



FAKULTNÍ NEMOCNICE®  
OLOMOUC



Lékařská  
fakulta

Univerzita Palackého  
v Olomouci

## Plicní embolie –

# Akutní a dlouhodobá farmakoterapie

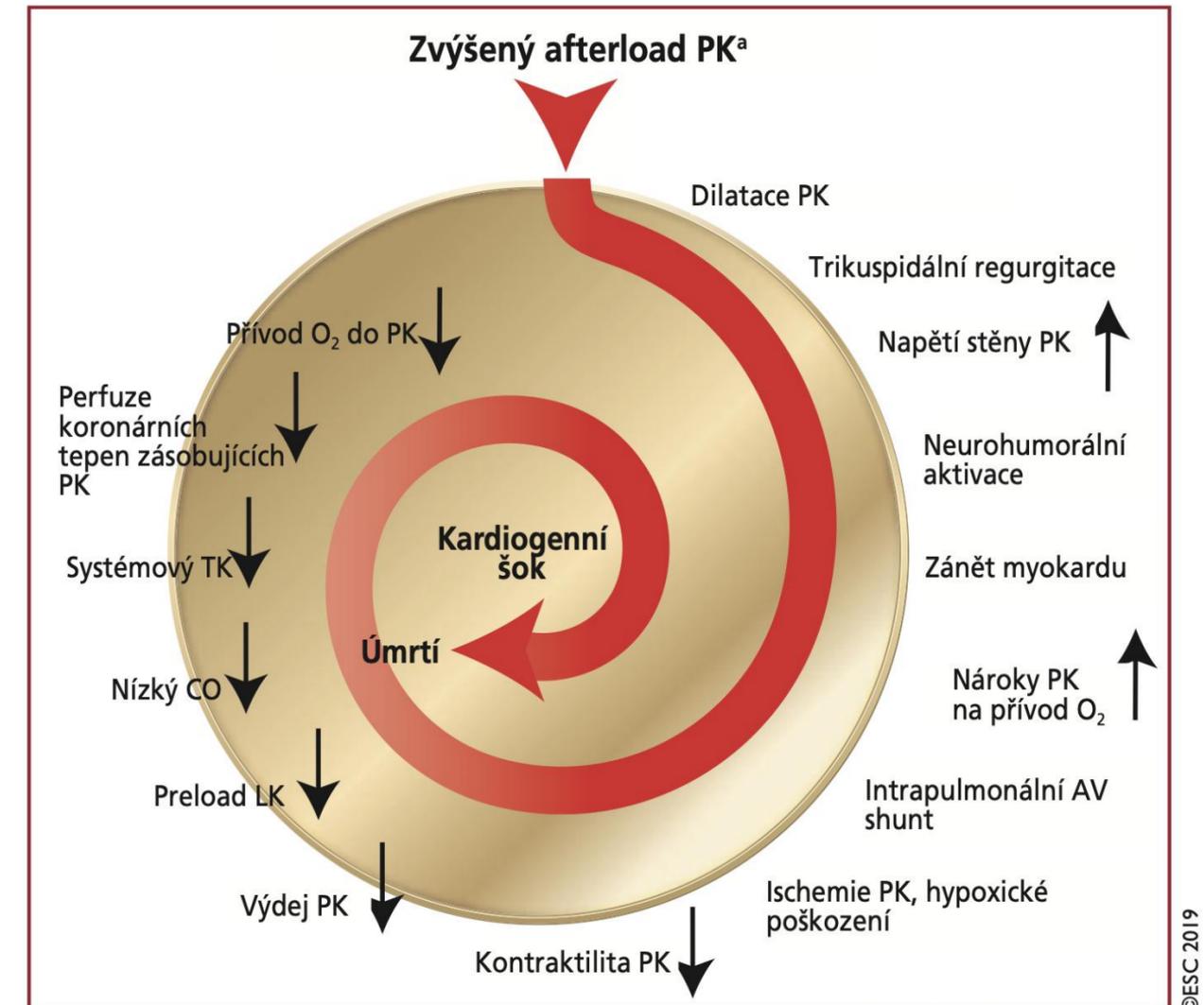
**Jan Přeček**

I. interní klinika – kardiologická, FN a LF UP Olomouc

*23. konference České asociace akutní kardiologie,  
1. 12. 2025, Karlovy Vary*

# Patofyziologie PE a úloha farmakoterapie

- **Mechanismus hemodynamického kolapsu:**
  - Obstrukce plicního řečiště → zvýšení **plicní cévní rezistence**
  - Akutní nárůst afterloadu pravé komory → **dilatace PK, septální shift**, ↓ plnění LK, ↓ srdečního výdeje
  - Hypotenze, šok, **selhání PK**
- **Role vazokonstrikce a V/Q mismatch:**
  - Uvolnění tromboxanu, serotoninu, endotelinů → **plicní vazokonstrikce**
  - Zhoršení **ventilačně–perfuzního poměru** → hypoxémie, hyperventilace
- **Cíle farmakoterapie:**
  - **Antikoagulace:** zabránit růstu trombu a novým embolizacím
  - **Reperfuzní léčba (trombolýza):** rychle snížení obstrukce plicního cévního řečiště – snížení afterloadu PK
  - **Podpůrná léčba:** oxygenoterapie, vazopresory/inotropika, léčba arytmií

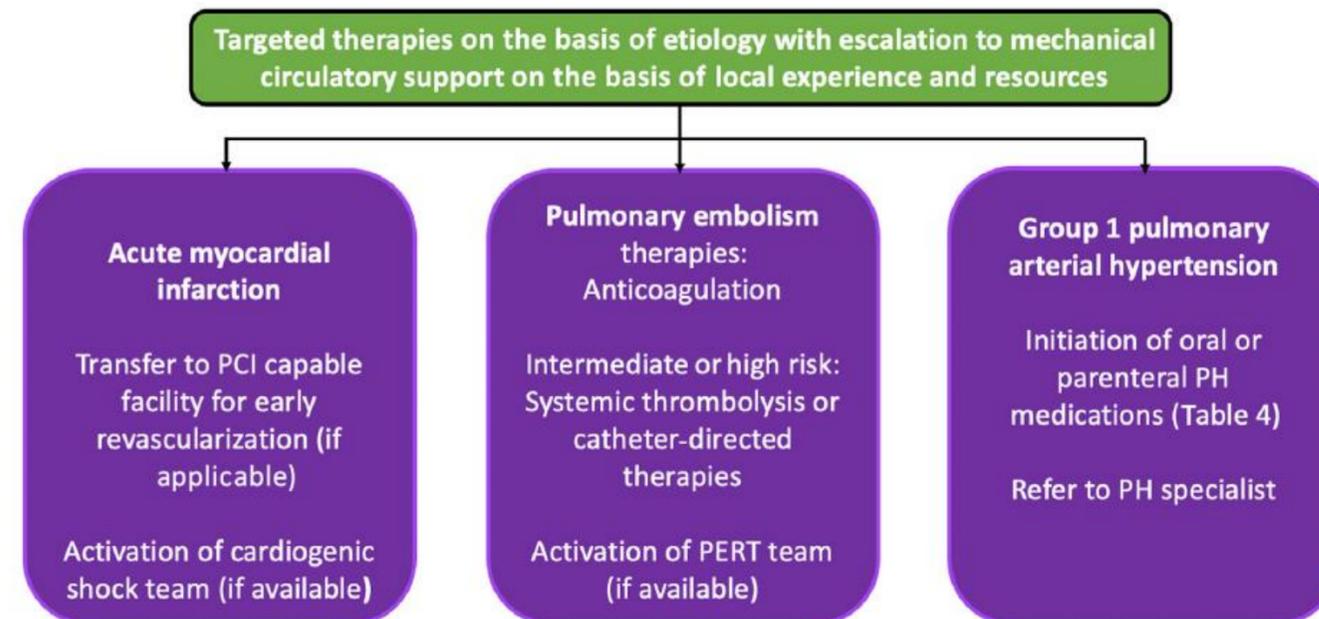


Rokyta R et al. Cor Vasa 2020; 62:154–182

# Pravostranné srdeční selhání – fenotyp a etiologie

- **Afterload-dependentní**
  - PAH, PE, ARDS
- **Preload-dependentní**
  - infarkt myokardu PK (RVMI)
- **Ztráta kontraktivity**
  - RVMI, kardiomyopatie, pokročilá fáze PAH

→ Každý typ vyžaduje **odlišnou léčebnou strategii**



Luk A et al. Can J Cardiol. 2025 Jun;41(6):1096-1110

# Selhání pravé komory – podpůrná léčba

Tabulka 9 – Léčba selhání pravé komory u PE s vysokým rizikem		
Strategie	Vlastnosti a použití	Upozornění
<b>Optimalizace volemie</b>		
Opatrné doplnění volumu fyziologickým nebo Ringerovým roztokem ≤ 500 ml za 15–30 min	Zvažte u pacientů s normálním nebo nízkým centrálním žilním tlakem (např. pro možnou konkomitantní hypovolemii).	Doplnění volumu může vést k další distenzi PK, zhoršení plnění LK a redukcii srdečního výdeje.
<b>Vazopresory a inotropika</b>		
Noradrenalin, 0,2–1,0 µg/kg/min <sup>a</sup>	Zvyšuje inotropii PK a systémový krevní tlak, podporuje pozitivní komorové interakce a obnovuje pozitivní gradient koronární perfuze.	Nadměrná vazokonstrikce může zhoršit tkáňovou perfuzi.
Dobutamin, 2–20 µg/kg/min	Zvyšuje inotropii PK, snižuje plicní tlaky.	Může zhoršit arteriální hypotenzi při samostatném použití (bez vazopresorů). Může způsobit nebo zhoršit arytmie.
<b>Mechanická oběhová podpora</b>		
VA ECMO/extrakorporální podpora	Rychlá krátkodobá podpora oběhu kombinovaná s oxygenátorem	Komplikace při dlouhodobém použití (> 5–10 dní) zahrnují krvácení a infekce; pokud není použita v kombinaci s chirurgickou embolektomií, nemá klinický přínos; vyžaduje zkušený tým.

