

Plicní embolie – stále podceňovaná diagnóza v ambulantní praxi

MUDr. Tomáš Indra

3. interní klinika, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Plicní embolie patří mezi nejčastější kardiovaskulární onemocnění. Přestože se jedná o onemocnění dobře známé i mezi laickou veřejností, diagnostika může být pro značně nespecifické a různorodé příznaky obtížná a plicní embolie často zůstává nerozpoznána. Akutní plicní embolie se vyznačuje vysokou mortalitou, a to zejména u neléčených pacientů. Tento článek je zaměřen na možnosti diagnostiky u hemodynamicky stabilních pacientů s podezřením na akutní plicní embolii v ambulantní praxi a dále na její léčbu a sekundární prevenci žilního tromboembolizmu v souladu se současnými doporučeními. Jsou zde také zmíněny nové možnosti léčby s využitím nových perorálních antikoagulancií.

Klíčová slova: plicní embolie, diagnostika, léčba, nová antikoagulantia.

Pulmonary embolism – still underestimated diagnosis in outpatient practice

Pulmonary embolism is one of the most common cardiovascular diseases. Although this disease is well known even among general public, diagnosis can be really difficult for its nonspecific and heterogeneous symptoms. Acute pulmonary embolism is characterized by high mortality especially in untreated patients. This article focuses on diagnosis possibilities in stable patients with suspected pulmonary embolism in outpatient practice and on treatment and secondary prevention of venous thromboembolism according to contemporary guidelines. New possibilities of treatment using new oral anticoagulants are mentioned as well.

Key words: pulmonary embolism, diagnosis, treatment, new anticoagulants.

Interní Med. 2014; 16(5): 184–188

Plicní embolie je jedním z nejčastějších kardiovaskulárních onemocnění. Ačkoli její incidence není přesně známa, z lokálních studií se odhaduje na přibližně 60 případů na 100 000 obyvatel za rok (1), což by v případě České republiky znamenalo asi 6 000 nemocných s plicní embolií ročně (jedná se však o minimální incidenci, která nezahrnuje lehčí nálezy a asymptomatické případy plicní embolie). Toto onemocnění vykazuje poměrně vysokou mortalitu, která v případě nerozpoznané diagnózy se blíží 30%, zatímco v případě rozpoznané a léčené plicní embolie se mortalita pohybuje pod 10% (2). Asi 10% pacientů s akutní plicní embolií umírá náhlou

smrtí. Přestože je toto onemocnění všeobecně známé i mezi laickou veřejností, může být diagnostika plicní embolie velmi obtížná vzhledem k tomu, že symptomy bývají často nespecifické (tabulka 1) (3).

Plicní embolie je obvykle způsobena tromboembolickou obstrukcí části plicního řečiště, která může vést až k život ohrožujícímu pravostřannému srdečnímu selhání. Až v 90% případů je zdrojem plicní embolizace hluboká žilní trombóza dolních končetin. Jiné příčiny embolie jsou spíše vzácností (embolie tuková, vzduchová, septická, nádorová, embolie plodové vody).

Závažnost akutní plicní embolie

Doporučení České kardiologické společnosti (4) rozděluje podle závažnosti akutní plicní embolii na masivní, submasivní a malou (dále pak vyčleňuje subakutní masivní – či sukcesivní – plicní embolii a chronickou tromboembolickou nemoc). Akutní masivní plicní embolie je charakterizována především hemodynamickou nestabilitou, hypotenzí a šokovým stavem. Pacienti s akutní submasivní embolií jsou hemodynamicky stabilní, ale při echokardiografickém vyšetření nalezneme známky přetížení pravé komory srdeční. Akutní malá embolie postrádá známky poškození pravého srdce a obvykle se projevuje jen dušností, tachykardií, či může proběhnout i asymptomaticky.

Guidelines Evropské kardiologické společnosti (3) klasifikují akutní plicní embolizaci na základě rizika časné mortality na vysokorizikovou (charakterizovanou šokem nebo hypotenzí, s mortalitou vyšší než 15%), středněrizikovou (s echokardiografickými známkami přetížení pravé komory nebo pozitivitou markerů postižení myokardu – elevací troponinu nebo BNP či NT-proBNP, s mortalitou 3–15%) a nízkorizikovou (bez výše zmíněných znaků, s mortalitou nižší než 1%).

