

UNIVERZITETSKI KLINIČKI CENTAR

BANJA LUKA

KLINIKA ZA KARDIOLOGIJU

Teodora Radulović

PLUĆNA EMBOLIJA

Seminarski rad

Januar, 2020.

UNIVERZITETSKI KLINIČKI CENTAR

BANJA LUKA

KLINIKA ZA KARDIOLOGIJU

PLUĆNA EMBOLIJA

Seminarski rad

Mentor: Prof. dr Tamara Kovačević - Preradović

Specijalizant: dr Teodora Radulović, specijalizant pulmologije

Januar, 2020.

Sadržaj

1. Uvod

- 1.1. Epidemiologija
- 1.2. Predisponirajući faktori
- 1.3. Patofiziologija
- 1.4. Klinička klasifikacija i inicijalna stratifikacija rizika

2. Dijagnoza

- 2.1. Klinički znaci
- 2.2. Procjena kliničke vjerovatnoće
- 2.3. Dijagnostički algoritmi

3. Prognoza

- 3.1. Klinički parametri
- 3.2. Prikaz desne komore pomoću ehokardiografije ili CT angiografije
- 3.3. Laboratorijski testovi, biomarkeri i kombinovani modaliteti
- 3.4. Procjena prognoze

4. Liječenje u akutnoj fazi

- 4.1. Antikoagulantna terapija
- 4.2. Trombolitička terapija
- 4.3. Hirurška embolektomija
- 4.4. Perkutana kateter embolektomija
- 4.5. Venski filteri
- 4.6. Terapijski algoritam

5. Trajanje antikoagulantnog liječenja

6. Hronična tromboembolijska plućna hipertenzija

- 6.1. Dijagnoza
- 6.2. Liječenje

7. Posebni dijagnostičko – terapijski izazovi

- 7.1. Trudnoća
- 7.2. Plućna embolija i maligna bolest
- 7.3. Ne-trombotski plućni embolizam

8. Literatura

1. Uvod

Epidemiologija. Venski tromboembolizam (VTE) obuhvata duboku vensku trombozu (DVT) i plućnu emboliju (PE). VTE predstavlja treće najčešće oboljenje kardiovaskularnog sistema, nakon infarkta miokarda i moždanog udara, sa godišnjom incidencijom od 100-200 slučajeva/ 100000 stanovnika. Akutna PE predstavlja najozbiljniju kliničku prezentaciju VTE, i glavni uzrok mortaliteta, morbiditeta i hospitalizacija uslijed VTE. Učestalost VTE gotovo je osam puta veća kod osoba starijih od 80 godina u odnosu na petu deceniju života. Takođe, procjenjuje se da je godišnje u 6 zemalja EU (populacija od 454.4 miliona stanovnika u 2014. godini) preko 317 000 smrti povezanih sa VTE. Od svih slučajeva, 34% predstavlja iznenadna fatalna PE, 59% čine smrtni ishodi uslijed nedijagnostikovane PE tokom života, a samo 7% pacijenata su imali ispravno postavljenu dijagnozu PE prije smrti.

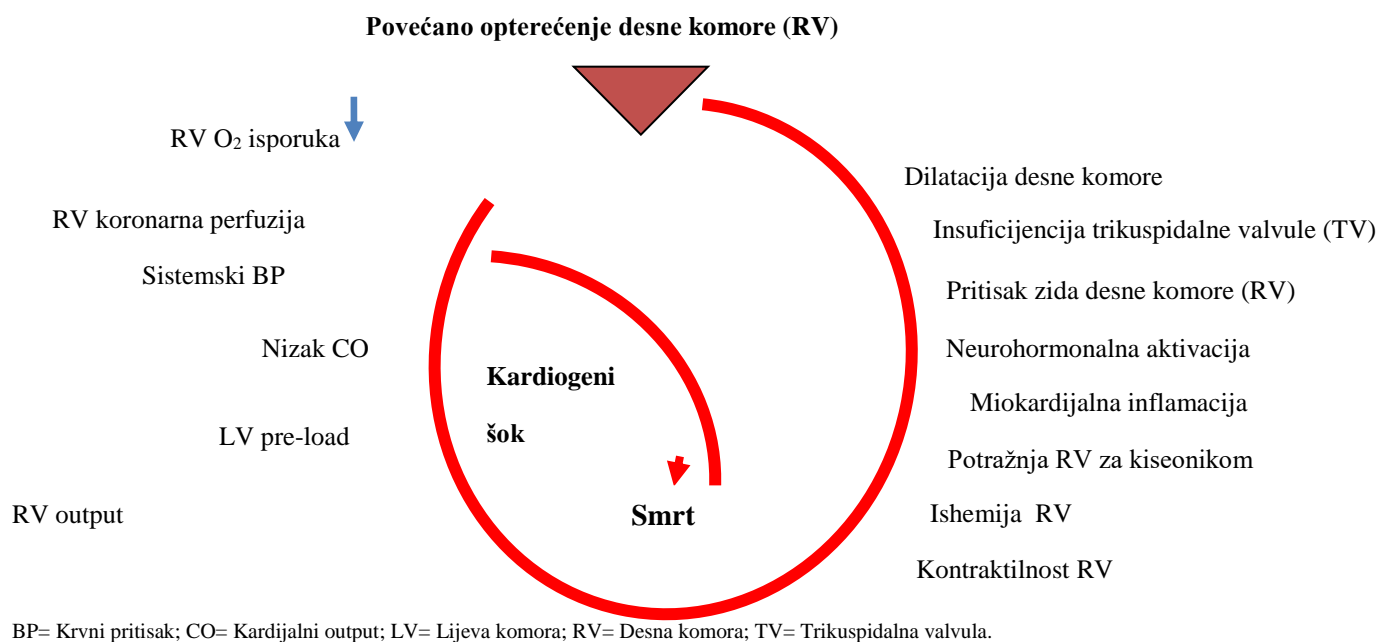
Predisponirajući faktori. VTE je posljedica interakcije između faktora rizika “vezanih za pacijenta”, koji su uglavnom stalno prisutni, i povremeno prisutnih faktora rizika “vezanih za okolnosti“. Za VTE se smatra da je “isprovocirana” prisustvom povremenih/ reverzibilnih faktora rizika (npr. operacija, trauma, imobilizacija, trudnoća, terapija oralnim kontraceptivima ili hormonskom supstitucionom terapijom) unutar zadnjih 6 sedmica do 3 mjeseca prije postavljanja dijagnoze, ili “neprovocirana” ukoliko su ovi faktori odsutni. PE se takođe može desiti i uz odsustvo bilo kojeg poznatog faktora rizika (idiopatska), čak i do 20% slučajeva. Prisustvo perzistirajućih, za razliku od prisustva povremenih faktora rizika, može uticati na odluku o dužini trajanja antikoagulantne terapije nakon prve epizode PE.

- 1. Jaki predisponirajući faktori rizika (omjer izgleda >10):** Fraktura donjeg ekstremiteta, Hospitalizacija uslijed srčane insuficijencije ili atrijske fibrilacije/flatera (unazad prethodna 3 mjeseca), Ugradnja endoproteze kuka ili koljena, teška trauma, Infarkt miokarda (unazad 3 mjeseca), Prethodni venski tromboembolijski incidenti, Povreda kičmene moždine
- 2. Umjereni faktori rizika (omjer izgleda 2-9):** Atroskopska operacija koljena, Autoimune bolesti, Transfuzije krvi, Centralni venski kateter, Hemioterapija, Kongestivna srčana ili respiratorna insuficijencija, Faktori stimulacije eritropoeze, Hormonska supstitucionna terapija (u zavisnosti od formulacije), In vitro vertilizacija, Infekcija (naročito pneumonija, infekcija urinarnog trakta i HIV), Inflamatorne bolesti crijeva, Maligna bolest (posebno metastatska bolest), Terapija oralnim

kontraktivima, Paralitički moždani udar, postpartalni period, Superfijalna venska tromboza, trombofilija.

3. **Slabi faktori rizika (omjer izgleda <2):** Imobilizacija tj. mirovanje u krevetu > 3 dana, Diabetes mellitus, Hipertenzija, Imobilizacija uslijed dugotrajnog sjedenja (produženo putovanje automobilom ili avionom), Starija životna dob, Laparoskopski operativni zahvat (npr. holecistektomija), Gojaznost, trudnoća, varikoziteti.

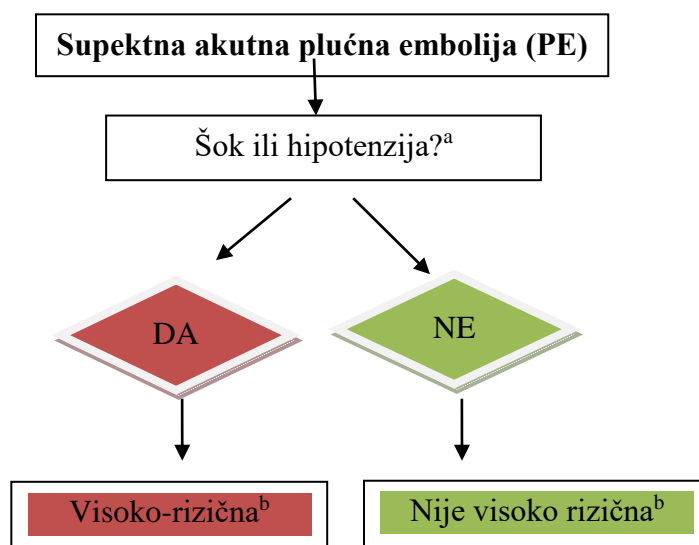
Patofiziologija. Ključni faktori koji doprinose hemodinamskom kolapsu u akutnoj PE



Kada krvni ugrušak dospije u plućni krvotok, automatski isključuje manji ili veći broj grana iz plućne cirkulacije, pri čemu dolazi do oslobađanja neurohumoralnih supstanci koje stimuliraju vazokonstrikciju: serotonin iz trombocita i histamina iz tkiva. Zbog smanjene perfuzije i isključenja dijela pluća iz respiracije nastaje hipoksemija koja potencira povećanje plućne vaskularne rezistencije (PVR). Povećana PVR uzrokuje volumno opterećenje desnog srca, što dovodi do dilatacije desnog srca i hipokinezije septuma, smanjenog punjenja lijevog srca sa smanjenim afterloadom, a time dovodi do smanjenja cardiac indexa (CI) i do ishemije miokarda. Ako je CI manji od 50% verifikuje se sistemska hipotenzija, a u težim stanjima dolazi do šoka, što su pokazatelji hemodinamske nestabilnosti i

nerijetko kolapsa bolesnika, što može biti fatalno. Hemodinamska nestabilnost javlja se u prvih 24- 48 sati nakon nastanka PE. Zbog oslabljene perfuzije miokarda dolazi do oštećenja miokarda i oslobađanja biomarkera kao što su troponin I i T, te H- FABP, a zbog istežanja miofibrila oslobađa se BNP i NTpro- BNP, što ukazuje na slabost miokarda. Respiratorni efekti su rezultat bola koji smanjuje respiracije i plućne volumene. Zbog isključenih zona iz plućne cirkualcije nastaju funkcionalno mrtvi prostori, gdje je smanjena sinteza surfaktanta u alveolama, te nastaju atelektaze. U isključenim dijelovima pluća iz cirkulacije nema razmjene gasova te se u krvi verificuje hipoksemija koju bolesnici pokušavaju kompenzovati hiperventilacijom, što dovodi do hipokapnije sa respiratornom alkalozom u gasnoj analizi. Nerijetko u aperfundovanim područjima zbog sekundarne infekcije nastaje infarct pneumonija sa propratnom upalom pleure. Kod više od 70% PE tromb u plućnu arteriju dospjeva iz vena donjih ekstremiteta, mada može nastati i u venama male karlice, kao i in situ u granama plućne arterije.

Klinička klasifikacija i inicijalna stratifikacija rizika. Klinička klasifikacija ozbiljnosti jedne epizode akutne PE je bazirana na osnovu procijenjenog rizika od ranog mortaliteta vezanog za PE, koji se definiše kao unutarbolnički ili 30-dnevni mortalitet. Ova stratifikacija, koja ima važan uticaj i na dijagnostičku, i na terapijsku strategiju, bazira se na pacijentovom kliničkom statusu, odnosno prema prisustvu šoka ili perzistentne arterijske hipotenzije, kao visokorizična PE (suspektna ili potvrđena) ili kao PE koja nije visoko-rizična, u slučaju njihovog odsustva.



PE- plućna embolija. ^aDefiniše se kao sistolni krvni pritisak manji od 90 mmHg, ili sistolni krvni pritisak koji pada za 40 mmHg za > 15 minuta, a koji nije uzrokovan novonastalom aritmijom, hipovolemijom ili sepsom. ^b Definiše se kao rizik od ranog (unutar-bolničkog ili 30-dnevnog) mortaliteta vezanog za PE.

2. Dijagnoza

„Potvrđena PE“ definiše se kao vjerovatnoća prisustva PE dovoljno visoka da ukazuje na potrebu za specifičnim PE tretmanom, a „isključena“ PE kao vjerovatnoća prisustva PE dovoljno niska da opravda uskraćivanje PE specifičnog tretmanuz prihvatljiv nizak rizik.