LK – levá komora srdeční; PK – pravá komora srdeční; VA ECMO – venoarteriální extrakorporální membránová oxygenace.

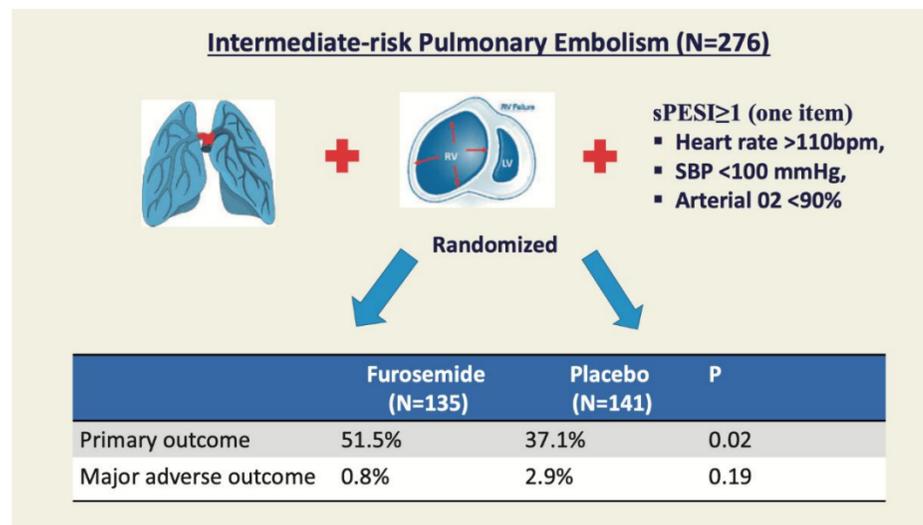
<sup>a</sup> Adrenalin se používá při srdeční zástavě.

# Akutní selhání pravé komory – podpůrná léčba

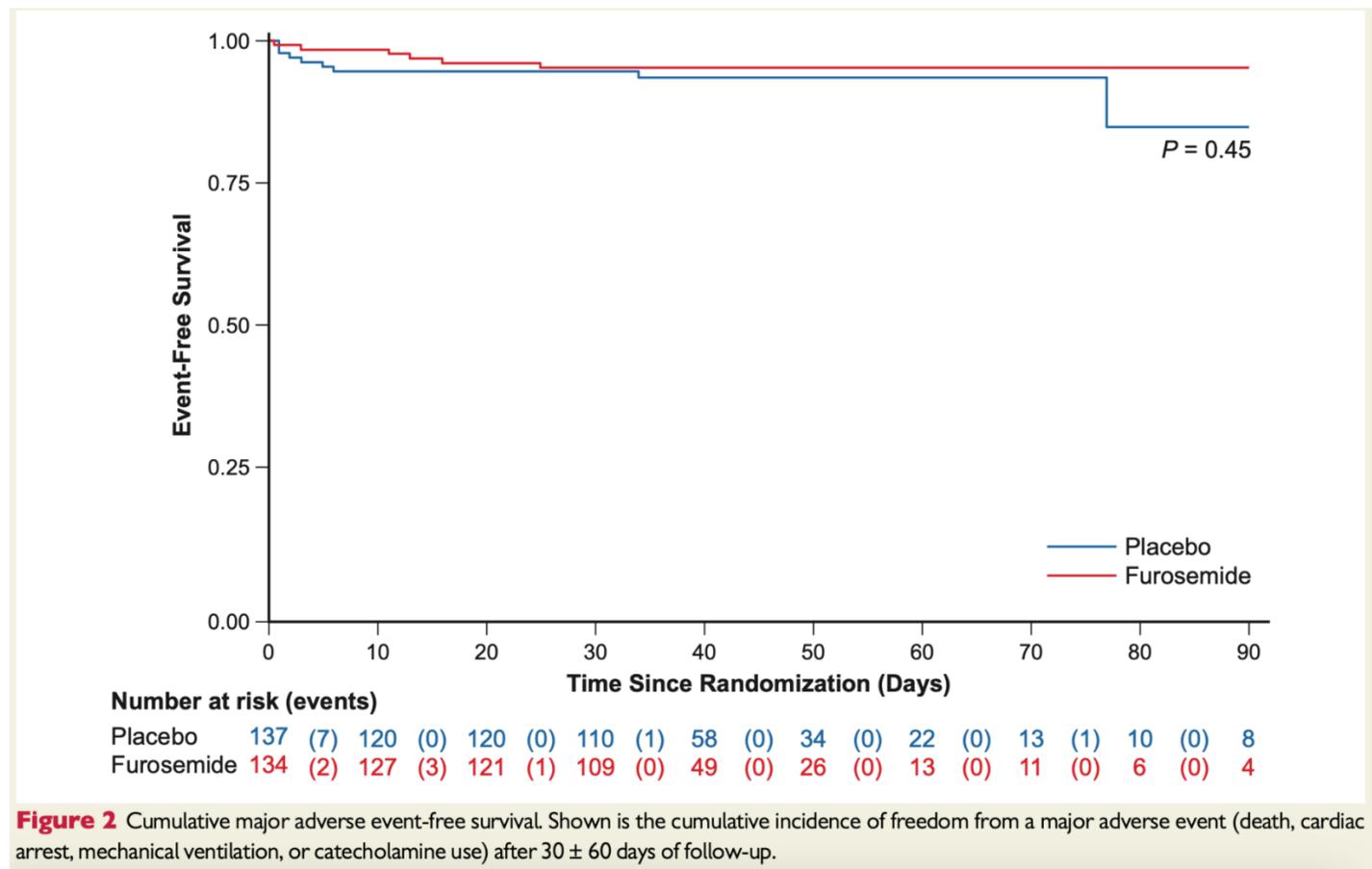
- Akutní selhání PK s nízkým CO - hlavní příčina úmrtí u nemocných s high-risk PE
- **Optimalizace preloadu (tekutinová léčba)**
  - Při **nízkém centrálním žilním tlaku (CVP)** lze zkusit **malý tekutinový bolus  $\leq 500$  mL** → může zvýšit srdeční index
  - **Riziko:** nadměrné zatížení PK → dilatace PK, pokles srdečního výdeje
  - **Agresivní volumoterapie není prospěšná, může zhoršit funkci PK** → cílená volumoterapie jen při nízkém TK a **současně nízkých plicích tlacích**
  - Hodnocení volumového statusu (US, CVP) - při známkách **vysokého CVP** → **další tekutiny nepodávat**
  - Při známkách **objemového přetížení a dysfunkce PK** zvážit **i.v. klíčkové diuretikum**

# Diuretika

- jednorázový bolus furosemidu (80 mg i.v.) u normotenzních pacientů s *intermediate-risk* PE (RV dysfunkce + sPESI ≥1)
- multicentrická, dvojitě zaslepená RCT; n = 276
- **Primární endpoint (24 h):** absence oligoanurie + normalizace všech položek sPESI (TF <110/min, TKs >100 mmHg, SpO<sub>2</sub> ≥90 % na vzduchu)
  - primární endpoint častěji u furosemidu – 51,5 % vs. 37,1 %, RR 1,30 (95% CI 1,04–1,61; p = 0,021); oligoanurie 8,7 % vs. 41,5 % (p < 0,001).
- větší vzestup kreatininu (medián +4 vs. –1 μmol/L; p < 0,001), ale AKI >26 μmol/L méně častá (0,7 % vs. 8,3 %; p = 0,005); „major adverse outcome“ do 48 h vzácné a bez významného rozdílu (0,8 % vs. 2,9 %; p = 0,19).
- podporuje koncept **opatrné deplece volémie** (vs. agresivní volumexpanze) při známkách přetížení PK



## Diuretic vs. placebo in intermediate-risk acute pulmonary embolism: a randomized clinical trial



Lim P et al. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2022 Jan 12;11(1):2-9.

# Diuretika

TABLE 2 ] Summary of Studies of IVF and Diuretic Use in Acute Pulmonary Embolism Sorted by Intervention and Then Comparator

Study	Model	Intervention	Comparison	Study Type	No.	Outcome
Lim et al <sup>21</sup>	Human	Loop diuretic	Placebo	RCT	276	Loop diuretics decreased oligoanuria and normalized more sPESI parameters than placebo, but increased creatinine.
Ternacle et al <sup>39</sup>	Human	Loop diuretic	IVF	Retrospective	70	Loop diuretics decreased sPESI score, serum creatinine, oxygen need, and systolic BP when compared with IVF.
Schouver et al <sup>40</sup>	Human	Loop diuretic	IVF	RCT	46	Loop diuretics decreased HR, improved TAPSE, and normalized NT-proBNP and troponin faster than IVF.
Ferrari et al <sup>41</sup>	Human	Loop diuretic	IVF	RCT	60	Loop diuretics normalized NT-proBNP faster, but did not change troponin or RV dysfunction when compared with IVF.
Ghignone et al <sup>12</sup>	Canine	IVF	Norepinephrine	Comparative	8	IVF increased RVEDP resulting in RV failure, leading to decreased SV and MAP compared with norepinephrine.
Mercat et al <sup>38</sup>	Human	IVF	N/A	Uncontrolled, prospective, exploratory	13	IVF increased RAP and RVEDV, leading to increased cardiac index without increases in RVEF or PVRI.
Belenkie et al <sup>42</sup>	Canine	IVF	N/A	Uncontrolled, exploratory	10	IVF increased RV chamber size leading to leftward septal shift and decreased LVEDV and LVSW.
Molloy et al <sup>43</sup>	Canine	Isoproterenol, IVF, norepinephrine	Placebo	Comparative	24	Only dogs treated with norepinephrine survived > 1 h and showed improved CO, MAP, PVR, and PVR to SVR ratio.

