindikovaná pri alergii na kontrastnú látku, pri renálnom zlyhaní, gravidite, ťažkej trombocytopénii, kompletnom bloku PTR a pri srdcovom zlyhávaní.

Angiografia magnetickou rezonanciou (MRA)

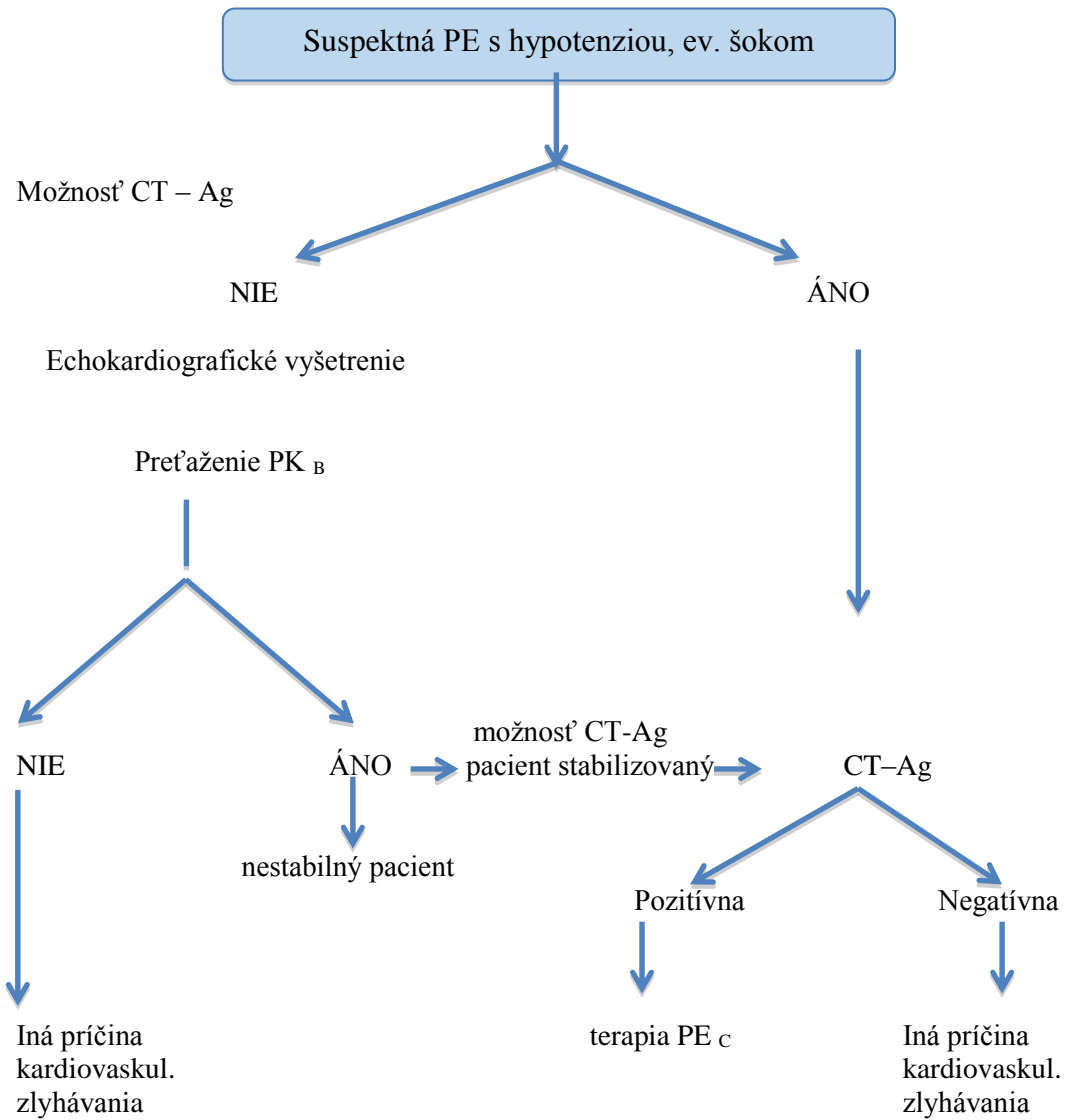
Veľké štúdie z hľadiska využívania MRA vychádzajú až v posledných rokoch, hoci MRA sa využíva pri diagnostike už dlhšie. Od MRA sa ustupuje pre nízku senzitivitu a dĺžku trvania vyšetrenia, nevýhodnú hlavne pri vysoko rizikovej PE.

USG vyšetrenie

Najčastejším zdrojom embolu je hlboká žilová trombóza dolných končatín. USG vyšetrenie má vyššiu senzitivitu v porovnaní s venografiou, pri ktorej bola hlboká žilová trombóza dolných končatín potvrdená u 70 % pacientov s PE. Senzitivita USG vyšetrenia je > 90 % a špecificita > 95 % pri symptomatickej hlbokéj žilovej trombóze. Ide o neinvasívnu, rýchlo uskutočniteľnú vyšetrovaciu metódu. Jej nevýhodou je nemožnosť dostatočného vyšetrenia panvových žíl, ktoré veľmi často bývajú zdrojom embolov.