Přítomnost či absence hypotenze a hemodynamické nestability je určující pro další management. Diagnostika pacientů s podezřením na masivní/vysokorizikovou akutní plicní embolii je po přijetí na jednotku intenzivní péče založena na klinickém podezření, echokardiografii a CT angiografii (je-li bezprostředně dostupná). U hemodynamicky nestabilních a šokových pacientů má velký význam zejména echokardiografie, kdy nález přetížení a dysfunkce pravé komory opravňuje k zahájení specifické terapie, naopak negativní nález prakticky vylučuje masivní plicní embolii. Léčba obvykle spočívá v podání systémové trombolýzy a v podpůrné terapii. Detailnější postupy léčby vysokorizikové embolie přesahují rámec tohoto článku, který je zaměřen na management stabilních pacientů s podezřením na akutní plicní embolii.

Tabulka 1. Prevalence symptomů a klinických známek u pacientů s prokázanou plicní embolií

Příznak	Prevalence
Dušnost	80%
Bolest na hrudi – pleurální	52%
Bolest na hrudi – substernální	12%
Kašel	20%
Hemoptýza	11%
Synkopa	19%
Tachypnoe ($\geq 20/\text{min}$)	70%
Tachykardie ($> 100/\text{min}$)	26%
Známky HŽT	15%
Horečka ($> 38,5^\circ\text{C}$)	7%
Cyanóza	11%

Diagnostika

Správné stanovení diagnózy plicní embolie patří mezi nejobtížnější úkoly v ambulantní praxi. Starší klinicko-patologické studie ukázaly, že plicní embolie nebyla klinicky rozpoznána až u 70 % pacientů, u nichž byla následně pitvou určena jako hlavní nebo přispívající příčina smrti. (5). Obtíže s rozpoznáním plicní embolie jsou dány především nespecifitou jejích symptomů a možnou záměnou za jiné kardiovaskulární či plicní onemocnění, a to zejména u starších nemocných. Nejčastěji se vyskytujícím příznakem bývá náhle vzniklá nebo zhoršená dušnost, poměrně časté jsou rovněž bolesti na hrudi, ať už napodobující stenokardie či pleurální bolesti. Asi pětina pacientů mává dráždivý kašel. Poměrně vzácným, ale důležitým projevem může být synkopa, která může ukazovat na významně sníženou hemodynamickou rezervu. V nejtěžších případech dochází k akutnímu pravostrannému srdečnímu selhání s hemodynamickou nestabilitou, hypotenzí, šokem nebo náhlou smrtí. Další možné klinické prezentace plicní embolie jsou uvedeny v tabulce 1.

V případě rozpoznání některých z uvedených příznaků je nejdůležitější na plicní embolii vůbec pomyslet. Podezření na tuto diagnózu může zvýšit znalost predisponujících faktorů (viz tabulka 2) (3), i když asi u 30 % nemocných s plicní embolií se nevyskytuje žádný z nich. Rovněž jednotlivé známky a příznaky vzhledem ke své nízké specifitě a senzitivitě nejsou spolehlivým vodítkem, nicméně jejich kombinace již dává validnější informaci o pravděpodobnosti plicní

Tabulka 2. Predisponující faktory pro žilní tromboembolizmus

Silné predisponující faktory (poměr šancí >10)

- Fraktura kyčle nebo dolní končetiny, implantace endoprotézy kyčle nebo kolene
- Velká operace nebo trauma
- Úraz páteře

Střední predisponující faktory (poměr šancí 2–9)

- Artrioskopie kolene
- Centrální žilní katetry
- Malignita, chemoterapie
- Chronické srdeční nebo respirační selhání
- Hormonální léčba, antikoncepce
- Paralytická CMP
- Těhotenství, poporodní období
- Předchozí HŽT nebo embolie
- Trombofilie

Slabé predisponující faktory (poměr šancí <2)