CO = cardiac output; HR = heart rate; IVF = IV fluid; LVEDV = left ventricular end diastolic volume; LVSW = left ventricular stroke work; MAP = mean arterial pressure; N/A = not applicable; NT-proBNP = N-terminal pro-brain natriuretic peptide; PVR = pulmonary vascular resistance; PVRI = pulmonary vascular resistance index; RAP = right atrial pressure; RCT = randomized controlled trial; RV = right ventricle; RVEDP = right ventricular end diastolic pressure; RVEDV = right ventricular end diastolic volume; RVEF = right ventricular ejection fraction; sPESI = Simplified Pulmonary Embolism Severity Index; SV = stroke volume; SVR = systemic vascular resistance; TAPSE = tricuspid annular plane systolic excursion.

- menší studie/registry: u pacientů s PE a výraznou dilatací PK vedla **časná diuretická léčba** (i.v. furosemid) k rychlejšímu poklesu NT-proBNP, troponinu (bez rozdílu v „hard“ endpointech)
- u vhodně vybraných pacientů s PE a přetíženou PK mohou **opatrná deplece volémie a diuretika** podpořit „zotavení PK“ – individualizovat podle hemodynamiky a renálních funkcí

McGuire WC et al. Chest. 2024 Dec;166(6):1532-545

# Akutní selhání pravé komory – podpůrná léčba

- **Noradrenalin**
  - Preferovaný **první vazopresor** u hemodynamicky nestabilní PE
  - Zvyšuje **MAP i srdeční výdej**, zlepšuje perfuzi myokardu; nezhoršuje výrazně PVR
- **Dobutamin**
  - Zvažování u pacientů s PE, **nízkým srdečním indexem a normálním TK**
  - Zvýšení srdečního indexu může **zhoršit V/Q mismatch** (přesměrnění průtoku do nepostižených oblastí, ale i do částečně obstrukovaných cév)
- **Vazopresin (a terlipresin)**
  - V systémové cirkulaci působí vazokonstrikci, v plicním řečišti může být spíše **vazodilatátor**
  - Vhodný jako **aditivní vazopresor**
- **Inodilátory (milrinon, levosimendan)**
  - V modelech PE zlepšují **coupling PK–PA** (kontraktilita PK, elastance, compliance plicnice), ale periferní vazodilatace může zhoršit TK
  - Zatím **nedostatek klinických dat**; doporučena opatrnost a podání pouze při zajištěné perfuzi (současný vazopresor)

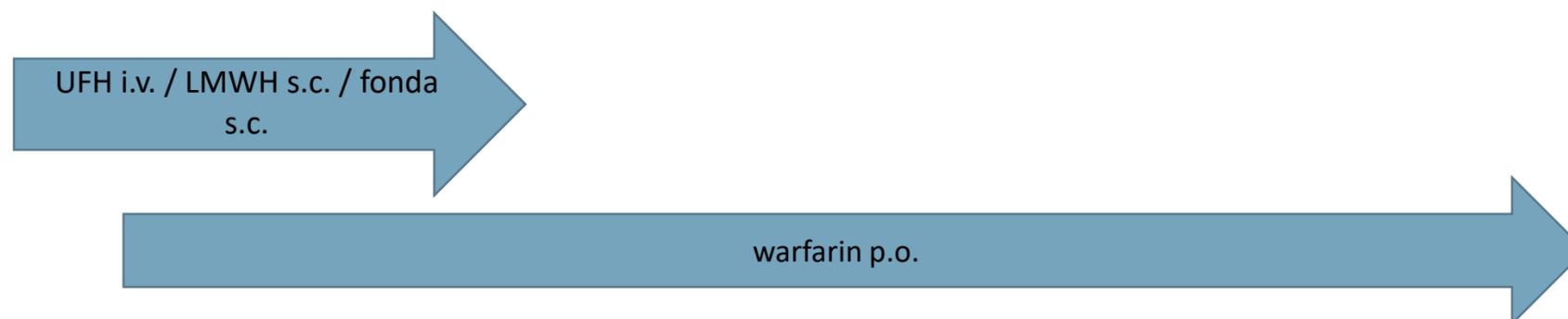
McGuire WC et al. Chest. 2024 Dec;166(6):1532-545

# Antikoagulace

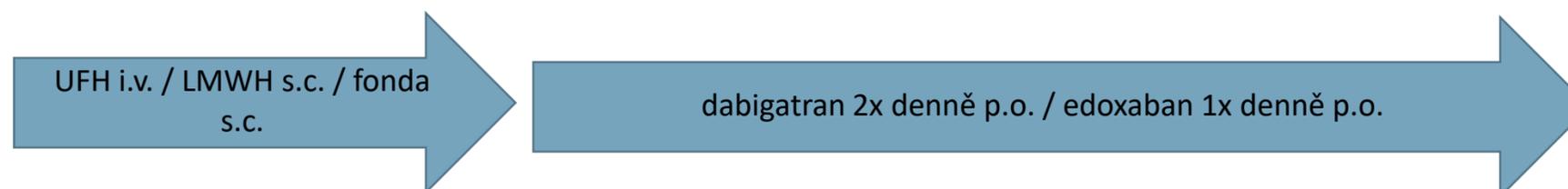
- Základ akutní i dlouhodobé léčby u všech pacientů s PE
- U pacientů s **vysokou nebo střední klinickou pravděpodobností PE** → doporučeno **zahájit antikoagulaci ještě před dokončením diagnostiky (CTA)**
  
- **DOAC** (apixaban, rivaroxaban, edoxaban, dabigatran)
  - preferovaná volba u většiny hemodynamicky stabilních pacientů bez kontraindikací
- **LMWH / fondaparinux:**
  - Onkologičtí pacienti, těhotenství, eGFR <30 ml/min (s monitorací), vyšší riziko interakcí
- **UFH i.v.:**
  - High-risk PE (šok), plánovaná **trombolýza, chirurgická embolektomie nebo CDT**
  - Výhoda: krátký poločas, možnost rychlé titrace a vysazení

# Antikoagulace – terapeutické schéma

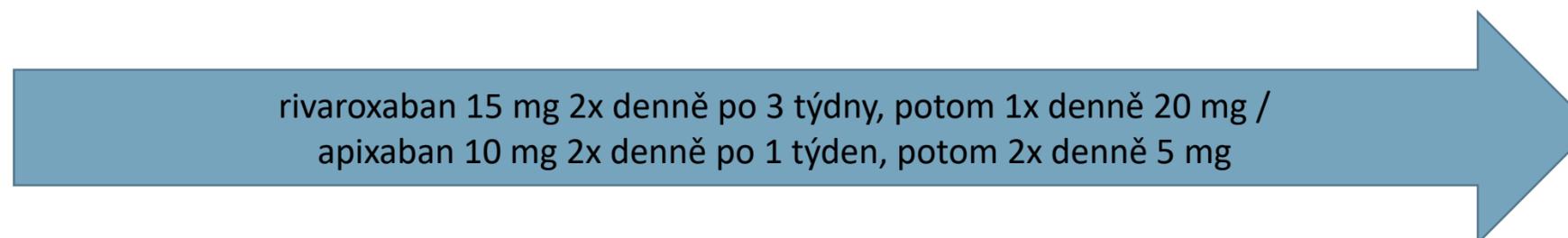
**Klasické schéma – *překrytí* parenterálního antikoagulancia a warfarinu**