Stanovenie diagnózy perioperačnej pľúcnej embólie je založené na klinickom obraze a zmenách EKG a následnej prvotnej klasifikácii na **hemodynamicky nestabilnú PE a hemodynamicky stabilnú PE**. O nasledných diagnostických postupoch rozhoduje práve hemodynamická stabilita pacienta.

A. Hemodynamicky nestabilná PE – s hypotenziou, šokom: závažný stav, s vysokou mortalitou, vyžadujúci promptnú a adekvátnu podpornú terapiu. Možnosť transportu na jednotlivé vyšetrenia je pre ťažkú instabilitu pacienta nemožný, preto metódou prvej voľby v diagnostike PE je EchoKG vyšetrenie pri lôžku pacienta. Po stabilizácii pacienta je odporúčané pre potvrdenie diagnózy uskutočniť CT-AG vyšetrenie. V diferenciálnej diagnostike je potrebné myslieť aj na tamponádu srdca, akútne koronárny syndróm, disekciu aorty, chlopňovú chybu.

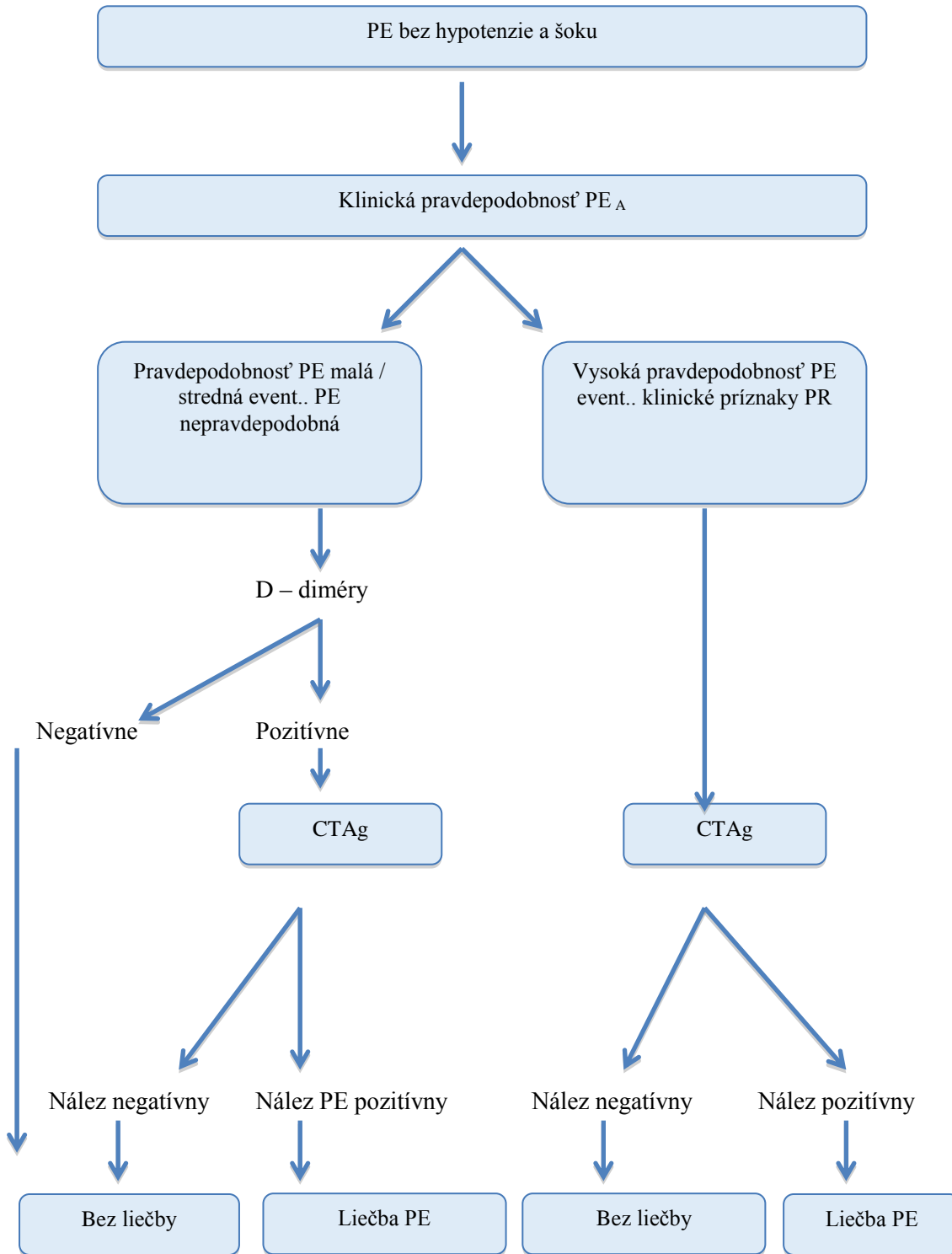


A - aj vrátane nestabilných pacientov, s veľmi vysokým rizikom transportu na CTAg

B - možné potvrdenie PE

C - trombolýza, embolektómia, miestna trombolýza

B. Hemodynamicky stabilná PE – v prípade klinických prejavov suspektnej PE je diagnostika založená na CT-AG vyšetrení. V ostatných prípadoch s nedostatočnými klinickými príznakmi sa diagnostika opiera o stanovenie hladiny D-dimérov, USG vyšetrenie žilového systému dolných končatín a RTG hrudníka.