Klinički znaci. PE može ostati neprepoznata, jer su klinički znaci i simptomi nespecifični. Ukoliko klinička slika ukazuje na sumnju o PE, kod svakog pojedinačnog slučajabi trebalo potaknutidaljnje objektivno ispitivanje. Dijagnoza započinje uključivanjem PE u diferencijalnu dijagnozu brojnih bolesti sa sličnim simptomima: ishemija srca, popuštanje srca, egzacerbacija HOPBa, pneumotoraks, pneumonija, sepsa, akutni plućni sindrom (pacijenti sa drepanocitozom) i akutna uznemirenost sa hiperventilacijom. Obrada započinje pulsnom oksimetrijom, EKG–om i RTG–om pluća. Na RTG grudnog koša mogu biti prisutni direktni i indirektni znaci PE. Direktni znaci nastaju zbog: promjena na perifernom vaskularnom sudu PA koje se manifestuju kao izražena prosvjetljenost plućnih polja (bez perfuzije- Westermarkov znak), dok se promjene na centralnom vaskularnom sudu manifestuju kao voluminozan ili odsječen hilus, te proširenje DPA (Palla znak). Promjene na srcu i velikim krvnim sudovima na RTGse prikazuju kao uvećano desno srce i proširen gornji medijastinum zbog proširene gornje šuplje vene i ispunjen konus proširene PA. Promjene na RTG mogu biti i u vidu sjenki različitih oblika npr. Hamptonova grba (periferna klinasta sjenka nad dijafragmom). Indirektni znaci za postojanje PE su podignuta jedna/ obe hemidijafragme, pločaste atelektaze, kao i jednostrani/ obostrani pleuralni izliv. RTG grudnog koša je najčešće uredan, a sjenke obično nastaju 24-48h nakon začepjenja PA, zbog nastale inflamacije na aperfundovanom području pluća. Pulsna oksimetrija omogućava brzu procjene oksigenacije, a hipoksemija je jedan od znakova PE. Gasna analiza obično pokazuje na hipoksemiju kao posljedicu smanjene perfuzije, hipokapniju kao znak hiperventilacije i respiratornu alkalozu. Ako se nađe metabolička acidoza, kao posljedica ishemije tkiva pri masivnim embolijama, to je loš prognostički znak. EKG najčešće pokazuje sinusnu tahikardiju, depresiju ST segmenta ili negativan T talas u desnim prekordijalnim odvodima, koje nisu specifične za PE. Zubac S_1 i Q_3 , negativan T_3 talas, dubok S_6 zubac, P–pulmonale, kompletan ili nekompletan blok desne grane Hisovog snopa, P–pulmonale i skretanje ose srca udesno ($R > S$ u V_1), ukazuju na efekat naglog porasta pritiska u DK. Navedeni EKG znaci iako specifični (znaci akutnog plućnog srca) nisu dovoljno senzitivni jer se nalaze samo u oko 5% slučajeva.

Procjena kliničke vjerovatnoće. Usprkos ograničenoj osjetljivosti i specifičnosti pojedinih simptoma, znakova i zajedničkih testova, evaluacija svih njih zajedno pomoću kliničke procjene ili upotrebe

prediktivnih faktora nam omogućava da klasifikujemo pacijente sa sumnjom na PE u različite kategorije kliničke ili pre-test vjerovatnoće koja odgovara povećanjem prevalencije potvrđene PE. Kada je u pitanju post-test (npr. Nakon CT) vjerovatnoća PE ne zavisi samo od karakteristika dijagnostičkog testa, već i od pre-test vjerovatnoće, što je postalo ključni korak u svim dijagnostičkim algoritmima za PE.

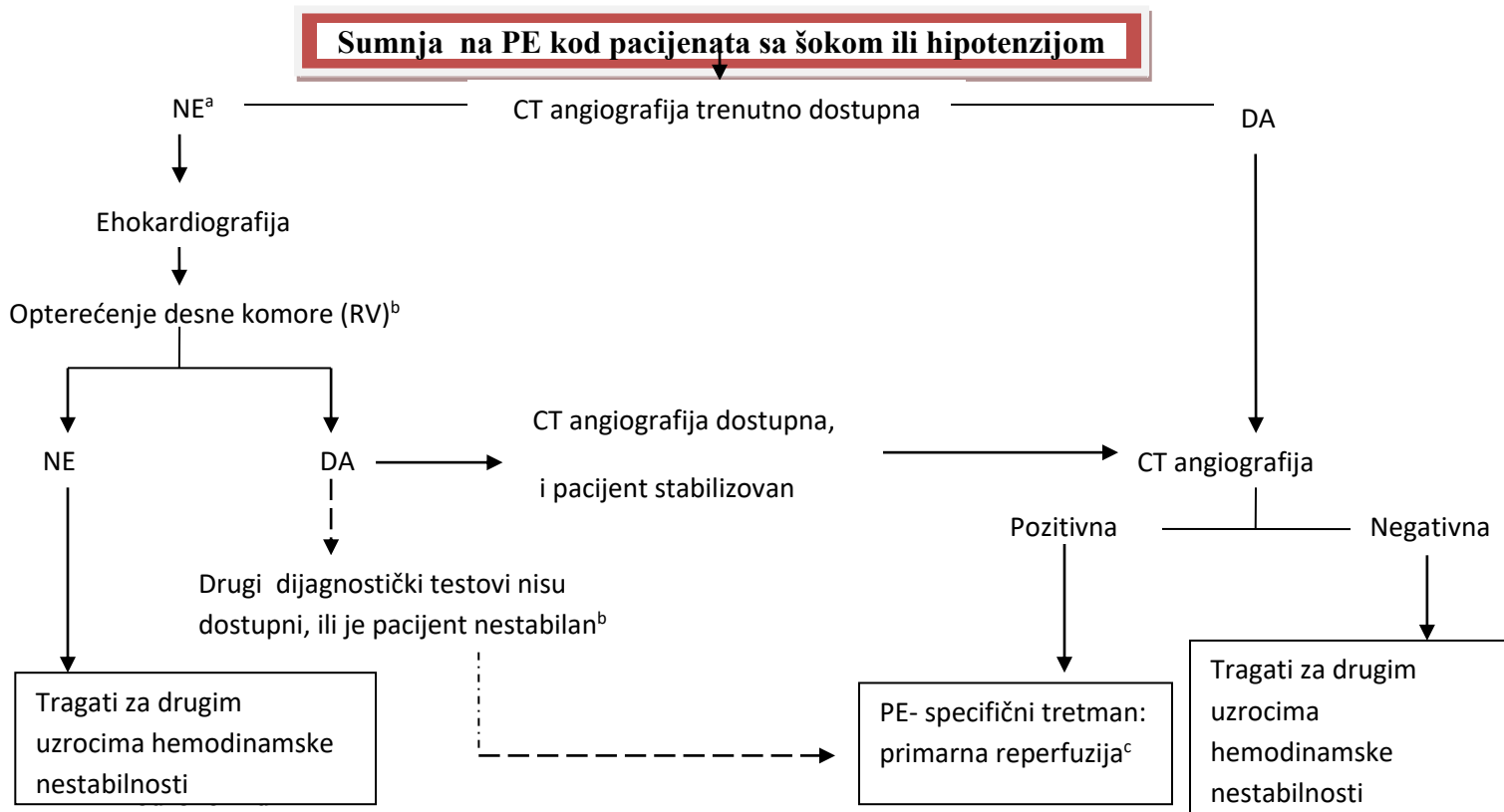
Klinički skorovi predviđanja PE		
	Poeni (skor kliničke odluke)	
Wells skor	Originalna verzija	Pojednostavljena verzija
Prethodna PE ili DVT	1.5	1
Srčana frekvencija $\geq 100/\text{min}$	1.5	1
Hirurški zahvat ili imobilizacija unutar protekle 4 sedmice	1.5	1
Hemoptizije	1	1
Aktivna maligna bolest	1	1
Klinički znaci DVT	3	1
Alternativna dijagnoza manje vjerovatna od PE	3	1
Klinička vjerovatnoća		
Klinička vjerovatnoća trećeg nivoa		
Niska	0-1	N/A
Srednja	2-6	N/A
Visoka	≥ 7	N/A
Klinička vjerovatnoća drugog nivoa		
PE- malo vjerovatna	0-4	0-1
PE vjerovatna	≥ 5	≥ 2
Revidirani Geneva skor	Originalna verzija	Pojednostavljena verzija
Prethodna PE ili DVT	3	1
Srčana frekvencija		
75-94/min	3	1
$\geq 95/\text{min}$	5	2
Hirurški zahvat ili prelom unutar proteklih mjesec dana	2	1
Hemoptizije	2	1
Aktivna maligna bolest	2	1
Unilateralni bol donjeg ekstremiteta	3	1
Bol na palpaciju duboke vene DE i unilateralni edem	4	1
Životna dob > 65 godina	1	1
Klinička vjerovatnoća		
Klinička vjerovatnoća trećeg nivoa		
Niska	0-3	0-1
Srednja	4-10	2-4
Visoka	≥ 11	≥ 5
Klinička vjerovatnoća drugog nivoa		
PE- malo vjerovatna	0-5	0-2
PE vjerovatna	≥ 6	≥ 3

B.p.m= Broj otkucaja u minuti, DVT= Duboka venska tromboza, N/A= Nije dostupno, PE= Plućna embolija

Dijagnostički algoritmi

Predloženi dijagnostički algoritam za pacijente sa sumnjom na visoko-rizičnu PE, odnosno kod pacijenata sa šokom ili hipotenzijom. Sumnja na visoko-rizičnu PE predstavlja hitno, životno-

ugrožavajuće kliničko stanje, a pacijenti sa šokom ili hipotenzijom predstavljaju važan klinički problem. Klinička vjerovatnoća je najčešće visoka, a u diferencijalnoj dijagnozi može doći u obzir i disfunkcija valvula, tamponada, akutni koronarni sindrom (ACS), kao i disekcija aorte. Najkorisniji inicijalni test u ovoj situaciji čini transtorakalna ehokardiografija (pored bolesničkog kreveta), koja će pokazati prisustvo akutne plućne hipertenzije ili disfunkcije DK, ukoliko je PE uzrok hemodinamske dekompenzacije pacijenta. Kod izrazito nestabilnih pacijenata, ehokardiografska potvrda disfunkcije DK je dovoljna za brzu, hitnu reperfuziju, bez daljnjeg ispitivanja i testiranja.



^a Uključuje slučajeve u kojima je pacijentovo stanje kritično tako da je dijagnostičke testova moguće izvesti samo pored bolesničkog kreveta. ^b Osim dijagnoze disfunkcije RV, transtorakalna ehokardiografija pored bolesničkog kreveta, može u nekim slučajevima potvrditi dijagnozu PE, vizualizujući mobilni tromb u RV. Pomoćni dijagnostički testovi (u krevetu) uključuju i transezofagealnu ehokardiografiju, koja može detektovati embolus u PA i njenim glavnim granama, kao i bilateralnu kompresivnu vensku ultrasonografiju koja može potvrditi duboku vensku trombozu što takođe može biti od pomoći u hitnim situacijama. ^c Tromboliza; alternative su hirurška embolektomija ili direktna kateterizacija.

Dijagnostički algoritam za pacijente sa sumnjom na PE, a bez prisustva šoka ili hipotenzije.

Mjerenje koncentracije D-dimera u plazmi uz procjenu kliničke vjerovatnoće predstavlja prvi logičan korak koji isključi PE kod približno 30% pacijenata, od kojih neliječeni pacijenti imaju 3- mjesečni

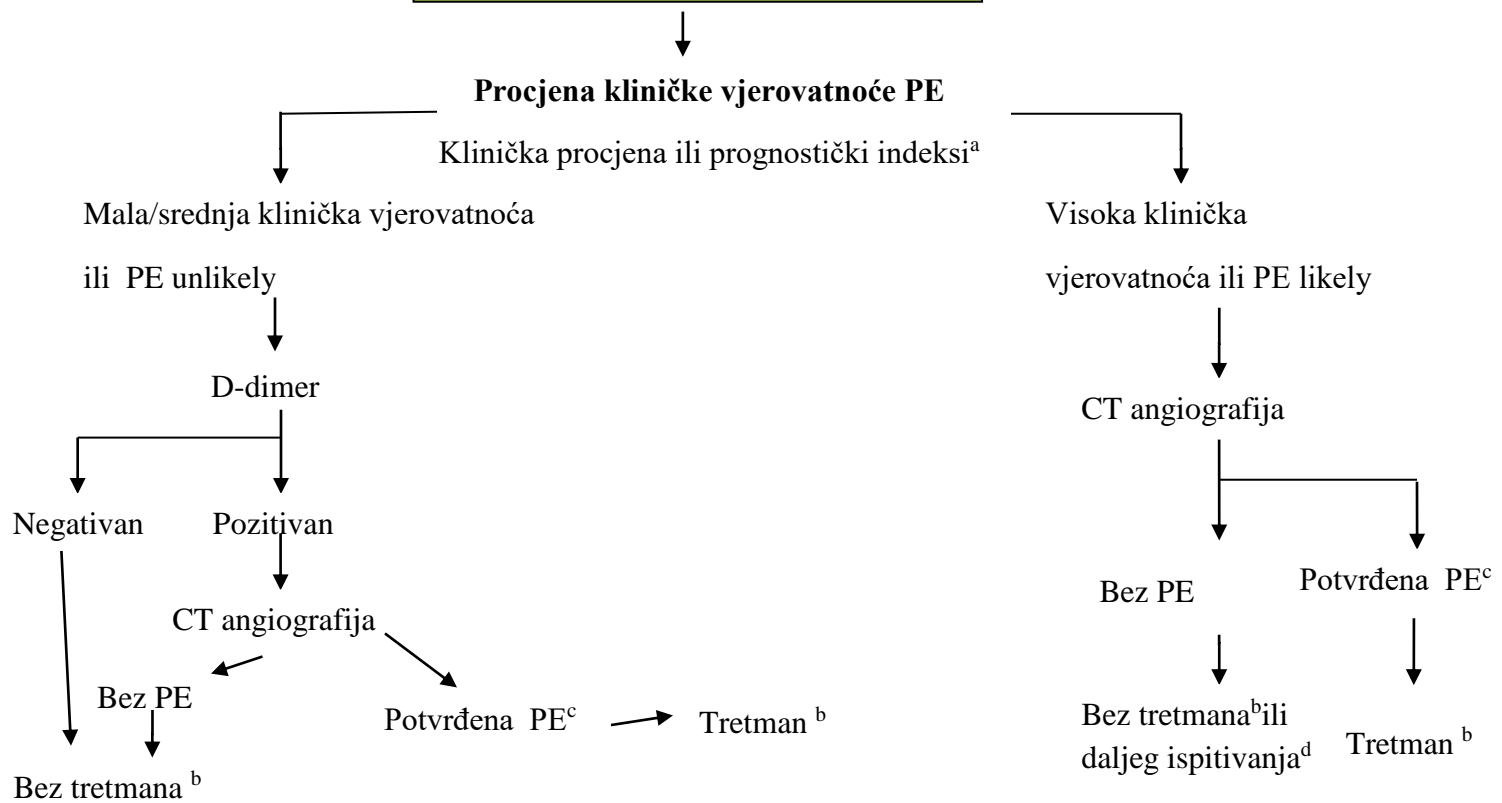
rizik za tromboemboliju manji od 1%. Treba uzeti u obzir da se povišene vrijednosti nalaze i kod infekcija, sepse, DIK-e, maligne bolesti, tokom trudnoće, nakon hirurških zahvata, kod hospitalizovanih bolesnika i sl. Postoji formula koja nam omogućava prilagođavanje vrijednosti D u zavisnosti od dobi pacijenta: godine pacijenta x 10 mcg/L, za pacijente iznad 50 godina (npr. pacijent 65 godina, normalan D dimer je do 650 mcg/L). Takođe, koristeći YEARS SCORE (1. Znaci DVT 2. Hemoptizije 3. Sumnja na PE (PE likely) možemo isključiti PE ako je D- dimer manji od 500, u prisustvu 1 ili više znakova; ili ako je manji od 1000 a bez prisustva ovih znakova.