**Sekvenční podávání – zahájení léčby parenterálním antikoagulanciem a *přechod* na NOAC**

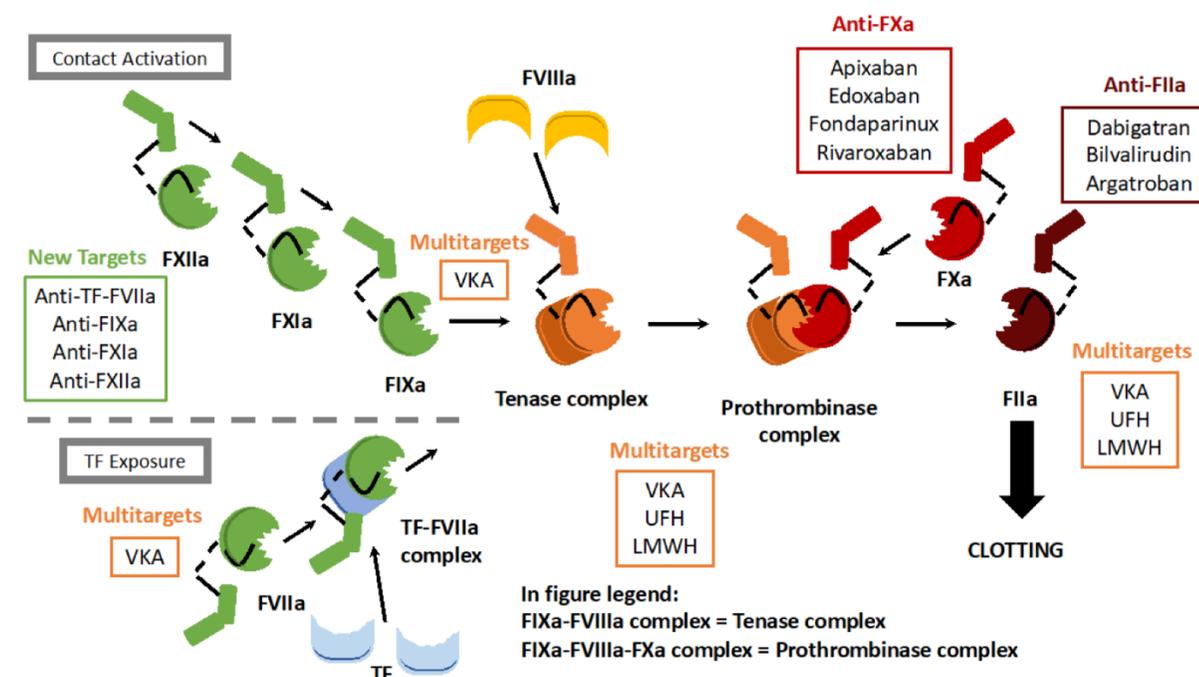


**Single-drug princip – perorální léčba od počátku**



# DOAC

Trial	Intervention	Control	No. of patients randomized	Primary efficacy end point	Result	Primary safety end point	Result
<b>Rivaroxaban</b>							
EINSTEIN-PE <sup>7</sup> (acute PE with or without DVT)	15 mg twice daily for 3 wk, 20 mg daily thereafter	Enoxaparin and then weight-adjusted vitamin K antagonist	4,833	Symptomatic recurrent VTE	Noninferior	Major or CRNMB	Similar profile <sup>a</sup>
<b>Apixaban</b>							
AMPLIFY <sup>8</sup> (acute VTE)	10 mg twice daily for 7 d, 5 mg twice daily thereafter	Enoxaparin and then warfarin	5,395	Recurrent symptomatic VTE or VTE-related death	Noninferior	Major or CRNMB	Apixaban superior
CARAVAGGIO <sup>11</sup> (acute VTE in cancer)	10 mg twice daily for 7 d, 5 mg twice daily thereafter	Dalteparin 200 IU/kg body weight once daily for 1 mo, followed by 150 IU/kg once daily	1,170	Recurrent VTE	Noninferior	Major bleeding	Similar profile
<b>Dabigatran</b>							
RE-COVER <sup>19</sup> (acute VTE)	Parenteral heparins for 9 d, and then dabigatran 150 mg twice daily	Parenteral anti-coagulation and then dose-adjusted warfarin to reach INR 2-3	2,564	Recurrent, symptomatic, confirmed VTE or related deaths	Noninferior	Bleeding events	Similar profile <sup>b</sup>
<b>Edoxaban</b>							
HOKUSAI-VTE <sup>12</sup> (acute VTE)	Parenteral heparins for 3-5 d and then edoxaban 60 or 30 mg daily	Heparin and then warfarin	8,292	Symptomatic recurrent VTE	Noninferior	Major or CRNMB	Edoxaban superior



Del Toro Mijares R et al. Int J Angiol. 2024 Mar 12;33(2):95-100

# Non-vitamin K oral anticoagulants in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of the literature

Francesco Dentali<sup>1</sup> · Matteo Nicola Dario Di Minno<sup>2</sup> · Monica Gianni<sup>3</sup> · Pasquale Ambrosino<sup>4</sup> · Alessandro Squizzato<sup>1</sup> · Walter Ageno<sup>1</sup>

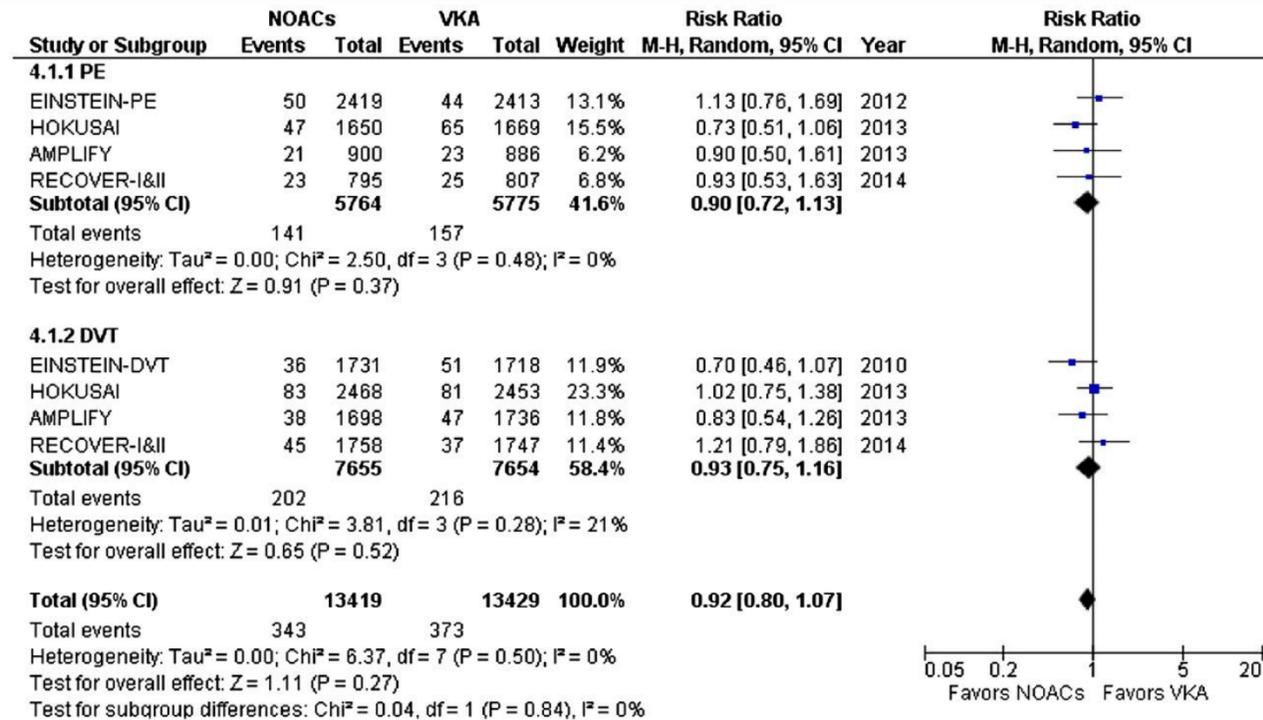


Fig. 1 Forest plot of the primary efficacy outcome (recurrent VTE or death related to VTE) in patients receiving non-vitamin K oral anticoagulants (NOACs) or vitamin K antagonists (VKA)

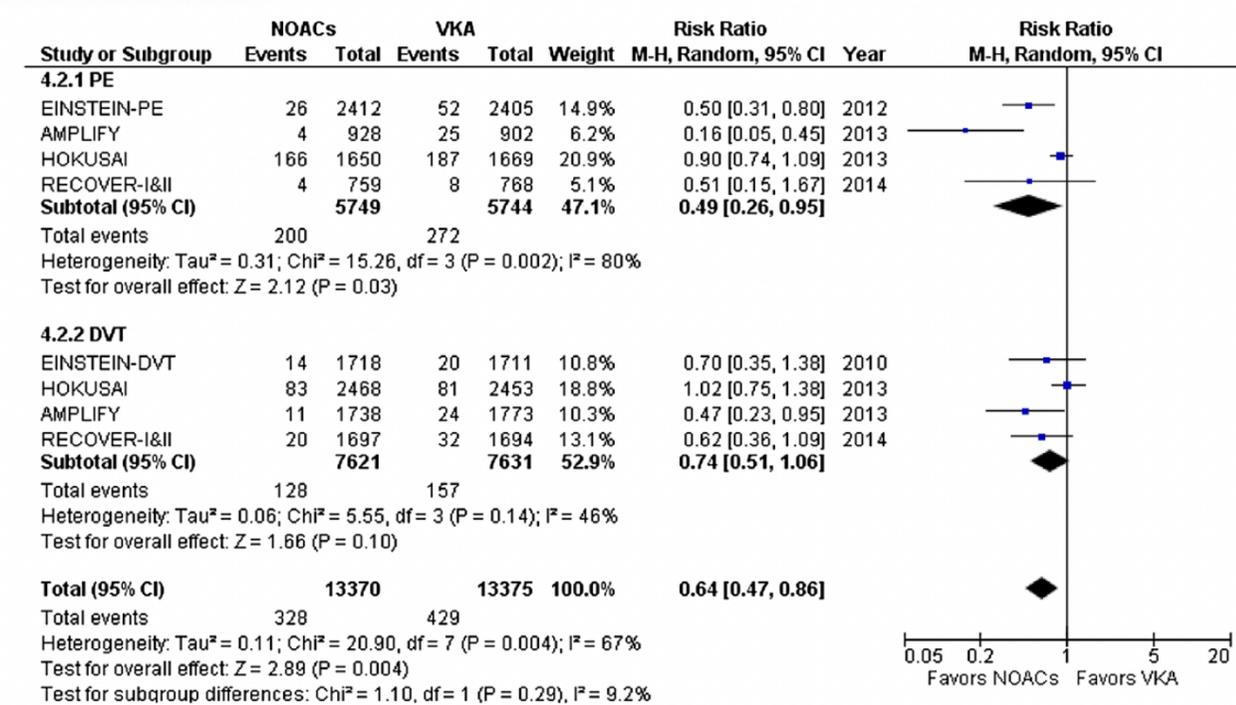


Fig. 2 Forest plot of the primary safety outcome (composite of major or clinically relevant non-major bleeding) in patients receiving non-vitamin K oral anticoagulants (NOACs) or vitamin K antagonists

(VKA). HOKUSAI included major and non-major clinically relevant bleedings as primary safety outcome. EINSTEIN-DVT also included 23 PE (12 in the NOAC group and 11 in the VKA group)

- **6 randomizovaných studií, celkem 27 023 pacientů s VTE, analyzování zvlášť PE vs. DVT**
- U pacientů s PE při srovnání DOAC vs. VKA:
  - Účinnost (rekurentní VTE nebo VTE-related úmrtí): RR 0,90 (95% CI 0,72–1,13)
  - Velké krvácení: RR 0,49 (95% CI 0,26–0,95)
- Účinnost i bezpečnost DOAC vs. VKA je u PE obdobná jako u DVT, bez signifikantní heterogenity mezi skupinami

Intern Emerg Med 2015 Jun;10(4):507-14.