Liečba

Liečba perioperačne vzniknutej akútnej pľúcnej embólie je veľmi náročná, býva komplikovaná veľmi vysokým rizikom krvácania, ktoré obvykle nedovolí začať antikoagulačnú terapiu. Väčšinou sa pri rozhodovaní o terapii pacienta uplatňuje vzájomná konzultácia multidisciplinárneho tímu. Terapia musí byť individualizovaná podľa rizika komplikácií. Terapia perioperačnej PE začína už na operačnom stole (tekutinová nálož, dostatočná oxygenácia a sympatomimetická podpora).

Liečbu PE môžeme rozdeliť na:

1. podpornú
2. antikoagulačnú
3. trombolytickú
4. rescue terapiu – embolektómia
5. prevenciu.

Podporná liečba

Podporná terapia má zásadný význam v celom komplexe úvodnej liečby.

Patrí sem:

- **podpora ventilácie** – neinvazívna a invazívna umelá ventilácia. Inhaláciou O₂ musí byť zabezpečená dostatočná oxygenácia s cieľom SpO₂ > 90 %. U pacientov, ktorí neboli pred príhodou intubovaní (operácia v epidurálnej alebo subarachnoidálnej blokáde), je intubácia pacienta so suspektnou PE indikovaná ihneď pri závažnej hypoxii, hypotenzii, kardiálnom alebo respiračnom zlyhaní. Pri umelej ventilácii pľúc sa odporúča použitie malých dychových objemov (V_t 6 ml/kg tel. hm. pacienta) a nízkych hodnôt PEEP pre negatívny vplyv na funkciu PK (zvýšenie vnútrohrudného tlaku redukuje venózne návrat do pravej predsieni). Odporúča sa udržať end-inspiračné plateau P_p < 30 cm H₂O.

- **hemodynamická podpora** – presná hraničná hodnota TK, od ktorej sa začína s podpornou terapiou je individuálna, vzhľadom na klinický obraz a predchorobie pacienta. Vždy je potrebné zabezpečiť dostatočnú perfúziu tkanív (hypoperfúzia tkanív sa prejaví napr. zmenou vedomia alebo oligúriou). Vo všeobecnosti sa na úvod preferuje malá tekutinová nálož. Ak nenastane adekvátne perfúzia tkanív, nasleduje sympatomimetická podpora. V súčasnosti neexistuje liek prvej voľby v šokových stavoch pri PE, vo všeobecnosti sa uprednostňuje noradrenalín.

Noradrenalín – zlepšuje funkciu pravej komory pozitívnym inotropným účinkom, zlepšuje perfúziu koronárnych tepien stimuláciou alfa - receptorov a zvýšením systémového tlaku. Nespôsobuje tachykardiu. Niektoré štúdie spochybňujú jeho použitie pre vazokonstrikčný účinok, ktorým zvyšuje pľúcnu vaskulárnu rezistenciu.

Dobutamín – má pozitívny inotropný účinok, zlepšuje minútový objem srdca, zlepšuje dodávku kyslíka a oxygenáciu v tkanivách. Je však prítomná systémová vazodilatácia, ktorá môže viesť ku zhoršeniu systémovej hypotenzie. Súčasne v dôsledku zvýšenia perfúzie v zle ventilovaných častiach pľúc môže zhoršiť ventilačno – perfúzny pomer.

Odporúča sa neprekračovať dávku 10 µg/kg/min. K minimalizácii tohto efektu sa odporúča pridať do terapie noradrenalín.

Levosimendan (Simdax) – kalciový senzitivizér, existujú malé štúdie o jeho pozitívnom vplyve na funkciu PK bez ovplyvnenia systémového TK (4).

- **objemová terapia** – intravenózne podanie tekutín je prvou terapiou prítomnej hypotenzie. Objemová terapia je limitovaná dysfunkciou PK, kde veľká tekutinová nálož môže ešte viac zaťažiť PK. Na druhej strane malá tekutinová nálož môže zlepšiť minútový objem srdca a kardiálny index. Odporúča sa 500 - 1000 ml.

Podporná terapia zohráva kľúčovú úlohu v liečbe perioperačne vzniknutej PE. Úlohou anesteziológa v prípade podozrenia na akútnu PE je stabilizácia pacienta, aby sa následne mohli vykonať potrebné diagnostické vyšetrenia a cielená terapia.