Vrijednosti D- dimera u trudnoći

VRIJEDNOST	OSOBE KOJE NISU TRUDNE	1.TRIMESTAR	2.TRIMESTAR	3.TRIMESTAR
µg/ml	< 0,5	0,5 - 0,55	0,32 – 1,29	0,13 – 1,7
µg/L ng/ml	< 500	500 - 950	320 – 1290	1300 – 1700
nmol/L	< 2,7	0,3 – 5,2	1,8 – 7,1	0,7 – 9,3

D-dimer ne bi trebalo mjeriti kod pacijenata koji imaju visoku kliničku vjerovatnoću PE zbog niske negativne prediktivne vrijednosti u ovoj populaciji (malo vjerovatnog lažno negativnog nalaza). Takođe je mjerenje D-dimera od male koristi kod hospitalizovanih pacijenata jer je broj pacijenata koji treba da se testiraju da bi se postigao klinički relevantan negativan rezultat veliki. U većini centara, multidetektorska kompjuterizovana tomografska angiografija (MDCT) je test druge linije izbora kod pacijenta koji imaju povišen nivo D- dimera, ali predstavlja zato test prve linije izbora kod pacijenata sa visokom kliničkom vjerovatnoćom PE. Smatra se da je CT angiografija dovoljna za postavljanje dijagnoze PE, kada pokazuje prisustvo tromboembolusa barem na segmentalnom nivou plućnog arterijskog stabla.

Suspektna PE bez šoka ili hipotenzije



^a Postoje 2 alternativne šeme za procjenu kliničke vjerovatnoće, odnosno šema trećeg nivoa (klinička vjerovatnoća se definiše kao niska, srednja i visoka) ili šema drugog nivoa (PE vjerovatna ili PE malo vjerovatna). Kao umjereno senzitivni test, mjerenje nivoa D- dimera treba biti ograničeno za pacijente sa malom kliničkom vjerovatnoćom ili za pacijente kod kojih je PE malo vjerovatna, dok se visoko senzitivni testovi mogu koristiti kod pacijenata sa srednjom kliničkom vjerovatnoćom. Mjerenje nivoa D- dimera ima ograničenu upotrebu kod hospitalizovanih pacijenata sa sumnjom na PE. ^b Tretman se odnosi na antikoagulanto liječenje PE. ^c CT angiografija je dovoljna za postavljanje dijagnoze PE ako pokazuje PE na segmentalnom ili još proksimalnijem nivou. ^d U slučaju negativnog CT angiograma kod pacijenata sa visokom kliničkom vjerovatnoćom, potrebna su dodatna ispitivanja prije uključivanja PE-specifičnog tretmana.

Validni dijagnostički kriteriji (bazirani na neinvazivnim testovima) za postavljanje dijagnoze PE kod pacijenata bez šoka ili hipotenzije prema kliničkoj vjerovatnoći					
Dijagnostički kriterij	Klinička vjerovatnoća PE				
	Niska	Srednja	Visoka	PE malo vjerovatna	PE vjerovatna
PE isključena					
<i>D-dimer</i>					
Negativan rezultat, visoko senzitivni test	+	+	-	+	-
Negativan rezultat, umjereno senzitivni test	+	+/-	-	+	-
<i>CT angiografija grudnog koša</i>					
Normalan multidetektorski CT	+	+	+/-	+	+/-
<i>Ventilaciono-perfuziona scintigrafija (V/Q scan)</i>					
Normalna perfuziona scintigrafija pluća	+	+	+	+	+
Ne-dijagnostička scintigrafija pluća ^a ili negativan nalaz proksimalnog CUS-a	+	+/-	-	+	-
PE potvrđena					
CT angiografija grudnog koša pokazuje najmanje segmentnu PE	+	+	+	+	+
V/Q scintigrafija- visoka vjerovatnoća	+	+	+	+	+
CUS pokazuje proksimalnu DVT	+	+	+	+	+

+ = Zeleno: Validni dijagnostički indikator (nisu potrebna daljnja ispitivanja); - = Crveno: Nevažeci indikator (neophodna daljnja ispitivanja); +/- = Žuto: Kontroverzni indikator (preporučuju se dodatna ispitivanja). ^aNiska ili srednja vjerovatnoća plućne scintigrafije prema PIOPED klasifikaciji; CUS= UZV proksimalnih vena donjeg ekstremiteta; PIOPED= Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis;

Dijagnostički algoritmi	Klasa ^a	Nivo ^b
Suspektna PE kod pacijenata sa šokom ili hipotenzijom		
Kod visokorizičnih pacijenata sa sumnjom na PE sa šokom ili hipotenzijom hitna CT angiografija ili transtorakalna ehokardiografija pored bolesničkog kreveta preporučuje se u svrhu postavljanja dijagnoze (zavisno od dostupnosti i kliničkih okolnosti).	I	C
Kod visokorizičnih pacijenata sa sumnjom na PE i znacima disfunkcije RV, koji zbog izražene nestabilnosti nisu u mogućnosti da urade CT angiografiju, ukoliko je odmah dostupno radi postavljanja dijagnoze PE, potrebno je pored bolesničkog kreveta tragati za venskim i/ili arterijskim trombom u plućima pomoću CUS i/ili TOE.	IIb	C
Plućna angiografija potrebna je kod nestabilnih pacijenata primljenih u salu za kateterizaciju, u slučaju kada koronarna angiografija isključi akutni koronarni sindrom, te se diferencijalno-dijagnostički uzima u obzir PE.	IIb	C
Suspektna PE kod pacijenata bez šoka ili hipotenzije		
Preporučuje se upotreba validnih kriterijuma za dijagnozu PE	I	B
Klinička evaluacija		
Na bazi dijagnostičkog algoritma kliničke vjerovatnoće preporučuje se procjena ili pomoću kliničke procjene ili validnih prognostičkih indeksa.	I	A
D- dimer		
Mjerenje nivoa D-dimera u plazmi (poželjno je koristiti visoko senzitivne testove) preporučuje se kod vanbolničkih/ pacijenata iz hitne službe sa niskom ili umjerenom kliničkom vjerovatnoćom ili PE unlikely da se smanji potreba za nepotrebnim radiološkim (imidžing) pretragama i zračenjem.	I	A
Kod pacijenata sa niskom kliničkom vjerovatnoćom ili PE unlikely pacijentima normalan nivo D-dimera izmjeren pomoću visokih ili umjereno senzitivnih testova isključuje PE.	IIa	B
Dodatna ispitivanja potrebna su kod pacijenata sa negativnim nalazom umjereno senzitivnog testa.	IIb	C
Mjerenje nivoa D-dimera se ne preporučuje kod pacijenata sa visokom kliničkom vjerovatnoćom zato što normalan nalaz ne isključuje PE čak i kad se koristi visoko senzitivni test.	III	A
CT angiografija^c		
Normalan nalaz CT angiografije sa sigurnošću isključuje PE kod pacijenata sa niskom ili umjerenom kliničkom vjerovatnoćom ili PE-unlikely.	I	A

Normalan nalaz CT angiografije može sa sigurnošću isključiti PE kod pacijenata sa visokom kliničkom vjerovatnoćom ili PE likely.	IIa	B
CT angiografija koja pokazuje segmentalni ili još proksimalniji tromb kod pacijenata sa umjerenom ili visokom kliničkom vjerovatnoćom - potvrđuje PE.	I	B
Dodatna ispitivanja su potrebna u slučaju izolovanog subsegmentnog tromba da bi se potvrdila dijagnoza PE.	IIb	C
Scintigrafija		
Normalan nalaz perfuzionog scintigrama isključuje PE	I	A
Nalaz V/Q scintigrafije koji govori u prilog visoke vjerovatnoće PE potvrđuje PE.	IIa	B
Nedijagnostički V/Q scintigrafija može isključiti PE kada je u kombinaciji sa negativnom proksimalnom CUS kod pacijenata sa niskom kliničkom vjerovatnoćom ili PE unlikely	IIa	B
Ultrazvuk vena donjih ekstremiteta		
Pozitivan nalaz CUS donjih ekstremiteta (u potrazi za DVT) potreban je kod određenih pacijenata sa sumnjom na PE da bi se otklonila potreba za daljnjim ispitivanjima.	IIb	B
CUS koji pokazuje proksimalnu DVT kod pacijenata sa sumnjom na PE potvrđuje PE.	I	A
Ako CUS pokazuje samo distalnu DVT dodatna ispitivanja su potrebna da bi se potvrdila dijagnoza PE.	IIa	B
Angiografija pluća		
Plućna angiografija je potrebna u slučajevima diskrepancije između kliničke evaluacije i rezultata neinvazivnih radioloških (imidžing) testova.	IIb	C
MRA		
MRA ne bi trebala da se koristi za isključivanje PE.	III	A

MRA= Magnetna rezonancijska angiografija; TOE= Transezofagealna ehokardiografija; V/Q= Ventilaciono- perfuziona scintigrafija. ^aKlasa preporuka; ^bNivo dokaza; ^cOdnosi se na multidetektorski CT.

3. Prognoza

Klinički parametri. Različiti prognostički indeksi zasnovani na kliničkim parametrima su se pokazali korisnim u prognostičkim procjenama kod pacijenata sa akutnom PE. Od svih njih, Indeks ozbiljnosti plućne embolije (PESI) se pokazao najvalidnijim do danas.

Originalni i pojednostavljeni Indeks ozbiljnosti plućne embolije (PESI)		
Parametar	Originalna verzija	Pojednostavljena verzija
Životna dob	Broj godina	1 poen / ako je pacijent > 80 godina
Muški pol	+ 10 poena	-
Maligna bolest	+ 30 poena	1 poen
Hronična srčana insuficijencija	+ 10 poena	1 poen
Hronične bolesti pluća	+ 10 poena	
Puls ≥ 110/ min	+ 20 poena	1 poen
Sistolni krvni pritisak < 100 mmHg	+ 30 poena	1 poen
Broj respiracija u minuti > 30 min	+20 poena	-
Temperatura < 36° C	+20 poena	-
Izmijenjen mentalni status	+ 60 poena	-
Arterijska SO ₂ < 90%	+ 20 poena	1 poen
Stratifikacija rizika^a		
	Klasa I: ≤ 65 poena Veoma nizak 30-dnevni rizik mortaliteta (0-1.6 %) Klasa II: 66-85 poena Nizak 30-dnevni rizik mortaliteta (1.7- 3.5%)	0 poena= 30-dnevni rizik mortaliteta 1.0% (95% CI 0.0%- 2.1%)

	Klasa III: 86-105 poena Umjeren 30-dnevni rizik mortaliteta (3.2- 7.1%) Klasa IV: 106-125 poena Visok 30-dnevni rizik mortaliteta (4.0- 11.4%) Klasa V: > 125 poena Veoma visok 30-dnevni rizik mortaliteta (10.0-24-5%)	≥ 1 poen (i)= 30-dnevni rizik mortaliteta 10.9% (95% CI 8.5%-13.2%)
--	---	--

B.p.m= Broj otkucaja u minuti; PESI= Indeks ozbiljnosti plućne embolije; ^a Bazirano na zbiru poena

Prikaz RV pomoću ehokardiografije ili CT angiografije. Ehokardiografski nalazi koji upućuju na disfunkciju RV se sreću kod $\geq 25\%$ pacijenata sa PE. Oni su raznovrsni i teško ih je standardizovati. Ipak, UZV procjena morfologije i funkcije RV može pomoći u prognostičkoj stratifikaciji. Ehokardiografski kriterijumi koji se koriste za stratifikaciju rizika kod PE, uključuju dilataciju RV, povećan odnos dijametara RV/LV, hipokineziju slobodnog zida RV, povećanu brzinu mlaza TR, smanjenje sistolnog nivoa mobilnosti trikuspidalnog prstena (TAPSE), ili su kombinacija više njih. Osim disfunkcije RV, ehokardiografija može također identifikovati i prisustvo desno- lijevog šanta kroz foramen ovale, kao i prisustvo tromba u desnom srcu, koji su udruženi sa povećanim mortalitetom kod pacijenata sa akutnom PE. Pregledom sve 4 srčane šupljine pomoću CT angiografije može se detektovati proširenje RV(end-dijastolni dijametar, u poređenju sa LV) kao indikator disfunkcije RV.

Laboratorijski testovi, biomarkeri i kombinovani modaliteti. Opterećenje pritiskom RV je udruženo sa povećanim rastezanjem miokarda, koje dovodi do oslobađanja B- natriuretskog peptida (BNP) ili N- terminalnog (NT)- pro BNP. Plazmatski nivo natriuretskih peptida pokazuje ozbiljnost disfunkcije RV u akutnoj PE. Kod normotenzivnih pacijenata sa PE pozitivna prediktivna vrijednost povišenih koncentracija BNP ili NT pro BNP za rani mortalitet je niska. Sa druge strane niski nivoi BNP ili NT pro BNP mogu identifikovati pacijente sa pozitivnim kratkoročnim kliničkim ishodom što je zasnovano na njihovoj visokoj negativnoj prediktivnoj vrijednosti. Transmuralni infarkt RV uprkos čistim koronarnim arterijama sreće se na autopsiji kod pacijenata koji su umrli od masivne PE. Pacijenti sa PE koji na prijemu imaju povišen nivo koncentracije troponina u plazmi imaju lošu prognozu. Protein koji vezuje masne kiseline- srčani tip (H-FABP), predstavlja rani marker oštećenja miokarda za koji je pronađeno da utiče na prognozu akutne PE. Različiti klinički nalazi dobijeni pomoću radioloških (imidžing) i laboratorijskih testova su opisani i testirani u registrima i kohortnim studijama, u pokušaju da se unaprijedi stratifikacija rizika PE. Udruženost nalaza disfunkcije RV na ehokardiografiji (ili CT angiografiji) sa pozitivnim nalazom troponina korištena je kao faktor uključenja u randomizovanoj kliničkoj studiji o trombolizi koja je uključila 1006 pacijenata sa

akutnom PE. Pacijenti koji su tretirani sa standardnom antikoagulantnom terapijom su imali 5,6% smrtnih ishoda ili hemodinamske nestabilnosti u prvih 7 dana od randomizacije.

Procjena prognoze. Za predviđanje rane (tokom hospitalizacije ili 30-dnevne) prognoze pacijenata sa akutnom PE trebaju se uzeti u obzir i rizik vezan za PE, pacijentov klinički status kao i komorbiditeti.