- Imobilizace v lůžku nad 3 dny
- Imobilizace vsedě (např. dlouhé cesty autem, letadlem)
- Vyšší věk
- Laparoskopické operace
- Obezita
- Varixy

embolie u daného pacienta. Bylo proto vytvořeno několik skórovacích systémů umožňujících vyčlenění skupin pacientů s nízkou, střední a vysokou pravděpodobností plicní embolie. Nejrozšířenějším z nich je Wellsovo skóre (6) (viz tabulka 3), jehož korelace s výskytem potvrzené plicní embolie byla ověřena v několika studiích. V Evropě se rovněž používá Revidované ženevské skóre (7) (viz tabulka 4). Ať již použijeme kterýkoli z těchto skórovacích systémů, předpokládáme výskyt plicní embolie do 10 % v kategorii s nízkou pravděpodobností, kolem 30 % v kategorii se střední pravděpodobností a nad 65 % ve skupině pacientů s vysokou pravděpodobností tohoto onemocnění. V případě vysoké pravděpodobnosti plicní embolie současná doporučení nepovažují za přínosné stanovování D-dimerů. Naopak, při střední a zejména nízké pravděpodobnosti plicní embolie stanovené na základě Wellsova skóre (≤ 4) a negativních D-dimerech můžeme tuto diagnózu vcelku bezpečně považovat za vyloučenou (8). V případě střední či nízké pravděpodobnosti a pozitivních D-dimerů je třeba pokračovat v dalších vyšetřeních. Co se týče samotného stanovování D-dimerů, je třeba připomenout, že důležitost tohoto vyšetření tkví zejména v jeho negativní prediktivní hodnotě (při použití ELISA metody a hranice 500 ng/ml se pohybovala nad 99 % pro segmentární, ale jen 94 % pro subsegmentární embolie) (9), tedy jen malá část pacientů s negativními D-dimery bude mít plicní embolii. Na druhou stranu, pozitivita D-dimerů nemusí být známkou žilního tromboembolizmu, jelikož se jedná o značně nespecifický marker (specifita se pohybuje jen kolem 40 %) a jejich koncentrace bývá zvýšena také u zánětů, traumat, stavů po operacích, malignitách, často také u pacientů nad 80 let. Stanovení D-dimerů má tedy hlavní význam u ambulantních, hemodynamicky stabilních nemocných. Pokud je podezření na plicní embolii vysoké, musí být i přes negativní D-dimery vyloučena jinou metodou, proto se v případě vysoké klinické pravděpodobnosti stanovování D-dimerů nedoporučuje.

Z rutinních metod mimo pečlivé odebrání anamnézy a fyzikálního vyšetření lze u stabilních nemocných provést RTG hrudníku, který má význam především ve vyloučení jiných možných příčin dušnosti či bolestí na hrudi, pro diagnostiku plicní embolie má toto vyšetření malou senzitivitu i specifitu. Z nepřímých RTG známek plicní embolie mohou být popsány atelektázy, elevace bránice na postižené straně, prominence hilů, oligemie v části plicí, plicní infarkty. Rovněž EKG bývá v diagnostice díky nízké

Tabulka 3. Wellsovo skóre

Charakteristika	Body
Anamnéza HŽT nebo plicní embolie	+1,5
Recentní operace nebo imobilizace	+1,5
Malignita	+1
Hemoptýza	+1
Tepová frekvence nad 100/min	+1,5
Klinické známky HŽT	+3
Jiná diagnóza než plicní embolie méně pravděpodobná	+3
Pravděpodobnost plicní embolie	
Nízká	0–1
Střední	2–6
Vysoká	≥ 7
PE nepravděpodobná	0–4
PE pravděpodobná	> 4

Tabulka 4. Revidované ženevské skóre

Charakteristika	Body
Věk nad 65 let	+1
Anamnéza HŽT nebo embolie	+3
Operace nebo fraktura v předchozím měsíci	+2
Aktivní maligní onemocnění	+2
Unilaterální bolest dolní končetiny	+3
Hemoptýza	+2
Tepová frekvence 75–94/min	+3
Tepová frekvence nad 95/min	+5
Palpační bolestivost DK s unilaterálním edémem	+4
Pravděpodobnost plicní embolie	
Nízká	0–3
Střední	4–10
Vysoká	≥ 11

Tabulka 5. EKG známky plicní embolie

- Negativní T ve V_{1–3}
- S_I Q_{III} + negativní T_{III}
- Blok pravého Tawarova raménka
- P_{II,III} pulmonale
- Qr ve V₁ a elevace ST ve V₁ nad 1 mV
- S_S S_{III}
- Rotace ve směru ručiček – S do V₆

senzitivitě a specifitě málo přínosné, nejčastěji bývá přítomna tachykardie. Další možné EKG známky plicní embolie jsou uvedeny v tabulce 5.