Antikoagulačná terapia

Základom liečby pacientov s PE je antikoagulačná terapia (nefrakcionovaným heparínom alebo nízkomolekulovými heparínmi). U pacientov s vysokou pravdepodobnosťou PE by sa mala začať čo najskôr a mala by prebiehať už počas diagnostického procesu, teda do potvrdenia alebo vylúčenia PE. Medzi kontraindikácie podania antikoagulačnej terapie však patrí aj chirurgický výkon v predchádzajúcich 10 dňoch (Tab. 7).

Kontraindikácie antikoagulačnej terapie

Absolútne bakteriálna endokarditída
cerebrálne krvácanie (subarachnoidálne, intrakraniálne)
malígna hypertenzia
hypersenzitivita k heparínu
aktívne krvácanie

Relatívne perikarditída
operačný výkon <10 dní
cievny chirurgický výkon so zavedením graftu

Podanie antikoagulačnej terapie u pacienta s perioperačnou PE nie je podľa posledných odporúčaní striktno kontraindikované. Zastáva sa však názor, že je potrebné zohľadniť klinický obraz u pacienta, predpokladanú dĺžku diagnostického procesu a **riziko krvácania**.

Riziko krvácania – závisí od typu operačného výkonu, od komorbidít pacienta (napr. vyšší vek, znížená funkcia obličiek) a liekov ovplyvňujúcich hemostázu pacienta. Podľa miery **rizika vzniku život ohrozujúceho krvácania v priebehu 2 dní v pooperačnom období** rozdelujeme pacientov do dvoch skupín:

- **Pacienti s vysokým rizikom krvácania:** riziko krvácania v rozmedzí 2 - 4 %, operácie typu bypass koronárnej tepny, operácie aorty (disekcia, aneuryzma), biopsia obličiek, transuretrálna prostatektómia, malígne ochorenie, neurochirurgické operácie, laminektómie a každý postup trvajúci > 45 minút. **Tu je antikoagulačná terapia kontraindikovaná.** Diagnostika pri suspektnej pľúcnej embólii by mala byť čo najviac urýchlená, aby sa mohla začať liečba PE inými spôsobmi (kaválny filter, embolektómia).

- **Pacienti s nízkym rizikom krvácania:** riziko krvácania v rozmedzí 0 - 2%, operácie typu cholecystektómia, inguinálna hernia, plastika karpálneho tunela, brušná hysterektómia, dilatácia krčka a curettage, hemoroidy, operácie oka (katarakta), artroskopické operácie, hydrokéla.

V tejto skupine by sa mala **započať empirická antikoagulačná terapia** nasledovne:

- a. vysoko suspektná PE (Wells score > 6) podľa klinických príznakov
- b. stredná pravdepodobnosť PE (Wells score 2 - 6) podľa klinických príznakov, ale predpoklad diagnostického procesu trvajúceho niekoľko hodín
- c. malá pravdepodobnosť PE (Wells score < 2), ale diagnostický proces > 24 hodín

Ku každému pacientovi je potrebné pristupovať **individuálne**, zvážiť prínos verzus riziko podanej alebo nepodanej antikoagulačnej terapie.

Ďalší postup antikoagulačnej terapie v pooperačnom období závisí od toho, či sa PE potvrdí alebo nepotvrdí. Ak sa PE vylúči, antikoagulačná terapia je zastavená a pokračuje sa v terapii zisteného ochorenia. Ak sa pľúcna embólia potvrdí, pacientov rozdelujeme podľa klinických

príznakov na hemodynamicky stabilných alebo nestabilných (viď Klinické príznaky) a podľa toho sa postupuje v liečbe:

- **hemodynamicky stabilní pacienti** s malým alebo stredným rizikom:
 - a. nízke riziko krvácania – antikoagulačná terapia je odporúčaná
 - b. stredné riziko krvácania (skupina pacientov s malým operačným výkonom ale sú pridružené rizikové faktory zvyšujúce možnosť závažného krvácania) – individualizácia terapie podľa rizikových faktorov a stavu pacienta
 - c. veľmi vysoké riziko krvácania alebo prítomná kontraindikácia u pacienta – odporúča sa inštalovať kaválny filter
- **hemodynamicky nestabilní pacienti** – štart antikoagulačnej terapie. Ak antikoagulačná terapia nie je účinná a naďalej pretrvávajú hypotenzia event. sa zhoršuje stav pacienta, odporúčaná je embolektómia (chirurgická alebo katetrizačná).

Nefrakcionovaný heparín – liečba sa začína bolusom intravenózne podaného heparínu (80 IU/kg i.v.), nasleduje kontinuálna infúzia heparínu (1000 - 1300 IU/h). Účinnosť heparínovej liečby sa sleduje vyšetrením aPTT opakovaným každých 6 hodín. Cieľom je predĺženie hodnoty aPTT na dvojnásobok normálnej hodnoty (tab. 8). Podávanie heparínu sa odporúča najmä u pacientov s masívnou PE, s poruchou periférnej perfúzie a pacientov s renálnym zlyhaním.