Klasifikacija pacijenata sa akutnom PE zasnovana na procjeni rizika ranog mortaliteta					
Rizik ranog mortaliteta		Parametri rizika i skorovi			
		Šok ili hipotenzija	PESI klasa III-V ili sPESI > 1 ^a	Ehokardiografski znaci disfunkcije RV ^b	Srčani biomarkeri ^c
Visok		+	(+) ^d	+	(+) ^d
Umjereni	Umjereni-visok	+	+	Oba pozitivna	
	Umjereni- nizak	-	+	Ili jedan (ili nijedan) pozitivan	
Nizak		-	-	Procjena opcionalna: ako se procjenjuje, oba negativna ^e	

PE= Plućna embolija; PESI= Indeks ozbiljnosti plućne embolije; RV= Desna komora; sPESI= Pojednostavljeni Indeks ozbiljnosti plućne embolije^a PESI Klase III-V ukazuju na umjeren do visok 30- dnevni rizik mortaliteta; sPESI > 1 poena pokazuje visok 30- dnevni rizik mortaliteta. ^bEhokardiografski kriterijumi disfunkcije RV uključuju dilataciju RV i/ ili povećani end- dijastolni RV/ LV odnos dijametara (u većini kliničkih studija najviša dopuštena vrijednost je 0.9 ili 1); hipokineziju slobodnog zida RV; smanjen TAPSE (sistolni nivo mobilnosti trikuspidalnog prstena); ili kombinacija više njih. Prema CT angiografiji (pregled sve 4 srčane šupljine), disfunkcija RV se definiše kao povećan end- dijastolni odnos dijametara RV/ LV (sa pragom 0.9. ili 1). ^cMarkeri oštećenja miokarda (npr. povišen nivo koncentracije troponina I ili T u plazmi), ili nastanak srčane insuficijencije kao rezultat disfunkcije RV (povišena koncentracija natriuretskog peptida u plazmi). ^dKod pacijenata sa šokom ili hipotenzijom, nije neophodno računanje PESI (ili sPESI), niti laboratorijski testovi. ^ePacijenti koji pripadaju Klasi I- II PESI, ili sPESI 0, i koji imaju povišene srčane biomarkere ili znake disfunkcije RV, se takođe klasifikuju u grupu umjerenog-niskog rizika mortaliteta. Ovo je moguće primijeniti u situacijama kada su radiološki (imidžing) nalazi ili rezultati testiranja biomarkera dostupni prije računanja indeksa ozbiljnosti PE.

Preporuke za procjenu prognoze	Klasa ^a	Nivo ^b
Inicijalna stratifikacija rizika suspektne ili potvrđene PE zasnovana na prisustvu šoka ili perzistentne hipotenzije preporučuje se za identifikaciju pacijenata sa visokim rizikom ranog mortaliteta.	I	B
Kod pacijenata koji nisu visoko- rizični, upotreba validnog skora kliničke procjene rizika, po mogućnosti PESI ili sPESI, trebala bi omogućiti razlikovanje između PE niskog i umjerenog rizika.	IIa	B
Kod pacijenata sa umjerenim rizikom, procjena funkcije desne komore pomoću ehokardiografije ili CT-a, te oštećenja miokarda pomoću laboratorijskih biomarkera, trebala bi se uzeti u obzir radi daljnje stratifikacije rizika.	IIa	B

^a Klasa preporuke ^bNivo dokaza

Isključujući faktori za vanbolnički tretman – HESTIA KRITERIJUMI

Kriterijum	Da / ne	VB / B
Da li je bolesnik hemodinamski nestabilan?	Da / ne	0 da - VB
Da li su tromboliza ili embolektomija neophodne?	Da / ne	≥ 1 da - nepodoban za VB, treba B
Da li postoji aktivno krvarenje ili visok rizik od krvarenja?	Da / ne	
Da li je potrebna oksigenoterapija duže od 24 h da bi se održala SpO ₂ >90%?	Da / ne	
Da li je PE dijagnostikovana tokom primene antikoagulantne terapije?	Da / ne	
Da li postoji jak bol koji zahteva intravensku primenu analgetika >24h?	Da / ne	
Da li postoje medicinski ili socijalni razlozi za lečenje u bolnici >24h?	Da / ne	
Da li bolesnik ima CC <30 ml/min?	Da / ne	
Da li bolesnik ima tešku jetrenu disfunkciju?	Da / ne	
Da li je bolesnica trudna?	Da / ne	
Da li je bolesnik imao HIT?	Da / ne	

Procjena rizika od krvarenja – HASBLED SCORE

HASBLED skor	
Hypertension (nekontrolisana ili SAP >160 mmHg)	1
Abnormal liver or renal function (ciroza, bilirubin >2x i AST/ALT/AP >3x; dijaliza, transplantat, kreatinin >200 µmol/l; za svako po 1 bod)	1-2
Stroke	1
Bleeding (prethodno major krvarenje ili predispozicija za krvarenje)	1
Labile INR (nestabilan/visok INR, INR <60% vremena je u terapijskom opsegu)	1
Elderly (>65)	1
Drug or alcohol (aspirin, klopidogrel, NSAID; ≥8 pića/nedelja; za svako po 1 bod)	1-2
<i>0-2 mali rizik od major krvarenja</i>	
<i>≥3 veliki rizik od major krvarenja</i>	

4. Liječenje u akutnoj fazi

Ciljevi terapije PE su višestruki - osigurati adekvatnu oksigenaciju, pružiti hemodinamsku podršku i spriječiti širenje tromba i ponavljanje PE. Kada se postavi sumnja na dijagnozu VTE, empirijski tretman treba uzeti u obzir sve dok se dijagnoza ili objektivno ne isključi ili potvrdi. Obzirom na široku dostupnost brzih D-dimer testova i CT-a, dijagnostička potvrda ili isključenje zahtijeva relativno kratko vrijeme. Rano empirijsko liječenje treba započeti ako dijagnostički testovi nisu lako dostupni. Izuzetak se može učiniti kod onih pacijenata sa niskom kliničkom vjerovatnoćom bolesti, odgovarajućom kardiopulmonalnom rezervom i visokim rizikom od krvarenja.

It is recommended that anticoagulation with UFH, including a weight-adjusted bolus injection, be initiated without delay in patients with high-risk PE.	I	C
Systemic thrombolytic therapy is recommended for high-risk PE. ²⁸²	I	B
Surgical pulmonary embolectomy is recommended for patients with high-risk PE, in whom thrombolysis is contraindicated or has failed. ^{d 281}	I	C
Percutaneous catheter-directed treatment should be considered for patients with high-risk PE, in whom thrombolysis is contraindicated or has failed. ^d	IIa	C
Initiation of anticoagulation is recommended without delay in patients with high or intermediate clinical probability of PE, ^c while diagnostic workup is in progress.	I	C
If anticoagulation is initiated parenterally, LMWH or fondaparinux is recommended (over UFH) for most patients. ^{262,309–311}	I	A
When oral anticoagulation is started in a patient with PE who is eligible for a NOAC (apixaban, dabigatran, edoxaban, or rivaroxaban), a NOAC is recommended in preference to a VKA. ^{260,261,312–314}	I	A
When patients are treated with a VKA, overlapping with parenteral anticoagulation is recommended until an INR of 2.5 (range 2.0–3.0) is reached. ^{315,316}	I	A
NOACs are not recommended in patients with severe renal impairment, ^d during pregnancy and lactation, and in patients with antiphospholipid antibody syndrome. ^{260,261,312–314}	III	C

Dostupnost heparina niske molekularne mase (LMWH) potencijalno omogućava da se pažljivo odabrani bolesnici tretiraju u vanbolničkom okruženju. Iako postoje dobri podaci koji podržavaju

liječenje nekomplikovanih slučajeva DVT u ambulantnim uslovima, većina doktora još uvijek zagovara kratko razdoblje hospitalizacije bolesnika sa novo dijagnostikovanom akutnom PE. Hospitalizacija bi trebala biti obavezna za starije pacijente koji mogu imati manju kardiopulmonalnu rezervu, ili značajne koegzistirajuće bolesti, ili one koji možda ne mogu slijediti uputstva ili imati odgovarajuću njegu i praćenje (korisiti Hestia kriterijume). Ostale indikacije za hospitalizaciju uključuju hipoksemiju, hipotenziju, hemodinamsku nestabilnost ili razvijenu bubrežnu bolest kod koje je kontraindikovana upotreba LMWH ili inhibitora faktora Xa.

Heparin. Antikoagulacija sa heparinom (bilo intravenski nefrakcionirani heparin UFH ili subkutana primjena heparina niske molekularne mase LMWH) ostaje i dalje standardna početna terapija. UFH je indirektni antikoagulant, tj. da bi ispoljio svoju aktivnost veže se za antitrombin III, taj kompleks inaktivira trombin i faktore Xa, IXa, XIa i XIIa. Takođe inhibira agregaciju trombocita, može smanjiti broj trombocita, aktivira osteoklaste i inhibira formiranje osteoblasta. LMWH ima antiXa dejstvo, ima mogućnost redukcije i inaktivacije trombina, a manje se veže za trombocite i osteoblaste. Veže se za makrofage i endotelne ćelije što objašnjava duži poluživot od UFH.

Glavni antikoagulantni efekat heparina je smanjenje propagacije tromba i sprečavanje embolijskog ponavljanja. Obzirom na to da je neuspjeh u postizanju brzih terapijskih nivoa antikoagulacije povezan sa povećanom stopom recidiva, razumno je pokušati osigurati što je prije moguće odgovarajuću antikoagulaciju. Praksa u davanju intravenoznog UFH često je rezultirala znatnim kašnjenjima prije nego što se postigne odgovarajuće produženje aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTT). Kako bi se prevladali ti problemi, preporučeni su standardizovani protokoli za primjenu i praćenje UFH. Uobičajen je režim doziranja primjenom početnog intravenoznog bolusa od 80 jedinica heparina po kilogramu, nakon čega slijedi kontinuirana infuzija od 18 U / kg / h jer se pokazalo da se terapijski pragovi postižu brže od režima fiksnog doziranja. Doza heparina se prilagođava na temelju praćenja aPTT-a, uzetih 6 sati nakon početne bolusne doze, zatim 6 sati nakon svakog podešavanja doze, sa ciljnim omjerom aPTT od 1,5 do 2,5. Budući da pokušaji da se postigne niži terapijski raspon mogu rezultirati razdobljima neadekvatne antikoagulacije, pametno je održavati omjer u gornjem području preporučenog cilja.

Nedavno, pristup koji koristi fiksnu dozu subkutanog UFH bez monitoringa aPTT, primijenjenog kao početna doza od 333 U / kg, praćenu dozom od 250 U / kg svakih 12 sati, pokazao se kao siguran i efikasan kao i LMWH kod bolesnika s DVT i PE.

NOMOGRAM ZA DOZIRANJE HEPARINA PREMA TEŽINI

1. Heparin u bolusu 80 jed./kg, zatim
2. Heparin u infuziji 18 jed./kg/h*
3. Provjerite aPTT 6 h nakon bolusa
4. Podesite heparin po potrebi:

aPTT (sek)	Brzina infuzije (ml/h)*
<35	Ponoviti 80 j./kg u bolusu, povećati brzinu za 4 j./kg/h
35–45	Ponoviti 80 j./kg u bolusu, povećati brzinu za 2 j./kg/h
46–70	Ne mijenjati
71–90	Smanjiti brzinu za 2 j./kg/h
>90	Prekinuti infuziju 1 h, zatim smanjiti brzinu za 3 j./kg/h

5. Provjeriti aPTT 6 h nakon promjene doze; kada je 2 puta uzastopno aPTT unutar terapijske vrijednosti, provjeriti svaka 24 h.

*Koncentracija heparina = 40 j./ml, obično kao 20.000 j./500 ml. aPTV = aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme.

Preneseno i prilagođeno iz Raschke RA i sur.: *Annals of Internal Medicine* 119:874–881, 1993.

Kontraindikacije za primjenu heparina

Apsolutne	Relativne
Aktivno krvarenje	Nedavno GIT krvarenje ili moždani udar unutar 14 dana
Neurohirurgija ili intrakranijalno krvarenje u prethodnih 7 dana uključujući i hemoragijski CVI	Nedavna velika hirurgija (mane 1-2 dana)
Teška trombocitopenija < 20x10 ⁹ /L Anamneza HITa u prethodnih 90 dana	Umjerena trombocitopenija 20-50x10 ⁹ /L Nekontrolisana hipertenzija Metastaze na mozgu Nasljedna koagulopatija

Uz izuzetak posebnih okolnosti, primjena LMWH je potisnula primjenu UFH kao antikoagulantna izbora kod nekomplikovanog VTE uključujući PE. Situacije u kojima je UFH prikladniji uključuju renalnu insuficijenciju, prekomjernu tjelesnu težinu i okolnosti u kojima je potrebno brzo prilagođavanje ili preinačavanje antikoagulantne terapije, npr. kod žena u kasnoj fazi trudnoće, kojima je potreban carski rez, pacijenti sa nedavnim hirurškim zahvatom ili nedavnom istorijom krvarenja i hemodinamski nestabilni bolesnici sa VTE koji bi mogli zatrebati hirurški zahvat kao što je hitna embolektomija. Dostupni dokazi sugerišu da je LMWH jednako efikasan kao UFH u liječenju akutnih PE. Prednosti LMWH u poređenju sa UFH uključuju (1) duži poluživot i jednostavnost upotrebe; (2)

sposobnost dosljednog postizanja rane terapijske antikoagulacije; (3) nema potrebe pratiti antikoagulacijski učinak; i (4) smanjena učestalost većih komplikacija krvarenja. Postoji dosta podataka koji upoređuju različite

LMWH, te iako postoje razlike u njihovim indikacijama odobrenim od FDA u SAD, nije jasno je li njihovo djelovanje bitno različito.

Uopšteno, terapijsko praćenje nije potrebno sa LMWH, ali postoje situacije u kojima terapijski učinci mogu biti manje predvidljivi i indikovano je praćenje nivoa anti-Xa. Tipični primjeri uključuju (1) pacijente s antifosfolipidnim antitijelima ili drugim cirkulišućim antikoagulansima koji imaju povišen osnovni aPTT; (2) ekstremnu tjelesnu težinu (manje od 40 kg i veće od 150 kg); (3) značajnu bubrežna bolest (nivo kreatinina manji od 30 mL / min); (4) trudnoću; i (5) neobjašnjiva krvarenja ili recidivirajuću tromboza tokom terapije. Terapijski ciljni raspon za vršni nivo anti-Xa kreće se od 0,6 do 1,0 IU / mL, 4 sata nakon primjene. Ciljni raspon za vršni nivo anti-Xa sa jednom dnevno enoksaparinom vjerojatno je veći od 1,0 IU / mL dok je veći od 0,85 IU / mL tinzaparinom i 1,3 IU / mL i 1,05 IU / mL s nadroparinom i dalteparinom.