V posledních letech se hlavní diagnostickou metodou plicní embolie stala multidetektorová CT angiografie (CTA) plicnice (10). Negativní prediktivní hodnota normálního CTA nálezu dosahuje 98 % a je srovnatelná s klasickou plicní angiografií. Pokud není k dispozici multidetektorová CTA, ale jen přístroj s jednou řadou detektorů, je v případě negativního nálezu bez-

pečné ne zahájit léčbu jen u pacientů s rovněž negativním výsledkem duplexní ultrasonografie žil dolních končetin. Nález trombu až do úrovně segmentálních větví plicnice je dostatečným důkazem plicní embolie a je nutné zahájit léčbu. Některé recentní práce vyvolávají otázku nezbytnosti antikoagulační terapie při CTA nálezů subsegmentálního trombu u pacientů s negativním ultrazvukovým vyšetřením žil dolních končetin (11), při současné úrovni poznání je však antikoagulační léčba plně indikována i u těchto pacientů.

Další možností je využití ventilačně perfuzní scintigrafie plic (V/P scan), která vykazuje podobnou negativní prediktivní hodnotu jako CTA v případě normálního nálezů (12). V/P scan preferujeme před CTA především u pacientů s alergií na kontrastní látku, s těžší renální insuficiencí a u žen ve fertilním věku. Je také více senzitivní než CTA v diagnostice chronické tromboembolické plicní nemoci (13). Negativní nález prakticky vylučuje plicní embolii. V ostatních případech je nutné vzít v potaz klinické podezření a případně doplnit další vyšetření. V případě nediagnostického scanu je akceptovatelné považovat plicní embolii za vyloučenou v případě nízké klinické pravděpodobnosti na základě Wellsova skóre. V případě vysoké nebo střední klinické pravděpodobnosti a vysoké pravděpodobnosti embolie dle V/P scanu je možné považovat plicní embolii za potvrzenou. V ostatních případech je k průkazu embolie nutno doplnit další vyšetření (CTA, velmi může opět napomoci nález proximální hluboké žilní trombózy při ultrazvukovém vyšetření žil dolních končetin).

Léčba

Iniciální léčba akutní plicní embolie probíhá obvykle za hospitalizace, i když Evropská doporučení připouštějí i ambulantní léčbu u pacientů s nízkorizikovou embolií. Vzhledem k vysoké mortalitě neléčené plicní embolie je doporučeno léčbu zahájit již u pacientů se suspektní akutní plicní embolií čekajících na definitivní konfirmační vyšetření (CT angiografie, V/P scan). Potřebného rychlého nástupu efektivní antikoagulace lze dosáhnout pouze parenterálně podávanými antikoagulancii, tedy intravenózním nefrakcionovaným heparinem, subkutánně podávanými nízkomolekulárními hepariny (LMWH) nebo fondaparinuxem (14). V případě podávání nefrakcionovaného heparinu je doporučován iniciální bolus 80 j/kg následovaný kontinuální infuzí 18 j/kg/hod za monitorace aPTT, který by měl být prodloužen 1,5–2,5krát. Nefrakcionovaný heparin by měl být preferován u pacientů s těž-