Tabuľka 8. Dávkovanie heparínu podľa hodnôt aPTT

Hodnota aPTT	Dávka heparínu
začatie terapie	80 IU/kg bolus i.v. , kontin. infúzia 18 IU/kg/h
< 1,2 násobok NH (< 35s)	80 IU/kg bolus i.v., kontin. infúzia + 4 IU/kg/h
1,2 – 1,5 násobok NH (35 – 45s)	80 IU/kg bolus i.v., kontin. infúzia + 2 IU/kg/h
1,5 – 2,3 násobok NH (46 – 70s)	terapia bez zmeny
2,3 – 3 násobok NH (71 – 90s)	kontin. infúzia – 2 IU/kg/h
> 3 násobok NH (> 90s)	zastaviť podávanie heparínu na 1 hod., potom kontin. infúzia 3 IU/kg/h

NH – normálna hodnota aPTT

i.v. – intravenózne

kontin. infuz. – kontinuálna infúzia

Nízkomolekulový heparín (LMWH) – podľa množstva štúdií a metaanalýz je subkutánne podávanie nízkomolekulového heparínu rovnako účinné ako podávanie intravenózneho heparínu. Jeho aplikácia subkutánne je jednoduchšia a nie je potrebná opakovaná laboratórna kontrola účinnosti. Dávkovanie je podľa hmotnosti pacienta. Medzi LMWH zaradujeme:

- Enoxaparin (Clexane)** 1 mg/kg každých 12 hodín
- Tinzaparin** 175 IU/kg každých 24 hodín
- Dalteparin (Fragmin)** 100 IU/kg každých 12 hodín (u pacientov s malignitou sa podáva 200 IU/kg každých 24 hodín prvý mesiac a potom 150 IU/kg/deň)
- Nadroparin (Fraxiparine)** 86 IU/kg každých 12 hodín

Nízkomolekulový heparín sa odporúča u pacientov s PE so stredným alebo malým rizikom.

Fondaparinux - pentasacharid, **selektívny inhibítor faktora Xa**. Aplikuje sa subkutánne, nie je potrebný laboratórny monitoring účinku a jeho dávkovanie je podľa hmotnosti pacienta

(tab. 9). Riziko recidívy hlbokaj žilovej trombózy ako aj riziko závažného krvácania bolo porovnateľné s terapiou nefrakcionovaným heparínom. Podávanie fondaparinuxu je kontraindikované u pacientov so závažným renálnym zlyhaním (klírens kreatinínu < 30 ml/minútu), pri hodnote klírens kreatinínu medzi 30 a 50 ml/min je potrebné dávku fondaparinuxu znížiť na polovicu.

Tabuľka 9. Dávkovanie fondaparinuxu

hnotnosť pacienta < 50 kg	5 mg Fondaparinux / 24 h
50 -100 kg	7,5 mg / 24 h
> 100 kg	10 mg / 24 h

Iniciálna antikoagulačná terapia sa začína čo najskôr a pokračuje nasledujúcich 10 dní. Na túto liečbu nadväzuje podávanie **antagonistov vitamínu K (warfarin)**. Terapia antagonistami vitamínu K by mala pokračovať nasledujúce 3 mesiace. V prípade vysokého rizika recidívy PE sa odporúča terapiu predĺžiť na 6 - 12 mesiacov alebo natrvalo. Pri podávaní antagonistov vitamínu K sledujeme hodnotu **INR**, pričom cieľová hodnota sa pohybuje v rozmedzí **2,0 - 3,0**. Iniciálna dávka warfarinu je 10 mg/24 hod u pacientov mladších ako 60 rokov, bez pridružených ochorení. U pacientov starších ako 60 rokov alebo hospitalizovaných je iniciálna dávka warfarínu 5 mg/24 hod.

Nové antikoagulačné lieky – NOAK (new oral anticoagulants) je skupina liekov nezávislých od vitamínu K, ktoré sa dnes dostávajú do popredia z hľadiska terapie pľúcnej embólie a jej recidívy. Ide o priamy inhibítor trombínu dabigatran (Pradaxa), inhibítory faktora Xa rivaroxaban (Xarelto), apixaban (Eliquis) a edoxaban (Lixiana). Výhodami v porovnaní s podávaním warfarinu je menej liekových interakcií, rýchly nástup účinku po perorálnom podaní, absencia monitorovania INR, menšie riziko krvácania (aj závažného) pri použití NOAK v porovnaní s warfarínom. Nevýhodou v porovnaní s warfarínom je vyššia cena a predbežne aj nedostupnosť antidot.

Trombolytická terapia

Systémová trombolýza je základným pilierom terapie pľúcnej embólie a je možné ju indikovať až do 14 dní od vzniku prvých klinických príznakov. V literatúre sa zdôrazňuje jej význam z hľadiska skoršej reperfúzie pľúcneho riečiska a teda zlepšenia hemodynamických a ventilačných parametrov v porovnaní s terapiou len samotným heparínom.