Svi heparinski preparati mogu izazvati krvarenje, trombocitopeniju, urtikariju, a rijetko trombozu ili anafilaksiju. Dugotrajna primjena heparina može dovesti do hipokalijemije (moguća i hiperkalijemija ali samo kod bubrežnih bolesnika), porasta transaminaza, osteoporoze i patoloških fraktura kostiju. Bolesnike pod heparinskom terapijom treba redovno kontrolisati zbog mogućeg krvarenja—KKS i pregled stolice na okultno krvarenje. Krvarenje zbog predoziranja heparina treba zaustaviti davanjem najviše 50 mg protamin–sulfata na 5000 jed. nefrakcionisanog heparina (ili 1 mg u 20 ml 0,9% NaCl u infuziji kroz 10–20 min za LMWH, mada precizna doza nije određena jer protamin–sulfat samo djelomično neutrališe LMWH inaktivacijom faktora Xa)

Inhibitori faktora Xa. Fondaparin, sintetički pentasaharid, predstavlja prvi u novoj klasi antitrombotika. Za razliku od UFH i LMWH, antitrombotska svojstva fondaparina su selektivna za faktor Xa. Vezivanjem brzo i snažno antitrombinom, fondaparin katalizuje specifično inhibiciju faktora Xa, što rezultira inhibicijom stvaranja trombina. Ne veže se na druge sastojke plazme ili trombocite, ima poluživot od približno 17 sati, a gotovo se potpuno izlučuje putem bubrega. Pokazalo se da je fondaparin efikasan i siguran kao UFH u velikoj, otvorenoj studiji. Odobren je za profilaksu kod pacijenata koji su podvrgnuti operaciji kuka, koljena i abdominalnoj hirurgiji, kao i za liječenje DVT i PE u kombinaciji sa varfarinom.

Rivaroksaban predstavlja prvi u novoj generaciji oralnih faktora Xa inhibitora. U velikom, otvorenom randomizovanom istraživanju, rivaroksaban se pokazao neinferoran u odnosu na konvencionalnu terapiju (LMWH nakon čega slijedi antagonist vitamina K) kod bolesnika sa simptomatskom DVT. Pacijenti sa akutnom PE isključeni su iz akutne faze ispitivanja. Iako studija nije bila posebno dizajnirana da bi utvrdila djelotvornost u akutnoj PE, učestalost kasnijih PE bila je ekvivalentna između dvije studijske grupe. U naknadnoj studiji koja je uključivala 4832 bolesnika, režim fiksne doze samo rivaroksabana nije bilo inferioran od standardne terapije za početno i dugoročno liječenje PE sa ili bez DVT. Preporučena doza za inicijalni tretman akutne DVT ili PE je 15 mg dvaput dnevno tokom prve tri sedmice praćeno sa 20 mg jednom dnevno za nastavak tretmana i prevencije rekurentne DVT i PE.

Svakodnevni terapijski izazovi za kliničare:

- ▶ Prelazak sa lijeka Rivaroxaban (Xarelto®) na antagoniste vitamina K (VKA) - Kod pacijenata koji prelaze sa lijeka Xarelto na antagoniste vitamina K (VKA), VKA se moraju davati istovremeno dok INR ne bude ≥ 2.0 . Za prva dva dana prelaznog perioda, mora se koristiti standardno početno doziranje antagonista vitamina K (VKA), nakon čega slijedi doziranje antagoniste vitamina K (VKA) u skladu sa rezultatima mjerenja INR-a. Dok pacijenti istovremeno primaju lijek Xarelto i antagoniste vitamina K (VKA), INR se ne smije određivati ranije od 24 sata od prethodne doze ali prije slijedeće doze lijeka Xarelto. Nakon što se isključi lijek Xarelto, mjerenje INR-a se može pouzdano uraditi najmanje 24 sata nakon posljednje doze.
- ▶ Prelazak sa parenteralnih antikoagulanata na lijek Xarelto - Za pacijente koji trenutno primaju parenteralni antikoagulant, sa lijekom Xarelto se mora početi od 0 do 2 sata prije vremena slijedeće planirane primjene parenteralnog lijeka (na primjer LMWH) ili u vrijeme prekidanja kontinuirano primjenjenog parenteralnog lijeka (na primjer intravenski nefrakcionirani heparin).
- ▶ Prelazak sa lijeka Xarelto na parenteralni anticoagulant - Prva doza parenteralnog anticoagulanta se daje u vrijeme kada bi se uzela sledeća doza lijeka Xarelto.
- ▶ Xarelto je kontraindikovano kod pacijenata sa bolešću jetre povezanom sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja uključujući pacijente sa cirozom sa Child Pugh B i

C. Kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom može se prilagoditi doza u zavisnosti od vrijednosti klirensa kreatinina.

U toku su istraživanja procjene efikasnosti i sigurnosti drugih oralnih faktor Xa inhibitora, uključujući apixaban i edoksaban u VTE.

Intravenski primijenjeni direktni inhibitori trombina (lepirudin, argatroban) predstavljaju drugu klasu antikoagulantnih sredstava koja su odobrena za liječenje pacijenata sa VTE u slučaju heparin-indukovane trombocitopenije (HIT). Njihov mehanizam djelovanja razlikuje se od onih kod heparina i sintetskih pentasaharida jer direktno inhibiraju aktivno mjesto trombina i ne zahtijevaju interakciju s antitrombinom kako bi se proizveo antikoagulacijski efekt. Argatroban je sintetski agens dobiven iz arginina. Ima poluživot od približno 45 minuta i uklanja se putem jetre. Lepirudin je rekombinantni polipeptid sličan hirudinu. Ima poluživot od 40 do 60 minuta i uklanja se putem bubrega. Oba agensa se primjenjuju kontinuiranom intravenskom infuzijom i prilagođavanjem doze praćenjem aPTT. Oba agensa utiču na INR, čime se komplikuje tranzicija na oralnu terapiju varfarinom. Iako obećavaju, podaci koji podržavaju primjenu fondaparina u upravljanju HIT-om daleko su slabiji od onih intravenski direktnih inhibitora trombina. Na temelju njegove veličine, lijek je manje imunogen kao UFH ili LMWH.

Oralni antikoagulansi. Peroralni antikoagulantni lijekovi su derivati 4-hidroksikumarina, koji svoj antikoagulantni efekat ostvaruju inhibirajući gama karboksilaciju K vitamin zavisnih faktora koagulacije (F II, VII, IX, X), stvarajući faktore koagulacije sa smanjenom aktivnošću u procesu zgrušavanja. Princip djelovanja svih OAK je isti, a čini ga inhibicija sinteze biološki aktivnih formi K-vitamin zavisnih faktora zgrušavanja (F II, VII, IX i X) uključujući i inhibiciju sinteze K-vitamin zavisnih prirodnih inhibitora koagulacijskog sistema (proteina C i proteina S). Liječenje OAK indicovano je kod primarne ili sekundarne prevencije tromboembolizma.

Farmaceutske osobine	Warfarin/ Farin	Acenokumarol/ Sintrom	Fenprocumon/ Marcumar	Etilbiskumacet/ Pelentan
Metabolizam	Jetra i bubrezi	Jetra i bubrezi	Jetra i bubrezi	Jetra i bubrezi
T/2/h-polueliminacije vrijeme	40	24	120	2-3
Trajanje efekta	2-5 dana	1,5-2 dana	7-14 dana	6-8 h
Latentni period	4-5 dana	2 dana	3 dana	1-3 dana
Doza održavanja	2-10mg	1-8mg	0,75-6mg	3x75mg

Oralna antikoagulacija uporabom varfarina, antagonista vitamina K, obično se koristi za dugotrajno liječenje VTE zbog svoje dokazane efikasnosti. Uzpravljan nadzor, manje od 3% pacijenata koji uzimaju varfarin razvijaju značajno krvarenje. Primjena lijeka se obično započinje odmah nakon inicijacije terapije heparinom. Korištenje varfarina bez heparina se ne preporučuje jer OAK ne utiču na već cirkulišuće faktore koagulacije, tako da je za postizanje njihovog efekta potrebno najmanje četiri dana zbog dugog poluživota nekih faktora koagulacije (poluživot faktora VII je 6 sati, proteina C-8 sati, proteina S-30 sati, faktora IX-24 sata, faktora X-40 sati, a protrombina 60 sati). Zbog toga se OAK započinje u kombinaciji sa heparinom da bi se premostilo prolazno hiperkoaguabilno stanje i sprječila nova tromboza, a koja se javlja na početku terapije sa ovim lijekovima zbog kratkog poluživota i brze potrošnje prirodnog inhibitora koagulacije proteina C. OAK treba započeti manjom dozom (varfarina od 5 mg), a ne dozom opterećenja, jer se tako usporava naglo smanjenje proteina C i smanjenje rizika od tromboze. Varfarin ima uski terapijski indeks i pacijenti se moraju pomno pratiti mjerenjem protrombinskog vremena koje je standardizovano i izražava se u INR. Da bi se povećala efikasnost uz smanjenje nuspojava, INR raspon između 2 i 3 preporučuje se za većinu bolesnika.

Osim komplikacija krvarenja, varfarin je povezan i sa fetalnim abnormalnostima posebno kada se daju tokom 6. do 12. sedmice trudnoće. Još jedna rijetka komplikacija upotrebe varfarina je mikroembolizam holesterola ("purple toes" sindrom), za koji se smatra da nastaje zbog oslobađanja kristala holesterola iz ulcerisanih intravaskularnih plakova. Pojedinci različito metabolišu varfarin i dob, genetske varijacije u CYP2C9 alelima, nutritivni faktori i popratni lijekovi mogu znatno uticati na nivo antikoagulansa. Mogući su višestruki mehanizmi interakcije lijekova uključujući izmjene apsorpcije (holestiramina), indukciju hepatičnog CYP450 (barbiturata, karbamazepina), inhibiciju CYP3A4 (amiodarona), inhibiciju CYP2C9 (metronidazola, klotrimazola) i zamjenu proteina vezanog varfarinom (fenitoin). Predloženi režimi doziranja uključuju početnu dnevnu dozu od 5 ili 10 mg uz upotrebu standardiziranog nomograma za prilagođavanje doze na temelju INR vrijednosti.

Postignuti INR	Postupak
1.1-1.4	Prvog dana dodati 10-20% ukupne nedeljne doze TND, prve sedmice povećati TND za 20-30%, kontrola INR za 7 dana
1.5-1.9	Prvog dana dodati 5-10% TND, prve sedmice povećati TND za 5-10%, kontrola INR za 2 sedmice
2-3	Bez promjene terapije, kontrola INR za 4-6 sedmica
3.1-3.9	Prvog dana izostaviti 5-10% TND, prve sedmice smanjiti TND za 5-10%, kontrola INR za 2 sedmice
4-5	Prvog dana izostaviti oralni antikoagulans, prve sedmice smanjiti TND za 10-20%, kontrola INR za 7 dana
Veći od 5	Isključiti oralni antikoagulans, pratiti PV do INR manjeg od 3, ponovo započeti terapiju tako da TND bude smanjena za 20-50% uz svakodnevne kontrole

Starije osobe, pothranjeni i iscrpljeni pacijenti obično zahtijevaju manje varfarina, a početnu dozu treba smanjiti prikladno tome. Neka medicinska stanja, kao što su istovremeno zatajenje jetre ili bubrega, alkoholizam, malignost i nedavna istorija gastrointestinalnog krvarenja ili traume, dodatni su faktori koji mogu izazvati poteškoće u titraciji doze i veći rizik od krvarenja. Da bi se smanjila potencijalna subterapeutska antikoagulacija, preporučuje se da bolesnici primaju najmanje 5 dana kombinovane terapije heparinom i varfarinom, uključujući najmanje 2 dana u kojima je INR u terapijskom rasponu prije zaustavljanja heparina.

U slučaju obilnog krvarenja opasnog za život hitno treba primijeniti krioprecipitat ili svježe smrznutu plazmu (obično 2 jedinice) do normalizacije INR-a. Manja krvarenja može zaustaviti vitamin K (2,5 do 10 mg sc ili im, rjeđe po) jer uklanja hipokoagulabilnost za 6–12 h. (*Napomena:* Vitamin K stvara refraktornost na oralne antikoagulanse sljedeće 2 sedmice; zato se blaga krvarenja rješavaju samo ukidanjem varfarina do vraćanja INR-a u terapijske granice, a visoke vrijednosti INR-a bez krvarenja rješavaju se također privremenim ukidanjem varfarina uz praćenje INR-a.) Vitamin K može izazvati crvenilo kože, lokalnu bol i rijetko anafilaktični šok.

Postoje slučajevi u kojima se heparin treba uzeti u obzir za dugotrajnu antikoagulaciju usprkos troškovima i neugodnostima povezanim sa potkožnom primjenom. Zbog teratogenog potencijala varfarina, UFH ili LMWH treba koristiti kod trudnica koje su razvile VTE u prvom i eventualno početkom drugog tromjesečja. Budući da rizik VTE može biti najviši u postpartalnom razdoblju, antikoagulacija se treba nastaviti najmanje 3 do 6 mjeseci, uključujući najmanje 4 do 6 sedmica nakon porođaja. Pacijenti sa malignom bolesti komplikovanom sa tromboembolijom čini se da imaju manje ponavljajućih tromboembolijskih događaja i krvarenja kada se tretiraju sa LMWH u poređenju sa varfarinom. Bilo da je to specifičan efekt LMWH ili jednostavno odraz promjenjivog nivoa INR kod bolesnika sa malignom bolesti tretiranih sa varfarinom, ali LMWH terapija se sada preporučuje kao prva linija liječenja kako bi se smanjio rizik od ponovne VTE kod bolesnika sa aktivnim karcinomom.