# DOAC vs. warfarin – real-world meta-analýza (Alshahrani 2024)

- 25 observačních studií VTE (DVT/PE)
- DOAC vs. warfarin – běžná klinická praxe (USA, Evropa aj.)
- Rekurentní VTE: HR 0,76 (0,69–0,85)
- Velké krvácení: HR 0,77 (0,72–0,83)
- CRNMB krvácení: HR 0,82 (0,77–0,88)
- GIT krvácení: HR 0,75 (0,68–0,83)
- **Celková mortalita: HR 0,96 (0,83–1,10) – NS**
- DOAC u VTE ≈ lepší poměr účinnost/bezpečnost

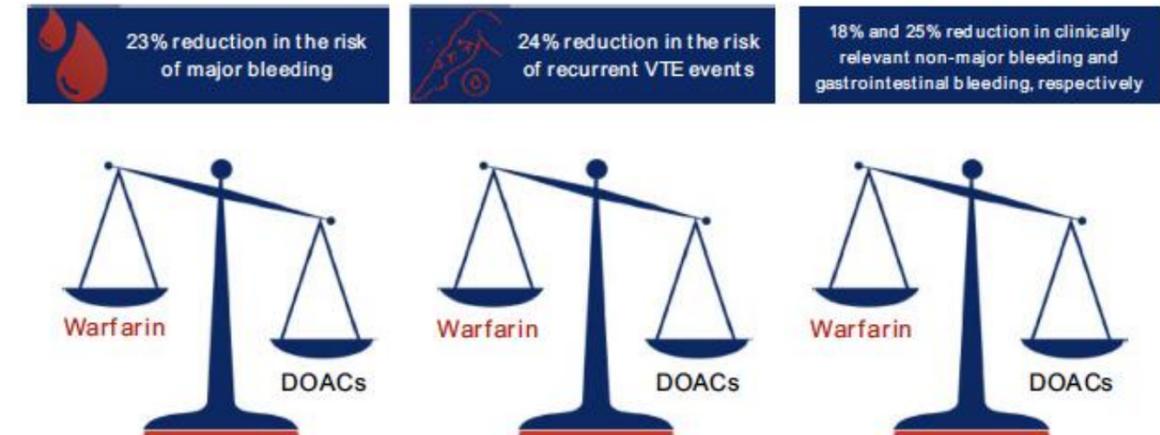
American Journal of Cardiovascular Drugs (2024) 24:823–839  
<https://doi.org/10.1007/s40256-024-00677-x>

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE



## Safety and Effectiveness of Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients with Venous Thromboembolism using Real-World Data: A Systematic Review and Meta-Analysis

Walaa A. Alshahrani<sup>1</sup> · Razan S. Alshahrani<sup>2</sup> · Munirah A. Alkathiri<sup>2</sup> · Saeed M. Alay<sup>1</sup> · Abdulrahman M. Alabkka<sup>3</sup> · Saleh A. Alaraj<sup>3</sup> · Majed S. Al Yami<sup>1,4,5</sup> · Waad A. Altayyar<sup>6</sup> · Osamah M. Alfayez<sup>7</sup> · Manar S. Basoodan<sup>3</sup> · Abdulaali R. Almutairi<sup>6</sup> · Omar A. Almohammed<sup>3,8</sup>



**Conclusion:** This meta-analysis found that DOACs are associated with a significant reduction in VTE recurrence in addition to the known favorable safety profile when compared to warfarin.

# DOAC – kdy nepoužívat?

- **Těhotenství a kojení** → dlouhodobě **LMWH** (DOAC kontraindikovány)
- **Těžké renální selhání**
  - CrCl <15–30 mL/min (dle molekuly) nebo **dialýza** → preferovat **VKA nebo LMWH**
  - Omezená data pro apixaban a rivaroxaban u HD
- **Těžká jaterní cirhóza (Child–Pugh C)**, aktivní jaterní onemocnění s koagulopatií → **VKA/LMWH**,
- **Aktivní nádor s vysokým rizikem GIT/GU krvácení** (gastrointestinální, uroteliální, gynekologické tumory s postižením sliznice,, mozkové nádory) → **LMWH před DOAC**
  - u ostatních nádorů preference **DOAC (apixaban/edoxaban/rivaroxaban) před LMWH** (RCT HOKUSAI VTE Cancer, SELECT-D, ADAM VTE, CARAVAGGIO)
- **Výrazné lékové interakce** se silnými inhibitory/induktory P-gp/CYP3A4, kdy nelze dávku DOAC bezpečně upravit (některá chemoterapie, antiepileptika, azolová antimykotika...) → **LMWH nebo VKA**
- **Antifosfolipidový syndrom (APS)**

Miceli G et al. J. Clin. Med. 2025, 14, 2914

# DOAC – specifické situace

- **Antifosfolipidový syndrom (APS)**
  - RCT (TRAPS, Ordi-Ros) a meta-analýza: u **triple-positive APS** a u **arteriálních trombóz** má rivaroxaban **vyšší riziko arteriálních příhod (zejména CMP)** než VKA
  - Většina guidelines (ESC, ISTH, ASH, BSH) **nedoporučuje DOAC u APS**, zvláště u triple-positive/arteriální formy
  - EULAR připouští možné použití DOAC u **venózního APS bez triple-pozitivity**, pokud je VKA netolerován nebo špatně kontrolovatelný
- **Obezita**
  - Obezita významně zvyšuje riziko VTE; zároveň mění PK (větší Vd, clearance)
  - Nové doporučení ISTH: **standardní dávky DOAC (hlavně apixaban, rivaroxaban) jsou akceptovatelné i při BMI >40 kg/m<sup>2</sup> nebo >120 kg**, není nutná rutinní úprava dávky.
  - u **BMI >50 kg/m<sup>2</sup> nebo >150 kg** zvážit **TDM** nebo přechod na VKA
  - Apixaban/rivaroxaban mají nejstabilnější PK - preference

# Délka antikoagulace

- **Všichni pacienti s PE: min. 3 měsíce antikoagulace**
- **PE provokovaná jasným reverzibilním faktorem:**
  - Velká operace, trauma, imobilizace >3 dny, hormonální léčba apod.
  - Obvykle **3 měsíce**, poté ukončit (při nízkém riziku rekurence)
- **Neprovokovaná PE nebo perzistující rizikové faktory:**
  - Trombofilie, obezita, mužské pohlaví, chronická imobilita, HF, CHOPN apod.
  - Doporučeno **prodloužit** léčbu, často až **neomezeně**, pokud krvácivé riziko není vysoké
- **PE u aktivního karcinomu, CTEPH, rekurentní VTE:**
  - Prakticky vždy indikace k **dlouhodobé / doživotní antikoagulaci**
- **Individuální stratifikace rizika, preference pacienta**

Odhadované riziko následné rekurence <sup>a</sup>	Kategorie rizikového faktoru první PE <sup>b</sup>	Příklady <sup>b</sup>
Nízké (< 3 % za rok)	Velký přechodný nebo reverzibilní faktor spojený s > 10násobným zvýšením rizika pro první příhodu VTE (ve srovnání s pacienty bez rizikového faktoru)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Operace s délkou celkové anestezie &gt; 30 min</li> <li>• Hospitalizace s upoutáním na lůžko v nemocnici v délce ≥ 3 dny pro akutní onemocnění nebo akutní exacerbaci chronického onemocnění</li> <li>• Trauma se zlomeninami</li> </ul>
Střední (3–8 % za rok)	Přechodný nebo reverzibilní faktor spojený s ≤ 10násobným zvýšením rizika pro první příhodu VTE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malý chirurgický výkon s celkovou anestezí &lt; 30 min</li> <li>• Hospitalizace pro akutní onemocnění v délce &lt; 3 dny</li> <li>• Podání estrogenů v léčbě/jako antikoncepce</li> <li>• Těhotenství nebo šestinedělí</li> <li>• Upoutání na lůžko mimo nemocnici v délce ≥ 3 dny pro akutní onemocnění</li> <li>• Poranění dolní končetiny bez zlomeniny s imobilizací ≥ 3 dny</li> <li>• Dlouhý let</li> </ul>
	Nemaligní perzistující rizikový faktor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nespecifický střevní zánět</li> <li>• Aktivní autoimunitní onemocnění</li> </ul>
	Neidentifikovatelný rizikový faktor	
Vysoké (> 8 % za rok)		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktivní nádor</li> <li>• Jedna nebo více příhod VTE bez přítomnosti velkého přechodného nebo reverzibilního faktoru</li> <li>• Antifosfolipidový syndrom</li> </ul>

Doporučení	Třída <sup>a</sup>	Úroveň <sup>b</sup>
U všech pacientů s PE je doporučena antikoagulace ≥ 3 měsíce.	I	A
<b>Pacienti, u kterých je doporučeno ukončit antikoagulaci po 3 měsících</b>		
U pacientů po první PE/VTE, která vznikla za přítomnosti velkého přechodného/reverzibilního rizikového faktoru, je doporučeno antikoagulaci po 3 měsících ukončit.	I	B
<b>Pacienti, u kterých je doporučeno prodloužení antikoagulace na dobu delší než 3 měsíce</b>		
Dlouhodobá antikoagulace je doporučena při rekurentní VTE (tj. alespoň při jedné předchozí epizodě PE nebo HŽT), která nebyla vyvolána velkým přechodným nebo reverzibilním rizikovým faktorem.	I	B
Dlouhodobá antikoagulace VKA je doporučena u pacientů s antifosfolipidovým syndromem.	I	B
<b>Pacienti, u kterých by mělo být zváženo prodloužení antikoagulace na dobu delší než 3 měsíce<sup>c,d</sup></b>		
Antikoagulace prodloužená na dobu neurčitou by měla být zvážena u pacientů s první epizodou PE při absenci rizikového faktoru.	Ila	A
Antikoagulace prodloužená na dobu neurčitou by měla být zvážena u pacientů s první epizodou PE s perzistujícím rizikovým faktorem jiným než antifosfolipidovým syndromem.	Ila	C
Antikoagulace prodloužená na dobu neurčitou by měla být zvážena u pacientů s první epizodou PE za přítomnosti malého přechodného nebo reverzibilního rizikového faktoru.	Ila	C
<b>Dávkování NOAC při prodloužené antikoagulaci<sup>e</sup></b>		
Pokud je rozhodnuto o prodloužené antikoagulaci u pacienta po PE bez nádorového onemocnění, měla by po šestiměsíční terapeutické antikoagulaci být zvážena redukováná dávka apixabanu (2,5 mg 2x denně) nebo rivaroxabanu (10 mg 1x denně).	Ila	A
<b>Prodloužená léčba alternativními antitrombotiky</b>		
U pacientů, kteří odmítají nebo netolerují jakoukoliv formu antikoagulace, může být zvážena kyselina acetylsalicylová nebo sulodexid k prodloužené profylaxi VTE.	Ilb	B