Ide o promptné rozpustenie čerstvých trombov aktiváciou plazmatického proenzýmu plazminogénu na jeho aktívnu formu plazmín. Plazmín štiepi fibrín na rozpustné peptidy. Trombolytická liečba urýchľuje reperfúziu pľúc a rýchlo upravuje pravostrannú kardiálnu insuficienciu. Zlepšuje kapilárny prietok v pľúcach a ostatné hemodynamické parametre. K dispozícii sú tri hlavné trombolytiká - streptokináza, urokináza a rekombinačný aktivátor plazminogénu tkanivového typu (rt-PA). Pri porovnaní rt-PA s heparínom sa zistil vyšší výskyt recidív a vyššia mortalita v skupine s heparínom. V oboch skupinách sa vyskytli epizódy krvácania vyžadujúce transfúziu krvi.

V roku 2006 veľká meta-analýza poukázala na to, že sa nepreukázal významný pokles mortality po trombolýze v porovnaní s terapiou heparínom. Naopak, je významne zvýšené riziko krvácania po trombolýze. U pacientov s masívnou embóliou sa však v tejto meta-analýze preukázal pokles mortality pri trombolýze na 6,2 % v porovnaní s 12,7 % mortalitou pri podaní heparínu. Súčasne riziko život ohrozujúceho krvácania je po podanej trombolýze v danej skupine pacientov s masívnou PE vysoké, a to 21,9 % v porovnaní s 11,9 % pri heparíne (intrakraniálne krvácanie predstavuje 3 % pri systémovej trombolýze v porovnaní s 0,3 % bez trombolýzy).

Smernice AMA (Americkéj lekárskej spoločnosti) a BMA (Britskej lekárskej spoločnosti) odporúčajú trombolýzu len pri PE s vysokým rizikom (masívna PE). V prípade perioperačne

vzniknutej masívnej PE počas veľkého chirurgického zákroku je riziko krvácania veľmi vysoké a mnohí klinickí lekári odporúčajú radšej využiť iné metódy. Podľa odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti z roku 2008 je chirurgický operačný výkon v minulých 3 týždňoch **absolútnou kontraindikáciou** trombolýzy.

Embolektómia

Prvá **chirurgická embolektómia** sa uskutočnila v roku 1924. V súčasnosti sa chirurgická embolektómia odporúča v prípade, ak je **trombolytická terapia** nedostupná, neúspešná alebo **kontraindikovaná**, ako aj u pacientov s nálezom voľných trombov v dutinách srdca alebo zakliesnených vo foramen ovale. Letalita závisí od včasnej indikácie, v prípade neskoršej indikácie pri multiorgánovom zlyhávaní je prognóza zlá.

Alternatívou k chirurgickej embolektómii je **katetrizačná** liečba PE. Ide o invazívny výkon s vysokou úspešnosťou (80%) a s malým rizikom vzniku komplikácií, ako je krvácanie z miesta vpichu, systémové krvácanie, perforácia pľúcnice alebo niektorých častí srdca, pľúcne hemorágie, bradykardia alebo asystólia, perikardiálna tamponáda, infekcia v mieste vstupu (3%) (1). Sú indikované v prípade PE s vysokým alebo stredne vysokým rizikom, ako aj pri zlyhaní trombolýzy a pri **kontraindikovanej trombolýze**.

Medzi katetrizačné metódy sa radia:

- **ultrazvukom akcelerovaná trombolýza – uAT** – kombinuje trombolytický efekt trombolytika s mechanickým rozrušovaním fibrínových vlákien trombu pomocou nízkoenergetického ultrazvuku s meniacou sa amplitúdou, vďaka čomu nastáva lepšia penetrácia trombolytika pri jeho nižších dávkach (24 mg vz.100 mg)
- **fragmentácia trombu balónikom alebo (pigtail) katétrom**
- **reolýza trombu priamo aplikovaným trombolytikom**
- **aspiračná trombektómia.**

Kaválny filter

Indikáciou na zavedenie kaválneho filtra je kontraindikovaná antikoagulačná terapia, opakujúca sa embolizácia aj napriek začatej antikoagulačnej terapii, nutnosť prerušenia antikoagulačnej terapie napr. perioperačne pre riziko závažného krvácania, u pacientov s PE a pretrvávajúcim rizikom recidívy (reziduálne trombózy v panvových plexoch alebo vo femorálnych žilách). Najčastejším miestom umiestnenia je dolná dutá žila, no v prípade trombózy renálnych vén musí byť filter zavedený proximálnejšie – suprarenálne. Umiestnenie do hornej dutej žily je spojené s vysokým rizikom tamponády srdca.