Novi agensi. Nova sredstva uspješno se koriste za dugotrajno liječenje bolesnika sa VTE. Kao što je prethodno navedeno, rivaroksaban nije bio inferioran od standardne terapije za početno i dugoročno liječenje PE sa ili bez DVT. Dabigatran, oralni direktni inhibitor trombina, takođe se pokazao efikasnim za dugoročno liječenje. U RE-COVER studiji koja je uključila 2539 pacijenata s akutnom VTE, od kojih je 786 imalo PE, dabigatran primijenjen u dozi od 150 mg dvaput dnevno nakon početnog liječenja heparinom bio je jednako efikasan kao terapija varfarinom u prevenciji tromboembolijskog ponavljanja. U AMPLIFY-EXT-u (apixaban nakon inicijalnog upravljanja PE-om

i dubokom venskom trombozom sa prvoklasnim terapijskim-produženim tretmanom), apixaban je smanjio rizik ponovne VTE bez povećanja brzine krvarenja kod bolesnika sa VTE koji su završili 6 do 12 mjeseci antikoagulantne terapije i za koje je postojala klinička ekvivalencija glede nastavka ili prestanka antikoagulantne terapije. Uloga aspirina u dugotrajnom liječenju pacijenata sa VTE ostaje nepotpuno definisana. U ispitivanju WARFASA (studija varfarina i aspirina) upotreba aspirina smanjila je rizik od tromboembolijskog ponavljanja za 40% kada se daje bolesnicima sa neopozivom VTE nakon prestanka antikoagulantne terapije. U ASPIRE-u (aspirin za sprečavanje ponovnog VTE), međutim, aspirin, u poređenju sa placebo, nije značajno smanjio stopu ponovnog pojavljivanja VTE, već je došlo do značajnog smanjenja stope velikih vaskularnih događaja uz poboljšanu neto kliničku korist.

Antikoagulantna terapija- trenutne preporuke. Kod pacijenata sa akutnom PE, antikoagulaciona terapija se preporučuje u cilju sprečavanja rane smrti, kao i ponovne simptomatske ili fatalne PE. Antikoagulaciona terapija uobičajeno bi trebala trajati najmanje 3 mjeseca. Unutar tog perioda, liječenje akutne faze sastoji se od administracije parenteralne antikoagulantne terapije (UFH, LMWH ili fondaparina) u trajanju od najmanje 5-10 dana. Parenteralna administracija heparina trebala bi se preklapati sa početkom primjene antagonista vitamina K- kada je aPTT u stabilnom terapijskom opsegu ako nema potrebe za agresivnom dijagnostikom (bronhoskopijom, pleuralnom punkcijom itd.). Poslije 4-5 dana uporednog davanja, kada je INR u terapijskog opsegu u 2 uzastopna mjerenja u 24h, UFH se obustavlja; kao alternativa, ona može biti praćena sa administracijom jednog od novih oralnih antikoagulansa dabigatrana ili endoksabana. Ukoliko se umjesto njih daju rivoraksaban ili apiksaban, peroralna terapija sa jednim od ova dva agensa, bi trebala početi nakon 1-2 dana administracije nefrakcionisanog heparina, LMWH ili fondaparina. U ovom posljednjem slučaju, liječenje akutne faze sastoji se od povećane doze OAK u prve 3 sedmice (rivoraksaban), ili unutar prvih 7 dana (apiksaban). Rezultati kliničkih studija o upotrebi NOAC-a u liječenju VTE pokazuju da ovi agensi nisu inferiorni (u pogledu efikasnosti) i da su potencijalno sigurniji (posebno u pogledu opasnosti od masivnog krvarenja) u odnosu na standardni heparin/ VKA režim. Iskustva sa primjenom NOAC-a su još ograničena, ali rastu kontinuirano.

LMWH i pentasaharid (fondaparin) odobreni za upotrebu u liječenju plućne embolije		
	Doza	Interval primjene
Enoksaparin- Clexane	1.0 mg/ kg ili 1.5 mg/ kg ^a	Svakih 12 sati Jednom dnevno ^a
Tinzaparin	175 U/ kg	Jednom dnevno
Dalteparin- Fragmin	100 IU/ kg ^b ili 200 IU/ kg ^b	Svakih 12 sati ^B Jednom dnevno
Nadroparin ^c	86 IU/ kg ili 171 IU/ kg	Svakih 12 sati Jednom dnevno
Fondaparin	5 mg (tjelesna težina < 50 kg); 7.5 mg (tjelesna težina 50 – 100 kg); 10 mg (tjelesna težina preko 100 kg)	Jednom dnevno

Svi navedeni lijekovi se primjenjuju pomoću subkutane injekcije. ^a Primjena enoksaparina jednom dnevno u dozi 1.5 mg/ kg je odobrena za liječenje PE kod hospitalizovanih pacijenata, u USA, i nekim evropskim zemljama (ne u svim). ^bKod pacijenata oboljelih od maligne bolesti, dalteparin se primjenjuje u dozi od 200 IU/ kg tjelesne težine (maksimalna doza 18000 IU) jednom dnevno u trajanju od mjesec dana, a nakon toga u dozi od 150 IU/ kg jednom dnevno još pet mjeseci. Nakon ovog perioda, liječenje se nastavlja primjenom antagonista vitamina K, ili LMWH, kontinuirano ili dok se maligna bolest ne smatra izliječenom. ^cNadroparin je odobren za liječenje PE, u nekim, ali ne u svim evropskim zemljama.

Trombolitička terapija. Trombolitički lijekovi uzrokuju direktnu lizu tromba povećanjem proizvodnje plazmina kroz aktivaciju plazminogena. Potencijalne prednosti, međutim, često se komplikuju relativno visokom incidencom hemoragijskih komplikacija. Dostupno je više trombolitičkih sredstava, a najviše su proučavane: streptokinaza, alteplaza (rt-PA) i urokinaza.

Tačna uloga trombolitičkih sredstava u akutnoj PE ostaje kontroverzna. Iako trombolitičkaterapija ubrzava brzinu trombolize, nema uvjerljivih dokaza koji bi ukazivali na to da smanjuje smrtnost, povećava konačnu masu embolijske rezolucije kada se mjeri 7 dana, smanjuje tromboembolijsku stopu recidiva, poboljšava simptomatski ishod ili smanjuje učestalost CTEPH. Čest predmet rasprave su podaci o tome da je upotreba trombolitičkih sredstava povezana sa znatno povećanim rizikom od krvarenja, uključujući intrakranijalno krvarenje. Intrakranijalna krvarenja dogodila su se u 0,5% do 3,0% bolesnika liječenih trombolitičkim sredstvima u ispitivanjima koja su procijenila upotrebu tih sredstava u PE i infarktu miokarda. Na temelju tih podataka, i uz pretpostavku da ne postoji kontraindikacija za njegovu upotrebu, korištenje trombolitičke terapije u PE čini se prikladnom kada se ubrzana stopa trombolize može smatrati spašavanjem života. To se posebno odnosi na pacijente sa PE koji su hemodinamski nestabilni (stopa smrtnosti 30%), pacijente koji razvijaju hemodinamsku nestabilnost tokom konvencionalne terapije heparinom i pacijente sa PE povezanom sa intrakavitalnim trombima u desnom srcu.

Uloga trombolitičke terapije kod bolesnika sa anatomski masivnom PE ili ehokardiografskim dokazima disfunkcije RV u odsutnosti sistemske hipotenzije je manje dobro definisana. Strategije stratifikacije rizika pomoću ehokardiografije, nivoa troponina ili natriuretskih peptida (BNP) u mozgu

trenutno su predmet istraživanja i moći će pomoći u rješavanju ovog područja kontroverzi. U današnje vrijeme nalaz disfunkcije RV na ehokardiografiji u odsustvu hemodinamske nestabilnosti ne bi trebalo da služi kao opravdanje za rutinsku upotrebu trombolitičke terapije. Približno 40% do 50% bolesnika sa simptomatskim PE ima ehokardiografski dokaz disfunkcije RV. Takođe su izrađeni već pomenuti klinički sistemi bodovanja sposobni za procjenu rane 30- dnevne stope smrtnosti kod bolesnika sa akutnom PE, ali oni izgledaju najprikladniji za identifikaciju bolesnika sa niskim rizikom smrtnosti koji mogu biti pogodni za kućno liječenje ali ne i za identifikaciju onih sa dovoljno visokim rizikom smrtnosti kako bi se opravdala upotreba trombolitičke terapije. Normotenzivni pacijenti sa dokazima disfunkcije RV, su izgleda izloženi većem riziku za nepovoljan ishod u poređenju sa bolesnicima bez disfunkcije RV. Međutim, sve dok se ne utvrde kriteriji koji jasnije definišu taj podskup pacijenata koji će imati koristi od trombolitičke terapije, postoji mala osnova za izlaganje svih takvih pacijenata znatnom riziku od hemoragijskih komplikacija povezanih sa ovom intervencijom. PEITHO (tromboliza plućne embolije), velika multicentrična studija dizajnirana za 1000 bolesnika, trenutno je u toku i ocjenjuje efikasnost i sigurnost tenekteplaze kod normotenzivnih bolesnika sa dokazima disfunkcije RV.

Zbog nuspojava i produženog perioda infuzije, mnogi doktori nerado upotrebljavaju trombolitike u slučajevima DVT-a, bez obzira jesu li dani sistemski ili lokalno kateterom usmjerenom infuzijom. Kod odabranih bolesnika sa simptomatskom iliofemoralnom trombozom, kateterom usmjerena tromboliza, bilo samostalno ili u kombinaciji s angioplastikom ili stentom, može rezultirati povećanom venskom prohodnošću i može poboljšati kvalitet života.

Trombolitičko liječenje akutne PE obnavlja plućnu perfuziju mnogo brže nego sama primjena UFH. Rano otklanjanje plućne opstrukcije dovodi do promptnog smanjenja pritiska u plućnim arterijama i otpora, uz konkomitantno poboljšanje funkcije RV. Infuzija UFH bi trebala biti zaustavljena tokom administracije streptokinaze ili urokinaze; ona se može nastaviti tokom rtPA infuzije. Kod pacijenata koji su primili LMWH ili fondaparin, u vrijeme kada je tromboliza započeta, infuzija UFH bi trebala biti odložena 12-14h od primjene posljednje LMWH injekcije (koja se daje 2x dnevno) ili 24h nakon posljednje injekcije LMWH ili fondaparina (koji se daju 1x dnevno). Obzirom na povećani rizik od krvarenja udružen sa trombolizom i na postojanje mogućnosti da će biti potrebno odmah zaustaviti ili preokrenuti antikoagulantni efekat heparina, razumno je nastaviti antikoagulantnu terapiju sa UFH nekoliko sati nakon završetka trombolitičkog tretmana prije prelaska na LMWH ili fondaparin.

Odobreni trombolitički režimi u liječenju plućne embolije	
Streptokinaza	250 000 IU kao doza opterećenja tokom prvih 30 minuta, a potom 100 000 IU/ h tokom 12-24h Ubrzani režim: 1.5 miliona IU tokom 2 sata
Urokinaza	4400 IU/ kg kao doza opterećenja tokom 10 minuta, a potom 4400 IU/ kg/ h tokom 12-24h Ubrzani režim: 3 miliona IU tokom 2 sata
rtPA	100mg u toku 2 sata, ili 0.6 mg/ kg u toku 15 minuta (maksimalna doza 50 mg)

IU= Internacionalna jedinica; rtPA= Rekombinantni tkivni aktivator plazminogena

Kontraindikacije za trombolitičku terapiju:

- 1. Apsolutne kontraindikacije:** Hemoragijski moždani udar ili moždani udar nepoznatog uzroka bilo kada, Ishemijski moždani udar u prethodnih 6 mjeseci, Oštećenje ili neoplazma centralnog nervnog sistema, Velika trauma/ operacija/ povreda glave u prethodnih 3 mjeseca, Krvarenje iz gastrointestinalnog trakta u posljednjih mjesec dana, Poznata hemoragijska dijateza.
- 2. Relativne kontraindikacije:** TIA u prethodnih 6 mjeseci, Oralna antikoagulantna terapija, Trudnoća ili unutar prve sedmice od porođaja, Ne- kompresibilne punkcije, Traumatska resuscitacija (reanimacija), Refraktorna hipertenzija (sistolni krvni pritisak veći od 180 mmHg), Uznapredovalo oboljenje jetre, Infektivni endokarditis, Aktivni peptički ulkus.

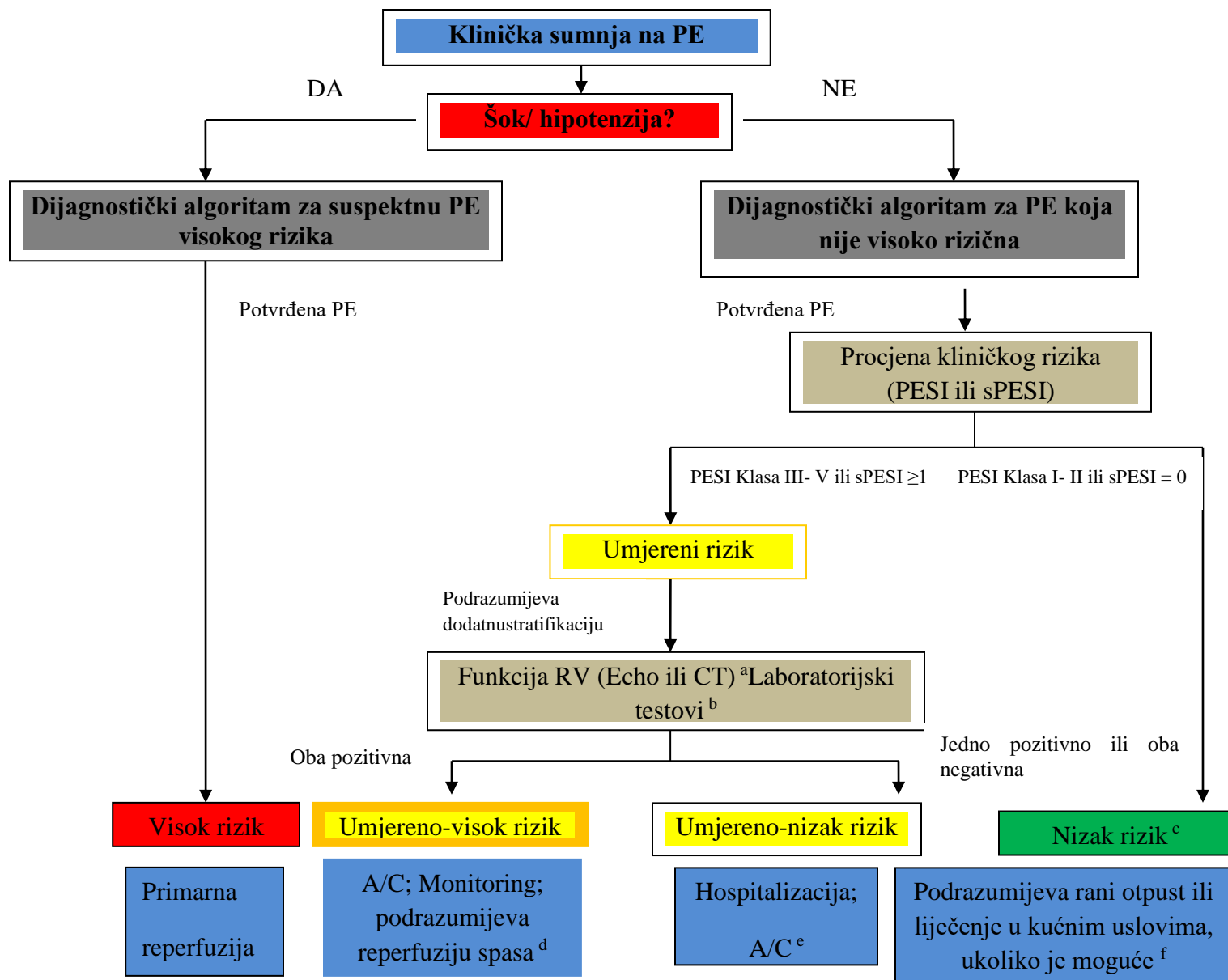
Kod predoziranja antidot za streptokinazu je epsilon aminokapronska kiselina ordinira se 100 mg/kg polako i.v. ili Antagosan (Aprotinin) 200 000 KIJ.