Rokyta R et al. Cor Vasa 2020; 62:154–182

# Prolongovaná antitrombotická léčba

- **DOAC**

- **AMPLIFY-EXT (apixaban 2,5 mg 2× vs. 5 mg 2× vs. placebo):**

- Obě dávky apixabanu významně ↓ rekurentní VTE vs. Placebo
    - Bez významného ↑ velkého krvácení oproti placebo

- **EINSTEIN-CHOICE (rivaroxaban 10 mg vs. 20 mg vs. ASA 100 mg):**

- Obě dávky rivaroxabanu výrazně ↓ rekurentní VTE oproti ASA
    - Velké krvácení bylo podobné ve všech větvích

- U pacientů s **neprovokovanou PE** a nízkým krvácivým rizikem preferovat **snížené dávky DOAC dlouhodobě**

- U vysokého rizika rekurence (opakované VTE, těžká trombofilie) lze zvažovat **plnou dávku** dlouhodobě

- **ASA**

- **WARFASA a ASPIRE:**

- ASA 100 mg po ukončení antikoagulace u neprovokované VTE
    - ~30% relativní snížení rekurence, bez velkého ↑ velkého krvácení

- **Srovnání s DOAC:** EINSTEIN-CHOICE: rivaroxaban (10/20 mg) byl výrazně účinnější než ASA v prevenci rekurence, bez zásadního ↑ velkého krvácení

- ASA jako „**second-best**“ varianta, pokud nelze dlouhodobě podávat antikoagulaci

# Systemová trombolýza

- Terapie vysoce rizikové formy plicní embolie
- Rychlejší snížení **plicní obstrukce, pokles PAP a PVR, regrese dilatace PK** vs. samotný UFH
- Největší přínos při podání **do 48 h od začátku symptomů**, efekt možný i při **symptomech 6–14 dní**
- **Selhání trombolýzy** (trvající instabilita + přetrvávající dysfunkce PK po 36 h) cca **8 %** high-risk PE
- Rizika krvácení: **~10 % závažných krvácení** a **~1,7 % intracerebrálního krvácení**

# Systemová trombolýza – režim podání

Tabulka 10 – Trombolytika, režimy podání a kontraindikace

Molekula	Režim podání	Kontraindikace trombolýzy
rtPA	100 mg během 2 h 0,6 mg/kg během 15 min (maximální dávka 50 mg) <sup>a</sup>	<b>Absolutní</b> Anamnéza cévní mozkové příhody hemoragické nebo neznámé etiologie
Streptokináza	250 000 IU iniciálně během 30 min, následně 100 000 IU/h během 12–24 h Zkrácený režim: 1,5 mil. IU během 2 h	Ischemická cévní mozková příhoda v předchozích šesti měsících Novotvar centrálního nervového systému Těžké trauma, operace nebo poranění hlavy v předchozích třech týdnech
Urokináza	4 400 IU/kg iniciálně během 10 min, následně 4 400 IU/kg/h během 12–24 h Zkrácený režim: 3 mil. IU během 2 h	Hemoragická diatéza Aktivní krvácení <b>Relativní</b> Tranzitorní ischemická ataka v předchozích šesti měsících Perorální antikoagulační léčba Těhotenství nebo první týden po porodu Nestlačitelná místa vpichu Traumatická resuscitace Refrakterní hypertenze (systolický TK > 180 mm Hg) Pokročilé jaterní onemocnění Infekční endokarditida Aktivní peptický vřed

Rokyta R et al. Cor Vasa 2020; 62:154–182

# Systemová trombolýza u high-risk PE

## *Streptokinase and Heparin versus Heparin Alone in Massive Pulmonary Embolism: A Randomized Controlled Trial*

Carlos Jerjes-Sanchez,<sup>1</sup> Alicia Ramírez-Rivera,<sup>2</sup> María de Lourdes García,<sup>1</sup> Roberto Arriaga-Nava,<sup>1</sup> Salvador Valencia,<sup>1</sup> Alfonso Rosado-Buzzo,<sup>1</sup> Juan A. Pierzo,<sup>4</sup> and Emma Rosas<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Emergency Care Department, <sup>2</sup>Respiratory Department, <sup>3</sup>Echocardiography Department, and <sup>4</sup>Nuclear Medicine Department, Hospital de Cardiología, National Medical Center, Mexico City, Mexico

Study	Treatment regimens	No. of patients	Mortality, n (%)	Recurrence n (%)	Major haemorrhage,* n (%)	Comments
<b>Jerjes-Sanchez et al.</b>	<b>STREPROKINÁZA vs. HEPARIN</b>	<b>4</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0</b>	<b>2 (4,3%)</b>	
		<b>4</b>	<b>4 (100%)</b>	<b>NA</b>	<b>0</b>	

**Table 2.** Characteristics of the deaths in the heparin group<sup>a</sup>

Age/Sex	Onset PE	Last PE before arrival to ER	Onset CS after arrival to ER	Time of death
60/M	7	2	1	24
46/F	48	3	2	72
35/F	48	2	3	20
45/M	36	4	1	32

<sup>a</sup>Data are given in hours.

CS = cardiogenic shock; ER = emergency room; M = male; F = female; PE = pulmonary embolism.

# Systemová trombolýza - metanalýza

- >2000 pacientů
- ↓ celková mortalita (NNT ≈ 59)
- ↑ velké krvácení (NNH ≈ 18)
- ↑ intrakraniální krvácení (NNH ≈ 78)
- pro obavy z krvácení a kontraindikace je trombolýza často nepodána i když je indikována

## Thrombolysis for Pulmonary Embolism and Risk of All-Cause Mortality, Major Bleeding, and Intracranial Hemorrhage A Meta-analysis

Saurav Chatterjee, MD<sup>1</sup>; Anasua Chakraborty, MD<sup>2</sup>; Ido Weinberg, MD<sup>3</sup>; *et al*

Table 2. Absolute Risk Metrics of Outcomes of Major Interest

Outcome of Interest (No. of Studies Reporting)	No. of Events/No. of Patients, Absolute Event Rate (%)		No. Needed to Treat or Harm	P Value
	Thrombolytic Group	Anticoagulant Group		
All-cause mortality (16)	23/1061 (2.17)	41/1054 (3.89)	NNT = 59	.01
Major bleeding (16) <sup>a</sup>	98/1061 (9.24)	36/1054 (3.42)	NNH = 18	<.001
ICH (15)	15/1024 (1.46)	2/1019 (0.19)	NNH = 78	.002
Recurrent PE (15)	12/1024 (1.17)	31/1019 (3.04)	NNT = 54	.003
Age >65 y				
All-cause mortality (5)	14/673 (2.08)	24/658 (3.65)	NNT = 64	.07
Major bleeding (5) <sup>a</sup>	87/673 (12.93)	27/658 (4.10)	NNH = 11	<.001
Age ≤65 y				
All-cause mortality (11)	9/388 (2.32)	17/396 (4.29)	NNT = 51	.09
Major bleeding (11) <sup>a</sup>	11/388 (2.84)	9/396 (2.27)	NNH = 176	.89
Intermediate-risk PE				
All-cause mortality (8)	12/866 (1.39)	26/889 (2.92)	NNT = 65	.03
Major bleeding (8) <sup>a</sup>	67/866 (7.74)	20/889 (2.25)	NNH = 18	<.001

Abbreviations: ICH, intracranial hemorrhage; NNH, number needed to harm; NNT, number needed to treat; PE, pulmonary embolism.

<sup>a</sup> Per individual trial criteria with ICH also included for any trials that did not prespecify this.

JAMA. 2014 Jun 18;311(23):2414-21.

# Trombolýza u středně rizikové plicní embolie

- **PEITHO trial** (Normotenzní pacienti s **dysfunkcí PK + ↑ troponin**)
  - Trombolýza (tenektepláza) → **výrazně méně hemodynamických dekompenzací/kolapsů**
  - současně **výrazně více závažných extracerebrálních i intracerebrálních krvácení**
  - 30denní mortalita nízká v obou skupinách
- **Středně riziková PE (bez hypotenze)**
  - Trombolýza ↓ kombinovaný endpoint **úmrtí + hemodynamická dekompenzace,**
  - ale ↑ **velké krvácení a ICH**
  - → Systémová trombolýza je **rezervována pro pacienty, kteří se zhoršují navzdory antikoagulaci,** nikoli rutinně pro všechny
- **Nízkodávkovaná altepláza (50 mg nebo 0,6 mg/kg)**
  - Meta-analýza 3 studií (261 pacientů):
  - ↓ velké krvácení vs. standardní dávka (OR 0,33; 95% CI 0,12–0,91)
  - podobná mortalita
  - vs. samotný heparin: zlepšení **pulmonální perfuze a ↓ plicního tlaku**
  - zatím **nedostatek důkazů** pro rutinní doporučení low-dose režimu

# Očekávané klinické hodnocení

TABLE 1 Select ongoing randomised controlled trials in pulmonary embolism (PE)

Study name	Comparison	Inclusion	Estimated number	Primary outcomes	Expected completion date	ClinicalTrials.gov identifier
HI-PEITHO [54]	Ultrasound-facilitated CDT +anticoagulation <i>versus</i> anticoagulation alone	Intermediate-high-risk+additional clinical criteria of risk for death or haemodynamic collapse	406	Composite: PE-related death, cardiorespiratory collapse, non-fatal PE recurrence within 7 days	August 2026	NCT04790370
PE-TRACT [53]	CBT (CDT or aspiration thrombectomy)+anticoagulation <i>versus</i> anticoagulation alone	Intermediate-risk with main or lobar PE and RV/LV ratio >1	500	Peak oxygen consumption at 3 months, NYHA class at 12 months, major bleeding at 7 days	January 2027	NCT05591118
PEERLESS II [51]	Aspiration thrombectomy with FlowTrier system <i>versus</i> anticoagulation alone	Intermediate-risk with main or lobar PE, RV dysfunction, additional clinical risk factors	1200	Composite endpoint as win ratio: clinical deterioration (within 30 days or until discharge), hospital readmission, bailout therapy, dyspnoea at 48 h	July 2026	NCT06055920
PEITHO-3 [46]	Alteplase (reduced dose 0.6 mg·kg <sup>-1</sup> maximum 50 mg) <i>versus</i> placebo	Intermediate-high-risk+either SBP ≤110, RR >20, history of heart failure	650	Death from any cause, haemodynamic decompensation, recurrent PE within 30 days	August 2027	NCT04430569
STORM-PE [52]	Aspiration thrombectomy (Indigo device)+anticoagulation <i>versus</i> anticoagulation alone	Intermediate-high-risk PE with main or proximal lobar location	100	Change in RV/LV ratio at 48 h	October 2026	NCT05684796

CBT: catheter-based therapies; CDT: catheter-directed thrombolysis; NYHA: New York Heart Association; RV: right ventricle; LV: left ventricle; SBP: systolic blood pressure; RR: respiratory rate.