Postupy na oddeleniach intenzívnej medicíny

Väčšina prípadov TECH u kriticky chorých je nemá. Tí sú navyše predisponovaní k jej vzniku. Profylaxia je preto potrebná pre všetkých. Preferuje sa farmakologická, ak nie je možná, tak mechanická (alebo spoločne). Farmakologickú profylaxiu je potrebné začať čo najskôr (samozrejme so zreteľom na aktuálne riziko krvácania). Je vhodné ju zapracovať do protokolu, keďže opomenutie profylaxie významne zvyšuje riziko TECH.

Ukazuje sa, že štandardná dávka nebýva u kriticky chorých dostatočná, preto je potrebné monitorovať efekt (4 hodiny od podania, antiXa 0,2 - 0,4 IU/ml). Ak napriek zvýšenej dávke pretrváva nízka hladina antiXa, je potrebné vyšetriť trombín.

Pre obtiažnosť diagnostiky je tiež vhodné zvážiť sonografický skrining vo vhodných intervaloch (CUSA – kompresívna sonoangiografia).

KOMPLIKÁCIE A PROGNOZA

Komplikácie pľúcnej embólie rozdeľujeme na skoré a neskoré:

- **skoré** komplikácie – patria sem komplikácie vzniknuté v dôsledku pľúcnej embólie do 3 mesiacov po jej priebehu. Najrizikovejšie (spojené s vysokou mortalitou) sú tie, ktoré vzniknú v priebehu prvých 7 dní:
 - a. **šok a hemodynamická instabilita** – mortalita 30 - 50 %. Vysoká mortalita je najmä v priebehu prvých 2 hodín od prvých príznakov (kardiálne zlyhávanie, nutná inotropná podpora) PE s vysokým rizikom a je dôvodom na čo najrýchlejšie obnovenie perfúzie. Nepriaznivá prognóza a vysoké riziko úmrtia pretrváva u týchto pacientov aj nasledujúcich 72 hodín.
 - b. **recidíva PE** – najrizikovejšie je obdobie prvých 2 týždňov a to aj napriek antikoagulačnej terapii – 2 % až 6 % v priebehu nasledujúcich 3 mesiacov
 - c. **ostatné** – pleuritída, pneumónia

- **neskoré** komplikácie – od 3 mesiacov po PE a nasledujúce obdobie, mortalita sa udáva v rozmedzí 9 – 32 % (1). Vo väčšine prípadov je úmrtie spojené s pridruženými ochoreniami (vek, malígne ochorenie, muži, chronická obštrukčná choroba pľúc, kardiálne ochorenie – infarkt myokardu).
 - a. **recidíva** – udáva sa 8% riziko vzniku recidívy PE v priebehu prvých 6 mesiacov, 13% riziko v priebehu 12 mesiacov a až 30% riziko PE v priebehu 10 rokov
 - b. **chronická pľúcna hypertenzia**
 - c. **ostatné** – napr. fibrilácia predsiení.

Napriek antikoagulačnej terapii, trombolýze (ak nie je kontraindikovaná) a zavedeniu kaválneho filtra je perioperačná embólia spájaná s vysokou mortalitou vo včasnom období (do 3 mesiacov), cca 15,3 - 25,3 %. Mortalita u pacientov s PE s pravostranným zlyhávaním a potrebnou inotropnou podporou sa udáva až 25 - 32 %.

Za nepriaznivé prognostické ukazovatele sa pokladajú **hemodynamická instabilita pacienta**, **dilatácia pravej komory** (spojená aj so 4-násobne vyšším rizikom recidívy žilovej trombózy), **zvýšené BNP a NT-pro BNP markery** (6 až 9 násobne zvýšené riziko mortality, nie je ale zistená prahová (cut-off) hodnota, ktorá odlišuje pacientov so zvýšeným rizikom a nižším), **plávajúci trombus v pravej komore** (21% riziko úmrtia v priebehu 14 dní a 29% riziko v priebehu nasledujúcich 3 mesiacov), **hlboká žilová trombóza**.

Medzi ukazovatele nepriaznivej prognózy spojené so zvýšenou mortalitou patria **hyponatriémia** (< 130 mmol/l) s renálnou dysfunkciou, **zvýšená hladina laktátu** (> 2 mmol/l), **leukocytóza** (> 12,6 x 10⁹/l), **vek** > 65 rokov.

Existuje veľké množstvo prognostických modelov u pacientov s PE, no najviac uznávaný je **PESI – pulmonary embolism severity index**. Základné ukazovatele rizika PE sú: mužské pohlavie (10 bodov), malígne ochorenie (30 bodov), kardiálne zlyhávanie (10 bodov), chronické pľúcne ochorenie (10 bodov), tepová frekvencia 110/min (20 bodov), systolický TK < 100 torr (30 bodov) počet dychov 30/min (20 bodov), TT < 36 °C (20 bodov), zmena vedomia (60 bodov), SpO₂ < 90 % (20 bodov). Na základe súčtu jednotlivých ukazovateľov sa rozlišuje 5 skupín, pričom I. a II. sú spojené s nízkou mortalitou a od III. skupiny s vysokou mortalitou.