Hirurška embolektomija. Plućna embolektomija je tehnički relativno jednostavan operativni zahvat. Brzim multidisciplinarnim pristupom i postavljanjem individualnih indikacija za embolektomiju prije hemodinamskog kolapsa, smanjuje se perioperativni rizik mortaliteta na 6% i čak još manje. Preoperativna tromboliza povećava rizik od krvarenja, ali ne predstavlja apsolutnu kontraindikaciju za hiruršku embolektomiju.

Perkutana kateter embolektomija. Cilj interventnog tretmana je uklanjanje tromba koji opstruiše glavne plućne arterije, da bi se ubrao oporavak funkcije RV, smanjili simptomi, i poboljšalo preživljavanje. Za pacijente kod kojih je tromboliza apsolutno kontraindikovana, interventni tretman podrazumijeva: 1) fragmentaciju tromba pomoću balon katetera ili petlje; 2) reolitičku trombektomiju pomoću hidrodinamičkih katetera; c) sukcijsku trombektomiju pomoću aspiracionih katetera i 4) rotacijsku trombektomiju. Sa druge strane, za pacijente koji nemaju apsolutne kontraindikacije za trombolitički tretman, preferira se perkutana kateter embolektomija ili farmakomehanička tromboliza.

Venski filteri. Primjena venskih filtera je indikovana kod pacijenata sa akutnom PE koji imaju apsolutne kontraindikacije za primjenu antikoagulantne terapije, kao i kod pacijenata koji imaju potvrđenu rekurentnu PE uprkos primjeni odgovarajuće antikoagulantne terapije. Opservacijske studije pokazale su da primjena venskog filtera može smanjiti mortalitet vezan za PE u akutnoj fazi, a benefit treba potražiti u troškovima povećanog rizika od ponovne VTE.

Terapijski algoritam. Prilagođena terapijska strategija na osnovu rizika kod akutne PE.



A/C= Antikoagulantna terapija ^a Ukoliko je već urađena ehokardiografija tokom dijagnostičke obrade i pokazala disfunkciju RV, ili je CT verifikovano povećanje RV (RV/LV odnos dijametara ≥ 0.9), troponin test bi se trebao raditi samo u slučajevima u kojima primarna reperfuzija nije terapijska opcija (npr. kod ozbiljnih komorbiditeta ili kad je kratko očekivano preživljavanje pacijenta). ^bMarkeri oštećenja miokarda (npr. povišena koncentracija troponina I ili T u plazmi), ili prisustvo srčane insuficijencije kao rezultata disfunkcije RV (povišena koncentracija natriuretskog peptide u plazmi). Ukoliko su laboratorijski testovi srčanih biomarkera već urađeni tokom dijagnostičke obrade (npr. kod bola u grudima) i bili su pozitivni, treba se uraditi ehokardiogram radi procjene funkcije RV, ili je potrebno (ponovo) uraditi procjenu veličine RV pomoću CT-a. ^cPacijenti PESI Klase I- II, ili sPESI= 0, i sa povišenim koncentracijama srčanih biomarkera, ili sa znacima disfunkcije RV (imidžing testovi) se takođe klasifikuju u grupu umjereno-niskog rizika. Ovo se može primijeniti u situacijama u kojima su imidžing ili nalazi biomarkera dostupni prije izračunavanja indeksa kliničke ozbiljnosti. Ovi pacijenti vjerovatno nisu kandidati za liječenje u kućnim uslovima. ^dTromboliza, ukoliko su prisutni klinički znaci hemodinamske dekompenzacije (što je prije moguća); hirurška plućna embolektomija ili perkutana kateter embolektomija predstavljaju alternativni izbor sistemske trombolize, posebno ukoliko je rizik od krvarenja visok. ^eMonitoring treba obezbijediti za pacijente sa potvrđenom PE i pozitivnim troponinskim testom, čak i ukoliko nisu prisutni znaci disfunkcije RV na ehokardiografiji ili CT-u. ^fPojednostavljena verzija PESI nije validirana u prospektivnim kliničkim studijama o liječenju u kućnim uslovima; faktori uključena

Preporuke za liječenje u akutnoj fazi	Klasa ^a	Nivo ^b
PE sa šokom ili hipotenzijom		
Preporučuje se bez odgode započeti liječenje intravenskom primjenom UFH kod pacijenata sa PE- visokog rizika.	I	C
Preporučuje se trombolitička terapija.	I	B
Hirurška plućna embolektomija se preporučuje kod pacijenata kod kojih je kontraindikovana trombolitička terapija ili nakon njenog neuspjeha. ^c	I	C
Perkutana kateter embolektomija trebala bi se uzeti u obzir kao terapijska alternativna hirurškoj plućnoj embolektomiji kod pacijenata kod kojih je kontraindikovana trombolitička terapija u punoj dozi ili nakon njenog neuspjeha. ^c	IIa	C

^aKlasa preporuke ; ^bNivo dokaza ; ^cEkspertiza i izvori su dostupni na našem website.

Preporuke za liječenje u akutnoj fazi	Klasa ^a	Nivo ^b
PE bez šoka ili hipotenzije (PE niskog ili umjerenog rizika) ^c		
Antikoagulantna terapija - Kombinacija parenteralnog liječenja sa VKA		
Primjena antikoagulantne terapija sa UFH kod pacijenata sa visokom ili srednjom kliničkom vjerovatnoćom PE, preporučuje se bez odgode dok je dijagnostika još uvijek u toku .	I	C
Primjena LMWH ili fondaparina je preporučeni oblik parenteralne antikoagulantne terapije u akutnoj fazi liječenja za većinu pacijenata.	I	A
Paralelno sa primjenom parenteralne antikoagulantne terapije, preporučuje se primjena VKA, sa ciljem postizanja vrijednosti INR 2.5 (od 2-3).	I	B
Antikoagulantna terapija- novi oralni antikoagulansi		
Kao alternativni izbor kombinaciji parenteralne antikoagulantne terapije sa VKA, preporučuje se antikoagulantna terapija sa rivoraksabanom (15 mg dva puta dnevno tokom 3 sedmice, a nakon toga 20 mg jednom dnevno).	I	B
Kao alternativni izbor kombinaciji parenteralne antikoagulantne terapije sa VKA, preporučuje se antikoagulantna terapija sa apiksabanom (10 mg dva puta dnevno 7 dana, a nakon toga 5 mg dva puta dnevno).	I	B
Kao alternativni izbor liječenju sa VKA, preporučuje se administracija dabigatrana (150 mg dva puta dnevno ili 110 mg dva puta dnevno za pacijente starije od 80 godina, ili kod pacijenata koji su na konkomitantnoj terapiji sa verapamilom) nakon primjene parenteralne antikoagulantne terapije u akutnoj fazi liječenja.	I	B^d
Kao alternativni izbor liječenju sa VKA, administracija edoksabana se preporučuje nakon primjene parenteralne antikoagulantne terapije u akutnoj fazi liječenja.*	I	B
Novi oralni antikoagulansi (rivoraksaban, apiksaban, dabigatran, edoksaban) se ne preporučuju kod pacijenata sa ozbiljnim oštećenjem bubrežne funkcije. ^e	III	A
Reperfuzija		
Rutinska primjena primarne sistemske trombolize se ne preporučuje kod	III	B

pacijenata bez šoka ili hipotenzije.		
Preporučuje se stalni monitoring pacijenata sa umjerenim- visokim rizikom PE, radi ranog otkrivanja hemodinamske dekompenzacije i pravovremene primjene reperfuzione terapije spasa.	I	B
Trombolitičku terapiju bi trebalo primijeniti kod pacijenata sa umjerenim- visokim rizikom PE i kliničkim znacima hemodinamske dekompenzacije.	IIa	B
Hiruršku plućnu embolektomiju bi trebalo primijeniti kod pacijenata sa umjerenim- visokim rizikom PE, ukoliko je procijenjeni rizik od krvarenja zbog primjene trombolitičke terapije visok. ^f	IIb	C
Perkutanu kateter embolektomiju bi trebalo primijeniti kod pacijenata sa umjerenim- visokim rizikom PE, ukoliko je procijenjeni rizik od krvarenja zbog primjene trombolitičke terapije visok. ^f	IIb	B
Rani otpust i liječenje u kućnim uslovima		
Pacijenti sa akutnom PE niskog rizika, trebali bi se što ranije otpustiti i nastaviti liječenje u kućnim uslovima, ukoliko se može obezbijediti adekvatna kućna njega i antikoagulantna terapija.	IIa	A

*OPREZ: Edoksaban je trenutno u fazi registracije za liječenje VTE u Evropskoj Uniji. aPTT= Aktivno parcijalno tromboplastinsko vrijeme; INR= Internacionalni normalizovani odnos; ^aKlasa preporuke ; ^bNivo dokaza ^cPogledaj tabelu u odjeljku 4.4 radi definicija kategorija rizika. ^dRE- COVER i RE- COVER II se smatraju jednom velikom kliničkom studijom. ^eKlirens kreatinina manji od 30 ml/ min za rivoraksaban, dabigatran i edoksaban; a manji od 25 ml/ min za apiksaban. ^fEkspertiza i izvori su dostupni na našem website.

Preporuke za primjenu venskog filtera	Klasa^a	Nivo^b
IVC filteri se trebaju primijeniti kod pacijenata sa akutnom PE, kada postoje apsolutne kontraindikacije za antikoagulantnu terapiju.	IIA	C
IVC filteri se trebaju primijeniti kod ponovljene epizode PE uprkos terapijskom nivou antikoagulantne terapije.	IIA	C
Rutinska upotreba IVC filtera kod pacijenata sa PE se ne preporučuje.	III	A

IVC= Donja šuplja vena; PE= Plućna embolija ^aKlasa preporuke; ^bNivo dokaza

5. Trajanje antikoagulantnog liječenja

Tokom prošle decenije pojavili su se podaci koji su značajno izmijenili preporuke što se tiče trajanja antikoagulantne terapije nakon VTE. Središte ove promjene je svijest da VTE često predstavlja rekurentnu bolest i da je rizik za ponavljanje temeljen na inicijalnim faktorima, upornosti ili rješavanju tih faktora, i posljedicama početnog događaja. Pacijenti sa VTE povezanim sa prolaznim faktorima rizika imaju nizak rizik od ponavljanja. Pacijenti koji imaju postoperativnu VTE imaju najniži rizik. Međutim, godišnji rizik od recidiva još je uvijek u području od 3%. Čini se da je u ovoj grupi prikladna 3-mjesečna antikoagulacija (uz pretpostavku da je faktor rizika riješen). Pacijenti sa idiopatskom (neprovociranom) tromboembolijom imaju znatno veću stopu recidiva, što odgovara godišnjoj stopi događaja od 7,9% po pacijentu/ godini. Kod tih pacijenata antikoagulantna terapija može jednostavno odgoditi povratne tromboembolijske događaje, a mogući su i česti faktori rizika koje tek treba identifikovati. Stoga se preporučuje da se velika pažnja posveti produženoj terapiji kod onih sa niskim

rizikom od komplikacija krvarenja. Utvrđivanje bolesnika koji imaju povećan rizik od tromboembolijskog ponavljanja cilj je tekućih istraživačkih napora. Identifikovani su brojni klinički i serološki faktori koji predviđaju veću vjerovatnoću ponovnog VTE. To uključuje PE kao početnu prezentacijsku manifestaciju, starost veću od 65 godina, muški pol, dokaz DVT ultrazvukom i povišeni nivoi D-dimera mjereni na kraju terapije varfarinom, a zatim 1 mjesec nakon prestanka liječenja. Kod pacijenata sa VTE povezanom sa ireverzibilnim faktorima rizika, rizik apsolutnog recidiva zavisi od bolesti ili stanja. Pacijenti heterozigotni za faktor V Leidenove mutacije ili mutaciju protrombinske G20210A, iako pri višem riziku od rekurencije od onih bez mutacije, obično ne zahtijevaju dugotrajnu antikoagulaciju, za razliku od homozigota za bilo koju od tih mutacija ili pacijenata sa kombinacijom trombofilije (tj. heterozigotnog faktora V Leiden u kombinaciji s heterozigotnom mutacijom protrombina). Pacijenti sa antifosfolipidnim sindromom, aktivnim karcinomom i sa nedostatkom proteina S, C i antitrombina III imaju značajan rizik za tromboembolijsko ponavljanje i kod njih treba razmotriti doživotnu terapiju. Kod bolesnika sa 2 ili više epizoda rekurentnog VTE, trenutna preporuka je uzeti u obzir doživotnu antikoagulaciju sa intervalom ponovnog procjenjivanja omjera rizika i koristi. Ukratko, dugotrajna antikoagulacija treba biti zasnovana na procjeni rizika ponovne tromboembolije i krvarenja. Prikadnost terapije treba kontinuirano ponovno procjenjivati, a profilaksa se zaustavlja ako prednost više ne dostiže rizik. Cilj upotrebe antikoagulantne terapije kod pacijenata sa PE je, dakle, spriječavanje povratka VTE.