kou renální insuficiencí (clearance kreatininu pod 30 ml/min) a u pacientů s vysokým rizikem krvácení, protože jeho účinek se dá snadněji zrušit. V ambulantních podmínkách se však u hemodynamicky stabilních pacientů léčba zahajuje mimo uvedené případy subkutánně podávanými LMWH (nejčastěji enoxaparin – Clexane, nadroparin – Fraxiparine), alternativou je fondaparinux (Arixtra). Studie opakovaně prokázaly srovnatelnou účinnost a bezpečnost LMWH a nefrakcionovaného heparinu u non-high-risk embolií (15). Výhodou je snadná aplikace a dávkování (zjednodušeně lze aplikovat dávku 0,1 ml/10 kg dvakrát denně nebo jednou denně u přípravků Fraxiparine Forte a Clexane Forte, u fondaparinuxu je fixní dávkování 2,5 mg jednou denně). Navíc u většiny pacientů léčených LMWH není nutná monitorace účinnosti léčby, výjimku tvoří pacienti s renální insuficiencí, děti, těhotné ženy a obézní, u kterých se stanovuje antiXa za 4 hodiny po podání dávky (terapeutické rozmezí 0,6–1,0 IU/ml při podávání 2x denně a 1,0–2,0 IU/ml při podávání jednou denně). Léčba LMWH by měla trvat nejméně 5 dnů.

V rámci dlouhodobé antikoagulace a sekundární prevence žilní trombózy a plicní embolie je stále zlatým standardem podávání warfarinu. Zahajuje se již první den současně s léčbou LMWH. Doporučené iniciální dávky se pohybují mezi 5–7,5 mg denně, u mladších a jinak zdravých lidí s nízkým rizikem krvácení lze zahájit léčbu dávkou 10 mg denně. Další dávkování se řídí hodnotou INR (cílového rozmezí 2,0–3,0 bývá obvykle dosaženo 4.–6. den po první dávce). LMWH vysazujeme, až když je INR v terapeutickém rozmezí ve dvou po sobě následujících dnech. Z toho vyplývá potřeba častějších kontrol INR v úvodu léčby, při stabilních hodnotách se další pravidelné kontroly doporučují po 4–6 týdnech.

Stále diskutovanou otázkou je potřebná délka antikoagulační terapie v rámci sekundární prevence. Z randomizovaných studií s warfarinem vyplynulo, že zkrácení léčby ze standardních 3–6 měsíců na 4–6 týdnů zvýšilo počet rekurencí (16), na druhou stranu, dlouhodobé či doživotní podávání snižuje riziko rekurencí, ale tento benefit je částečně překryt zvýšeným rizikem závažných krvácivých komplikací (17). Dobu warfarinizace je tedy nutné do jisté míry individualizovat a zvážit poměr přínosů antikoagulace a rizik krvácení pro daného pacienta.

Současná doporučení stanovují délku antikoagulační terapie na 3 měsíce u pacientů s první epizodou plicní embolie se známým

vyvolávajícím faktorem, který již pominul (např. přechodná imobilizace, trauma). V případě první ataky idiopatické plicní embolie je doporučená doba podávání warfarinu 3–6 měsíců, u pacientů se stabilními hodnotami INR a nízkým rizikem krvácení může být zvážena dlouhodobá léčba. U recidivujících žilních tromboembolií nebo u pacientů s plicní embolií vyvolanou neodstranitelným rizikovým faktorem (jako jsou např. trombofilní stavy – lupus antikoagulans, deficit proteinu S a C, homozygotní Leidenská mutace) je indikována dlouhodobá antikoagulační léčba.

Vývoj nových perorálních antikoagulancií v posledních letech otevřel nové možnosti léčby žilního tromboembolizmu. Ve velké randomizované studii EINSTEIN-PE (18), která zahrnovala 4832 pacientů se symptomatickou akutní plicní embolií s nebo bez prokázané hluboké žilní trombózy, byla prokázána noninferiorita účinnosti rivaroxabanu (Xarelto) oproti standardní léčbě warfarinem. U rivaroxabanu bylo navíc ve srovnání s warfarinem pozorováno méně závažných krvácení. Další perorální inhibitor faktoru Xa, apixaban (Eliquis), v dvojité zaslepené, randomizované studii AMPLIFY (19) s 5395 pacienty s akutním žilním tromboembolizmem vykazoval rovněž srovnatelnou účinnost s warfarinem při nižším riziku hemoragických komplikací. Pokračování této studie (AMPLIFY-EXT) (20) navíc ukázalo, že pacienti, kteří již byli léčeni 6–12 měsíců standardní terapií nebo apixabanem, profitovali z prodlouženého podávání apixabanu o dalších 12 měsíců, toto prodloužení signifikantně snížilo riziko rekurence žilního tromboembolizmu při nezvýšeném riziku závažného krvácení.