Model PESI sa však veľmi zle aplikuje z časového hľadiska. Preto vznikol aj zjednodušený model **sPESI**, založený na bodovaní nasledovných ukazovateľov: vek > 80 rokov, malignita, chronické pľúcne ochorenie, pulzová frekvencia 110/min., systolický tlak < 100 torr, SpO₂ < 90 %. So stúpajúcim bodovým ohodnotením pacienta stúpa aj nepriaznivá prognóza a riziko úmrtia v dôsledku PE.

ZÁVER

Pacient s vysokým rizikom perioperačnej TECH vyžaduje pri minimalizácii rizika nežiaducich príhod a komplikácií úzku kooperáciu chirurga, anestéziológa a hematológa, prípadne onkológa a internistu. V jednotlivých krajinách sveta existujú etablované rutinné profylaktické schémy, ktorých nepoužitie môže predstavovať pre zúčastnených vážne právne riziko z hľadiska kvality poskytovanej zdravotnej starostlivosti. Tie sú dostupné na webových stránkach príslušných odborných spoločností a iných inštitúcií zainteresovaných na zvyšovaní úrovne medicínskej praxe.

Pľúcna embólia v perioperačnom období je veľmi závažný stav a je skutočnou diagnostickou a terapeutickou výzvou. Pri klinických príznakoch ako hypoxia, hypotenzia, tachykardia a pokles ETCO₂ je veľmi dôležité myslieť na možnosť perioperačnej pľúcnej embólie. Terapeutické možnosti sú limitované operačným výkonom a samotná trombolýza je kontraindikovaná, čo zvyšuje mortalitu. Stále však platí, že skorá diagnóza a včasná podporná a cielená terapia znižujú mortalitu pľúcnej embólie a redukujú následné komplikácie – **zlatá hodinka, event. platínových 15 minút.**

Literatúra

1. Desciak MC, Martin DE. Perioperative pulmonary embolism: diagnosis and anesthetic management, *J. Clin. Anesthesia* 2011;153–165.
2. Tamariz-Cruz O, Salguero-Ruiz C. Pulmonary Thromboembolism Perioperative Therapeutic Management, *Rev. Mex. de Anes* 2009;56-66.
3. Spurná L: Atestačná práca v odbore AIM (2016).
4. Ševčík P et al. Plicní embolie, in *Intenzivní medicína*, 3. prepracované a rozšírené vydanie, 2014 s. 308 – 321.
5. Ševčík P et al. *Intenzivní medicína*, 2. rozšírené vydanie, 2003, s. 82-85.
6. Yoder MA, Schwer WA. Perioperative Pulmonary Management 2015. <http://emedicine.medscape.com/article/284983-overview#showall>.
7. ABG: Pulmonary Embolism, *Open Anesthesia*. https://www.openanesthesia.org/abg_pulm_embolism/.
8. Lome S. Pulmonary embolism ECG. <http://www.healio.com/cardiology/learn-the-heart/ecg-review/ecg-topic-reviews-and-criteria/pulmonary-embolism>.
9. Burns E. The ECG in pulmonary embolism, <http://lifeinthefastlane.com/ecg-library/pulmonary-embolism/>.
10. The European Respiratory Society (ERS): 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism, *European Heart Journal* 2014.
11. Tapson VF. Overview of the treatment, prognosis and follow-up of acute pulmonary embolism in adults. *UpToDate* 2016.
12. Cook D, Meade M, Guyatt G, Griffith L, Granton J, Geerts W, & Crowther M. Clinically important deep vein thrombosis in the intensive care unit: a survey of intensivists. *Critical Care* 2004;8:R145-52. <http://doi.org/10.1186/cc2859>.
13. Cook D, Meade M, Guyatt G, Walter S, Heels-Ansdell D, Warkentin TE. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *NEJM* 2011;364:1305-14. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1014475>.
14. Crowther MA, Cook DJ, Griffith LE, Devereaux PJ, Rabbat CC, Clarke FJ, Wells PS. Deep venous thrombosis: clinically silent in the intensive care unit. *Journal of Critical Care* 2005;20: 334-40. <http://doi.org/10.1016/j.jcrc.2005.09.011>.
15. Fraisse F, Holzapfel L, Couland JM, Simonneau G, Bedock B, Feissel M, Roux L. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. The Association of Non-University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000;161:1109-14. <http://doi.org/10.1164/ajrccm.161.4.9807025>.
16. Minet C, Lugosi M, Savoye PY, Menez C, Ruckly S, Bonadona A, Timsit, J-F. Pulmonary embolism in mechanically ventilated patients requiring computed tomography: Prevalence, risk factors, and outcome. *Critical Care Medicine* 2012;40:3202-8. <http://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318265e461>.

17. Minet C, Potton L, Bonadona A, Hamidfar-Roy R, Somohano CA, Lugosi M, Washington L. Venous thromboembolism in the ICU: main characteristics, diagnosis and thromboprophylaxis. *Critical Care* 2015;19:287. <http://doi.org/10.1186/s13054-015-1003-9>.