# Systemová trombolýza – limity a očekávání

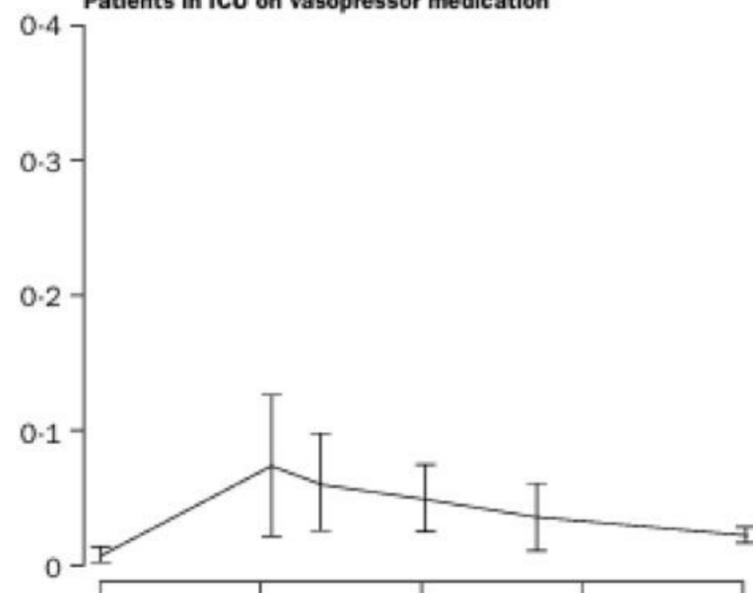
- **Limity systémové trombolýzy**
  - nástup účinku může být **příliš pomalý** → zvážit **VA-ECMO** jako upfront strategie u „katastrofické“ PE
  - **selhání trombolýzy** asi u 8 % high-risk PE → nutné zvažovat alternativní reperfuzi (katetr, chirurgie, ECMO)
  - trombus může obsahovat **chronické složky** → **částečná rezistence** vůči fibrinolýze
- **Nezodpovězené otázky a PEITHO-3**
  - **infuzní vs. bolusová strategie**
  - **altepláza vs. tenektepláza** (tenektepláza = vyšší fibrinová specificita, delší poločas)
  - **PEITHO-3**: ≈650 intermediárně-high-risk pacientů
    - 0,6 mg/kg (max. 50 mg) alteplázy vs. systémový heparin
  - Primární outcome: **30denní kompozit (smrt, hemodynamický kolaps, rekurentní PE) + krvácení**

# UFH vs. LMWH u kriticky nemocných

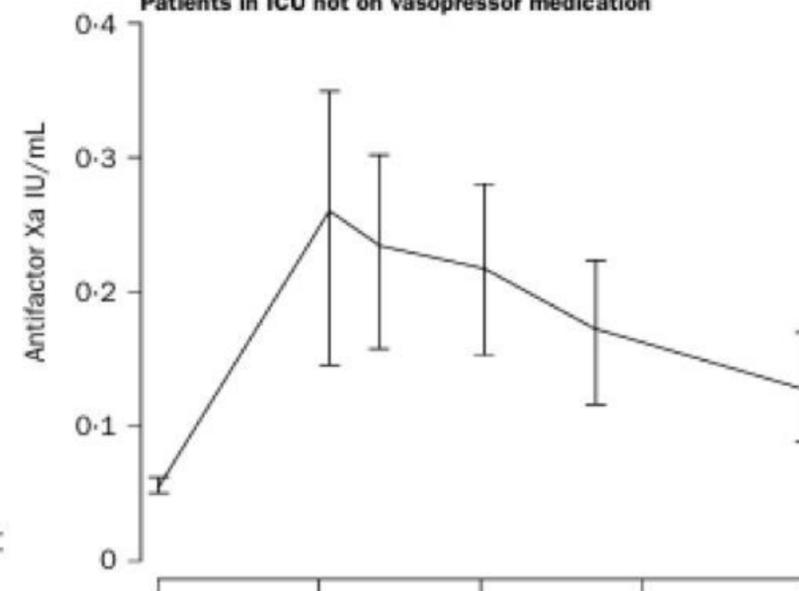
## Bioavailability of subcutaneous low-molecular-weight heparin to patients on vasopressors

[Janine Dörffler-Melly, MD<sup>a,c</sup>](#) · [Evert de Jonge, MD<sup>b</sup>](#) · [Anne-Cornelie de Pont, MD<sup>b</sup>](#) · [Joost Meijers, PhD<sup>a</sup>](#) · [Margreet B Vroom, MD<sup>b</sup>](#) · [Prof Harry R Büller, MD<sup>a</sup>](#) · et al. [Show more](#)

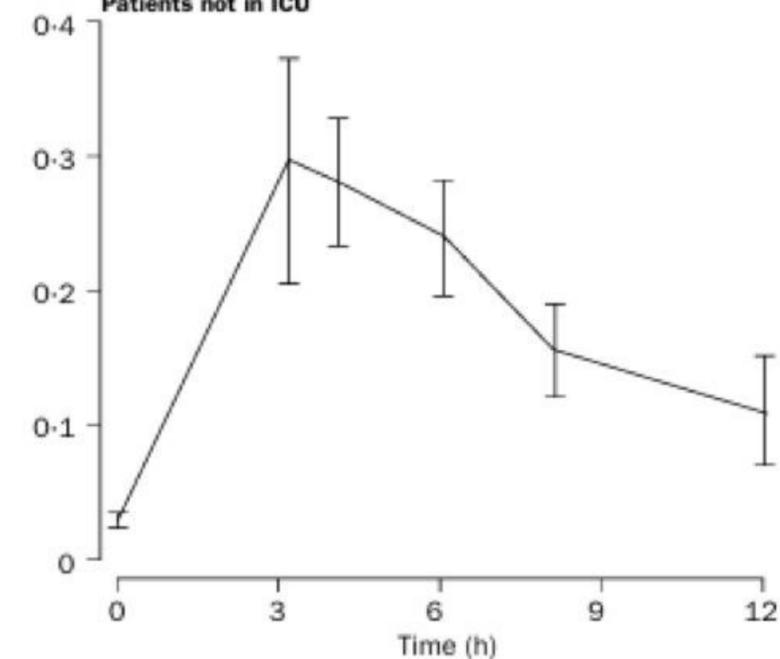
Patients in ICU on vasopressor medication



Patients in ICU not on vasopressor medication



Patients not in ICU



Concentrations of factor Xa activity after subcutaneous injection of low molecular weight heparin (2850 IU)

Lancet. 2002 Mar 9;359(9309):849-50.

# UFH vs. LMWH

- s.c. LMWH má u některých ICU pacientů **nepředvídatelné vstřebávání** (šok, vazopresory, špatná perfuze)
- i.v. UFH má **rychlý nástup i ústup**, lze *přesně* titrovat dle aPTT a **plně revertovat protaminem**
  
- **Preference i.v. UFH:**
  - pacient je **hemodynamicky nestabilní** (šok, vazopresory)
  - jde o **akutní PE v kritickém stavu** (plán CDT, chirurgie)
  - je vysoká pravděpodobnost **urgentních invazivních výkonů**
  - je přítomno **těžké nebo kolísající renální selhání**

# Katerové techniky (CBT – catheter-based therapy)

- **Katetrová trombolýza (CDT)**
  - Lokální infúze tPA (0.5–1 mg/h), 12–24 h
- **EKOS (USAT)** → nižší dávky a kratší čas (OPTALYSE PE: 4–12 mg/2–6 h)
  - Studie ULTIMA (95 pacientů): RV/LV ratio ↓ z 1.28 na 0.99 vs. bez změny v kontrole ( $p < 0.001$ ), bez většího krvácení
- **Mechanická trombektomie (CDMT)**
  - Přímé odsátí trombu bez trombolýzy – např. FlowTrievers, Penumbra Lightning Flash system
  - Výhody: okamžitá redukce tlaku v plicnici, vhodné při kontraindikaci fibrinolýzy
  - Studie PEERLESS (2024–25): CDMT vs. CDT – nižší klin. deteriorace, méně pobytů na JIP, bez zvýšení krvácení
  - Očekávané RCT vs. antikoagulace: PEERLESS II (1200 pac., NCT06055920), PE-TRACT, HI-PEITHO – výsledky 2026–27

# High-risk PE & Intermediate-high-risk PE

- **Volba strategie**

- **Vysoké riziko:** systémová trombolýza → CDMT při kontraindikaci / neúspěchu
- **Střední riziko s progresí:** CDT nebo CDMT na zv. rozhodnutí PERT
- **Nízké riziko:** antikoagulace a sledování

- Multidisciplinární rozhodnutí → **PERT (Class IIa, LoE C)** je doporučené v ESC a ESVM