Třetím novým perorálním antikoagulanciem je přímý inhibitor trombinu dabigatran (Pradaxa). I zde již máme k dispozici data z randomizované studie RE-COVER II (21) zahrnující 2589 pacientů s akutním žilním tromboembolizmem. Stejně jako ve výše zmíněných studiích s inhibitory faktoru Xa byla i u dabigatranu prokázána podobná účinnost a nižší riziko krvácení ve srovnání s warfarinem.

V České republice je zatím pro sekundární prevenci žilního trombolizmu schválen jen rivaroxaban (Xarelto). Léčba se zahajuje dávkou 15 mg dvakrát denně po dobu 3 týdnů, následuje podávání 20 mg jednou denně. Redukce dávky je nutná jen u pacientů s těžší renální insuficiencí (clearance kreatininu pod 30 ml/min), pro použití u pacientů s clearance pod 15 ml/min nejsou dostupná data a podávání rivaroxabanu se u nich nedoporučuje. V letošním roce se očekává i schválení apixabanu (Eliquis) v této indikaci.

Výhodou nových perorálních antikoagulantů je jejich rychlý nástup účinku, fixní dávkování bez nutnosti monitorace a s ohledem na výsledky studií zřejmě i nižší riziko závažných krvácení. Nevýhodou mimo vysokou cenu je i obtížně zrušitelný účinek v případě krvácení. Nová perorální antikoagulační léčiva dosud nejsou zahrnuta ve stávajících doporučených postupech, je však možné, že s ohledem na pozorovaný lepší bezpečnostní profil bude v nových guideline uvažováno prodloužení doporučené doby podávání v rámci sekundární prevence žilního tromboembolismu.

Literatura

1. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 2000; 83(5): 657–660.
2. Stein PD, Kayali FandOlson RE. Estimated case fatality rate of pulmonary embolism, 1979 to 1998. *Am J Cardiol* 2004; 93(9): 1197–1199.
3. Torbicki A, Perrier AandKonstantinides S. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal* 2008; 29: 2276–2315.
4. Widimský J, Malý J, Eliáš P, et al. Doporučení diagnostiky, léčby a prevence plicní embolie, verze 2007. *Cor Vasa* 2008; 50(Suppl): 1S25–21S72.
5. Stein PD, Hull RDandPineo G. Strategy that includes serial noninvasive leg tests for diagnosis of thromboembolic disease in patients with suspected acute pulmonary embolism based on data from PLOPED. Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis. *Arch Intern Med* 1995; 155(19): 2101–2104.
6. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a Simple Clinical Model to Categorize Patients Probability of Pulmonary Embolism: Increasing the Models Utility with the SimpliRED D-dimer. *Thrombosis and Haemostasis* 2000; 83(3): 416–420.
7. Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006; 144(3): 165–171.
8. Geersing G-J, Erkens PMG, Lucassen WAM, et al. Safe exclusion of pulmonary embolism using the Wells rule and qualitative D-dimer testing in primary care: prospective cohort study. *BMJ* 345.
9. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007; 5(2): 296–304.
10. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006; 354(22): 2317–2327.
11. Wiener RS, Schwartz LMandWoloshin S. When a test is too good: how CT pulmonary angiograms find pulmonary emboli that do not need to be found. *BMJ* 347.
12. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *Jama* 2007; 298(23): 2743–2753.
13. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007; 48(5): 680–684.
14. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(3 Suppl): 401S–428S.
15. Quinlan DJ, McQuillan AandEikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004; 140(3): 175–183.
16. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. Research Committee of the British Thoracic Society. *Lancet* 1992; 340(8824): 873–876.
17. Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336(6): 393–398.
18. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *New England Journal of Medicine* 366(14): 1287–1297.
19. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine* 369(9): 799–808.
20. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine* 368(8): 699–708.
21. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of Acute Venous Thromboembolism with Dabigatran or Warfarin and Pooled Analysis. *Circulation*.

Článek přijat redakcí: 4. 5. 2014

Článek přijat k publikaci: 24. 8. 2014

MUDr. Tomáš Indra

3. interní klinika, VFN v Praze

U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

tomas.indra@vfn.cz