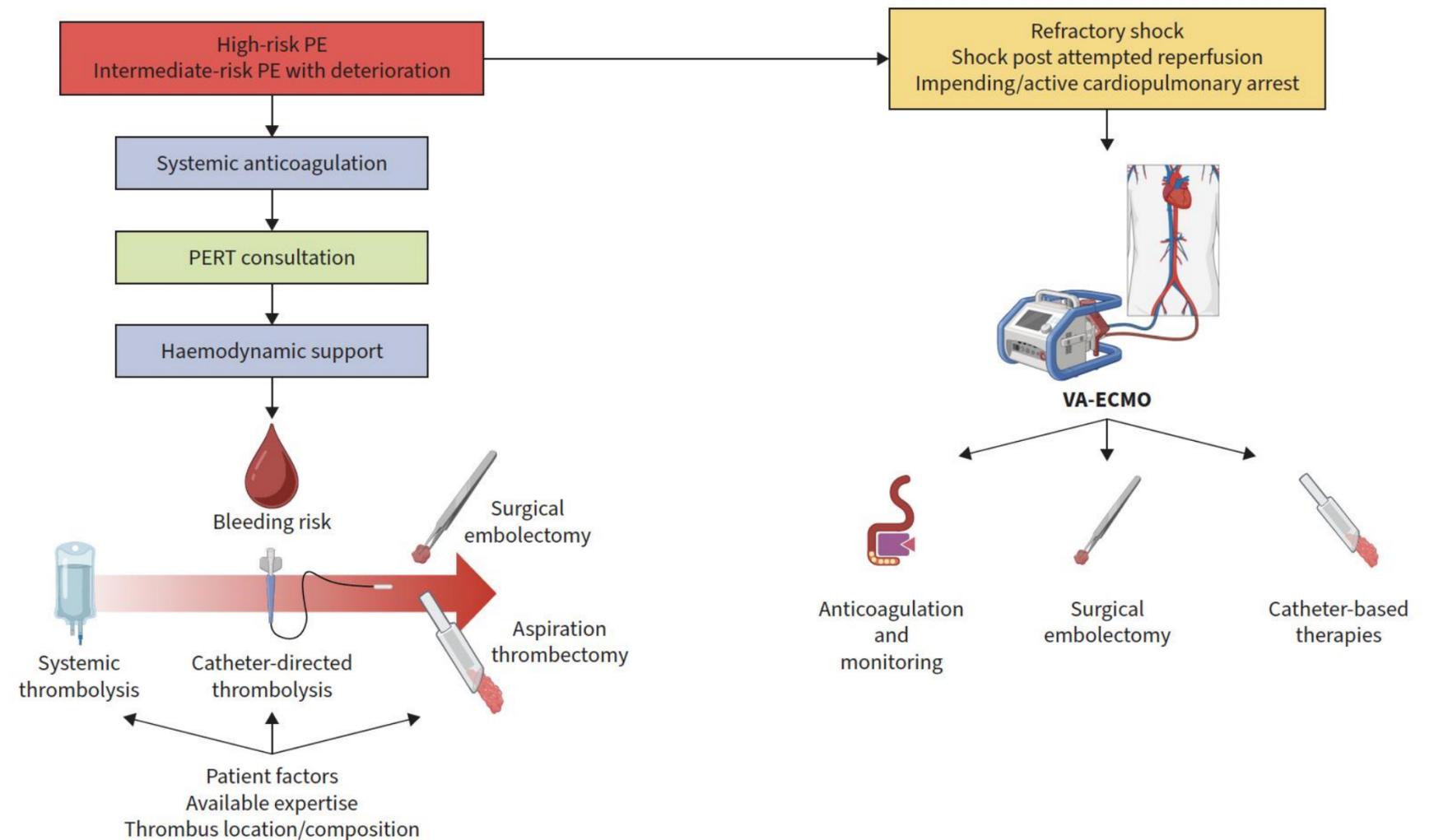


FIGURE 1 Proposed management of haemodynamically significant pulmonary embolism (PE). PERT: pulmonary embolism response team; VA-ECMO: venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. Created with BioRender.com.

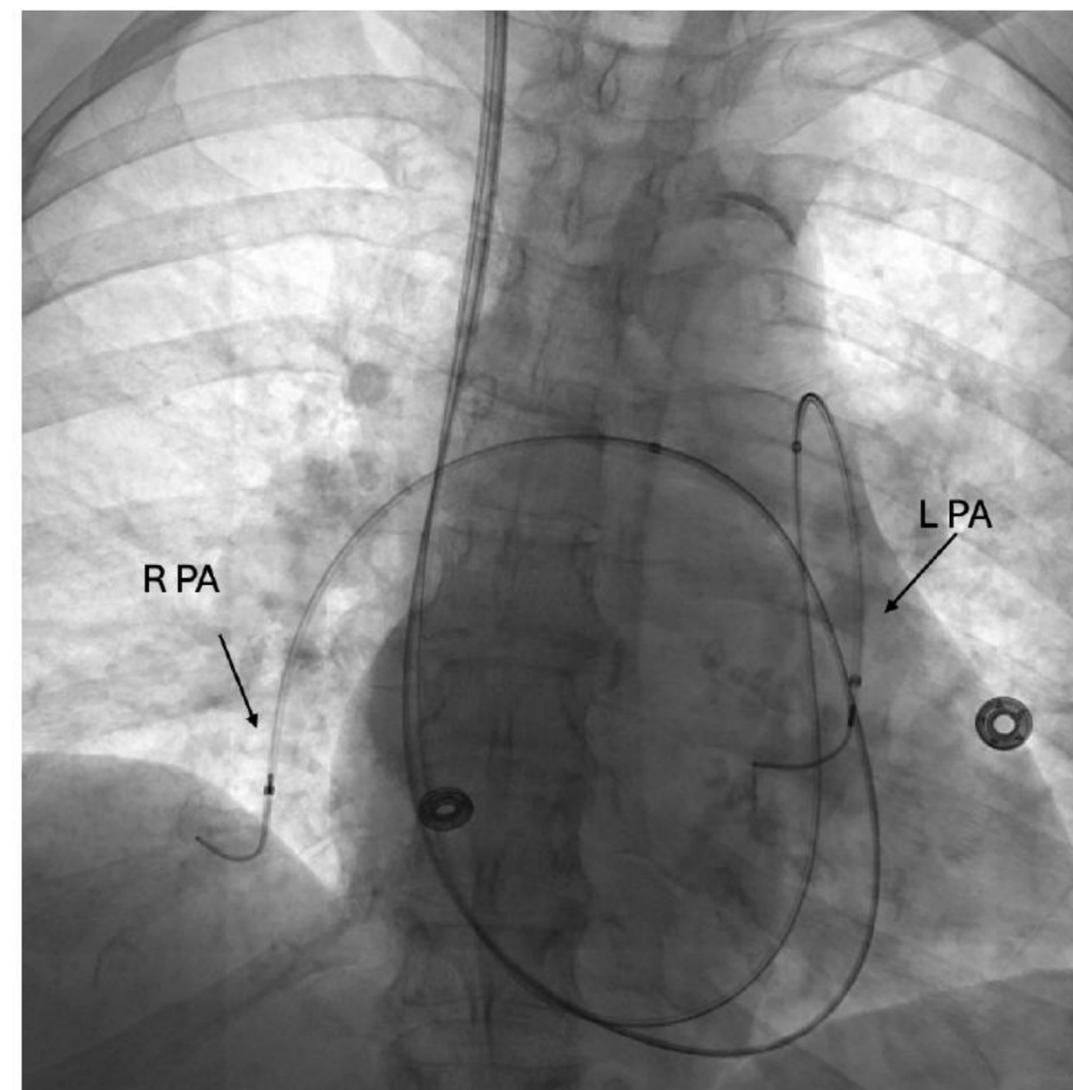
Yutiditski E et al. *Breathe* 2025; 21: 240100

# Catheter-directed thrombolysis

**Table 2. Dose regimens of tissue plasminogen activator tested in clinical trials of catheter-directed thrombolysis.**

Dose regimens of tPA	
<b>Dose regimen of tPA implemented in the OPTALYSE PE trial<sup>35</sup></b>	
Arm 1	4 mg per lung over 2 h
Arm 2	4 mg per lung over 4 h
Arm 3	6 mg per lung over 6 h
Arm 4	12 mg per lung over 6 h
<b>Dose regimen of tPA implemented in the SEATTLE II trial<sup>36</sup></b>	
Unilateral PE (1 catheter)	1 mg/h over 24 h
Bilateral PE (2 catheters)	1 mg/h per lung over 12 h
<b>Dose regimen of tPA implemented in the HI-PEITHO trial<sup>8</sup></b>	
Unilateral PE (1 catheter)	9 mg, 2 mg bolus followed by 1 mg/h infusion over 7 h
Bilateral PE (2 catheters)	18 mg, 2 mg bolus followed by 1 mg/h infusion over 7 h per lung

PE: pulmonary embolism; tPA: tissue plasminogen activator



**FIGURE 2** Catheter-directed thrombolysis. Uni-Fuse infusion catheters positioned in the right pulmonary artery (R PA) and left pulmonary artery (L PA).

# Závěr

- **Plicní embolie je dynamické onemocnění** – klíčová je časná identifikace rizikového fenotypu
- **Antikoagulace je základ léčby všech pacientů s PE** – u většiny hemodynamicky stabilních nemocných preferujeme **DOAC**, LMWH/VKA/UFH volíme ve specifických situacích
- **U high-risk PE je indikována systémová trombolýza**, při kontraindikaci nebo selhání zvažujeme **katetrální či chirurgickou reperfuzi a případně VA-ECMO**; u intermediate-high risk je trombolýza vyhrazena pro pacienty se zhoršováním navzdory antikoagulaci.
- **Podpurná léčba pravé komory je důležitou součástí farmakoterapie PE** – vyvarovat se agresivní volumexpanze, používat noradrenalin jako první volbu vazopresoru, zvažovat opatrnou diuretickou depleci u přetížené PK.
- **Délku antikoagulace individualizujeme podle rizika rekurence a krvácení.**
- **Role PERT a katetrálních technik roste** – umožňují personalizovat reperfuzní strategii.

# DĚKUJEME ZA POZORNOST

FAKULTNÍ NEMOCNICE OLOMOUC



FAKULTNÍ NEMOCNICE<sup>®</sup>  
OLOMOUC



Lékařská  
fakulta

Univerzita Palackého  
v Olomouci