Preporuke za dužinu trajanja antikoagulantne terapije nakon PE kod neonkoloških pacijenata	Klasa ^a	Nivo ^b
Za sve pacijente sa PE preporučuje se antikoagulantna terapija kroz ≥ 3 mjeseca.	I	A
Kod pacijenata sa prvom epizodom PE i reverzibilnim faktorom rizika, preporučuje se prekid oralne antikoagulantne terapije nakon 3 mjeseca.	I	B
Potrebno je produžiti oralnu antikoagulaciju (>3 mjeseca) za bolesnike s prvom epizodom PE i neidentifikovanim faktorom rizika.	IIa	A
Oralno antikoagulantno liječenje VKA na neodređeno vrijeme preporučuje se bolesnicima sa antifosfolipidnim sindromom.	I	B
Oralno antikoagulantno liječenje u neograničenom trajanju preporučuje se pacijentima koji imaju rekurentni VTE (tj. bar jednu prethodnu epizodu PE ili DVT) koji nisu povezani s reverzibilnim faktorom rizika	I	B
Potrebno je produžiti oralnu antikoagulaciju (>3 mjeseca) za bolesnike s prvom epizodom PE povezane s trajnim faktorom rizika koji nije antifosfolipidnin sindrom.	Iia	C
Ukoliko se oralna antikoagulacija nastavi i nakon 3 mjeseca od PE kod pacijenta bez karcinoma, nakon 6 mjeseci terapije, razmotriti smanjenje doze NOAC-a: apiksabana (2,5 mg dnevno) ili rivaroksabana (10 mg dnevno).	Iia	A
U bolesnika koji odbijaju uzimanje ili ne mogu tolerisati bilo koji oblik	IIb	B

oralnih antikoagulanasa, aspirin ili sulodeksid mogu se koristiti za produženu VTE profilaksu.

PE= Plućna embolija; VKA= Antagonist vitamina K; NOAC-vitamin K neovisni oralni antikoagulansi^aKlasa preporuke; ^bNivo dokaza^cDugoročni podaci o upotrebi novih oralnih antikoagulanasa u sekundarnoj prevenciji PE još uvijek nisu dostupni. ^dB se odnosi na nivo dokaza za svaki lijek posebno

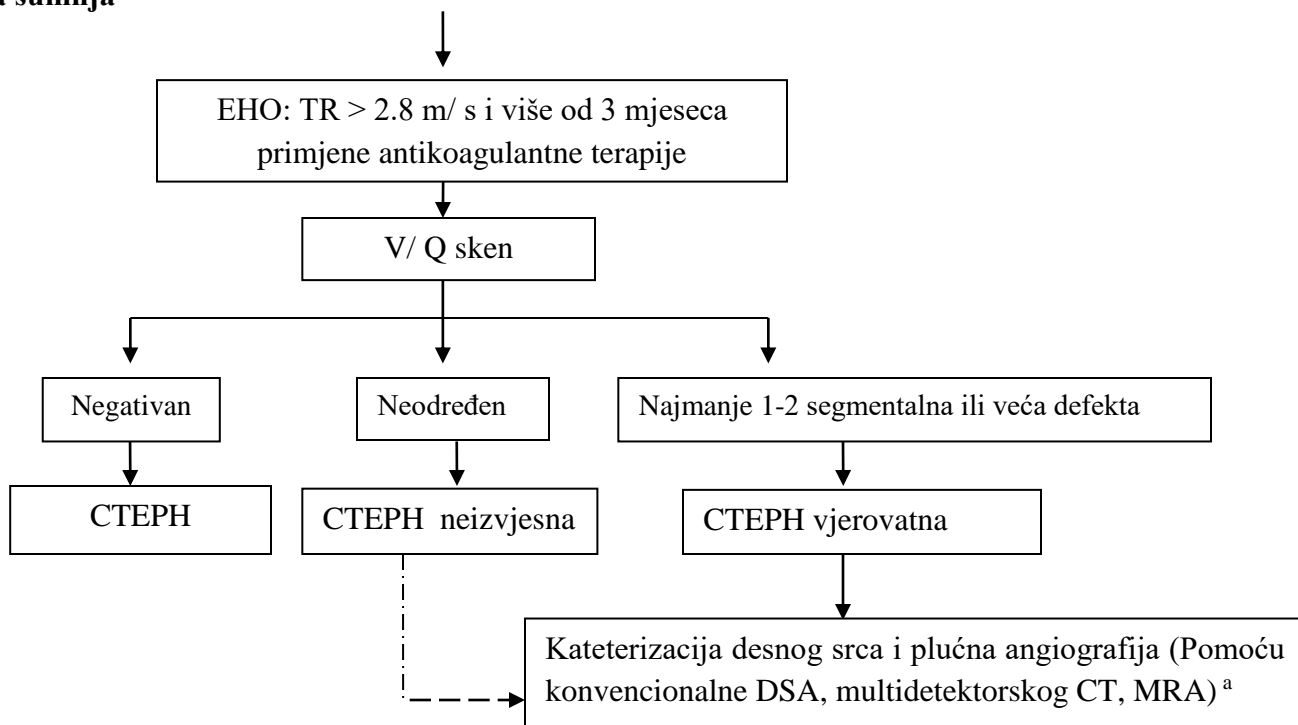
6. Hronična tromboembolijska plućna hipertenzija

Hronična tromboembolijska plućna hipertenzija (CTEPH) je dugotrajno, iscrpljujuće oboljenje uzrokovano hroničnom opstrukcijom glavnih plućnih arterija. Iako je stvarna prevalenca i godišnja incidenca CTEPH još uvijek nepoznata, podaci koji su nam dostupni upućuju na to da se ovo oboljenje događa kod otprilike 5 od milion stanovnika godišnje.

Dijagnoza. Planarna V/ Q plućna scintigrafija predstavlja glavni tj. prvi izbor u postavljanju dijagnoze CTEPH, jer je ona senzitivna u 96-97% slučajeva, a specifična kod 90-95%. Dodavanjem kontrasta, plućna scintigrafija pokazuje čak i nesegmentalne defekte perfuzije kod idiopatske plućne arterijske hipertenzije, kao i kod plućne okluzivne venske bolesti, ili normalan nalaz. CT plućna angiografija i kateterizacija desnog srca se neophodne za otkrivanje organizovanog tromba, odnosno za potvrdu prisustva prekapilarne plućne hipertenzije. Plućna angiografija trebala bi da odredi vrstu i distribuciju intraluminalnih promjena.

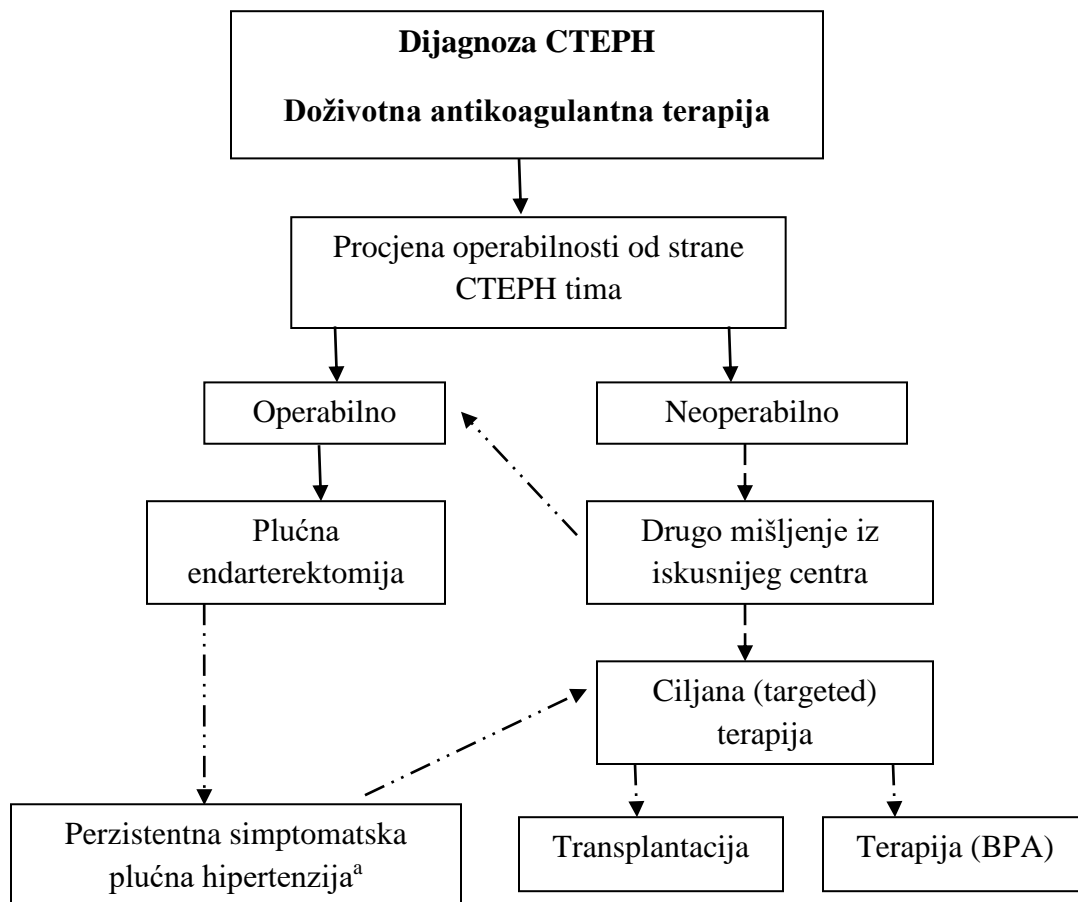
Algoritam za dijagnozu hronične tromboembolijske plućne hipertenzije

Klinička sumnja



CT= Kompjuterizovana tomografija (plućna angiografija i imidžing pluća visoke rezolucije u dijagnozi parenhimskih lezija); CTEPH= Hronična tromboembolijska plućna hipertenzija; DSA= Digitalna subtraktivna angiografija; TR= Brzina trikuspidalne regurgitacije. ^aKonvencionalna plućna angiografija pomoću DSA tehnike je zlatni standard imidžinga plućne vaskularne mreže. MDCT i MRA mogu zamijeniti konvencionalnu plućnu angiografiju ukoliko je dostupna stručna ekspertiza.

Algoritam za liječenje hronične tromboembolijske plućne hipertenzije

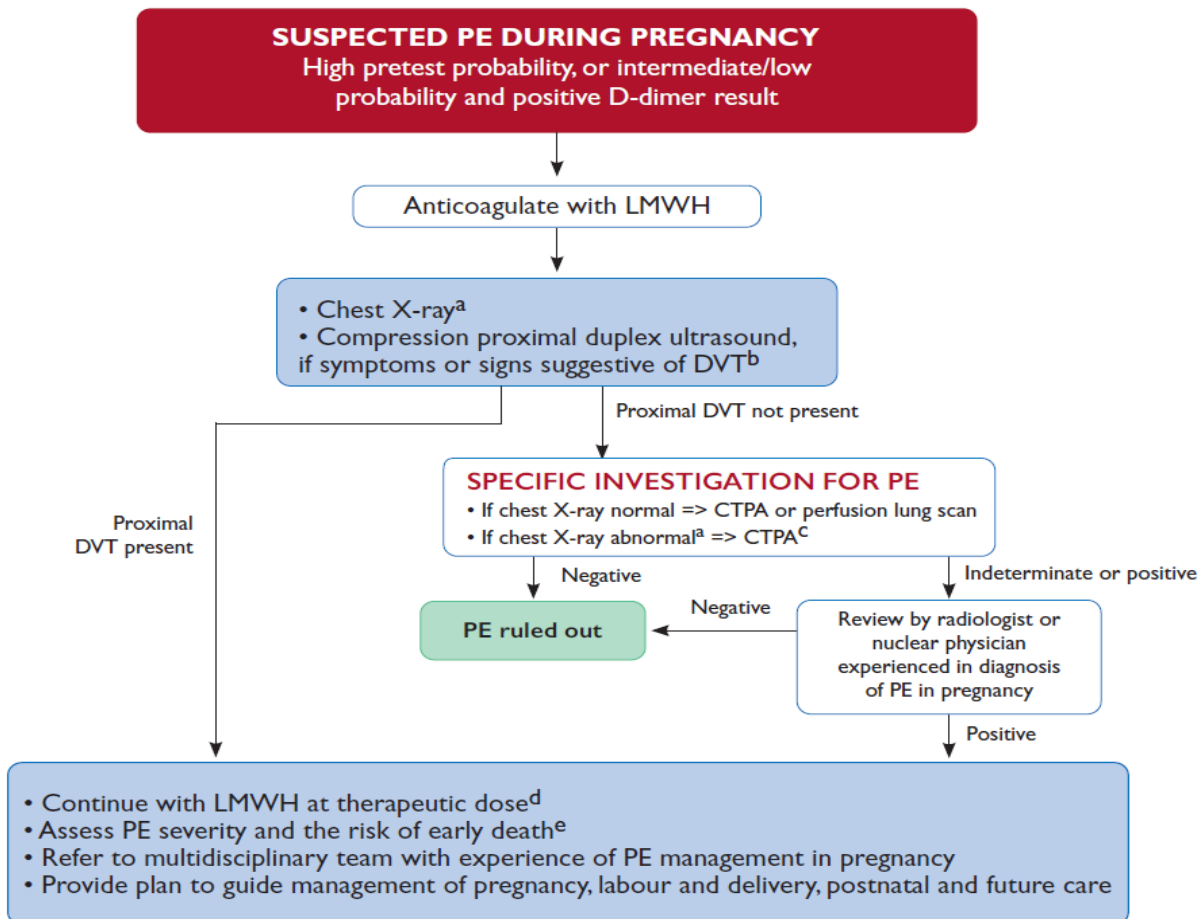


Preporuke za CTEPH	Klasa ^a	Nivo ^b
Pacijente koji nakon PE (PE survivors), i dalje imaju perzistentnu dispneju, trebalo bi evaluirati dijagnostički u pogledu CTEPH.	IIa	C
Skrining za CTEPH kod asimptomatskih pacijenata nakon PE, se ne preporučuje.	III	C
Preporučuje se kod svih pacijenata sa CTEPH procjena u pogledu operabilnosti i drugih terapijskih strategija od strane multidisciplinarnog ekspertskog tima.	I	C
Doživotna antikoagulantna terapija se preporučuje kod svih pacijenata sa CTEPH.	I	C
Hirurška PEA se preporučuje kod pacijenata sa CTEPH.	I	C
Riociguat se preporučuje kod simptomatskih pacijenata koji su klasifikovani kao CTEPH neoperabilni od strane CTEPH tima u čijem sastavu se nalazi najmanje jedan iskusni PEA hirurg, ili kod pacijenata koji imaju perzistentnu/ rekurentnu CTEPH nakon hirurškog tretmana.	I	B
Off-label upotreba lijekova odobrenih za PAH, može se uzeti u obzir kod simptomatskih pacijenata koji su klasifikovani kao CTEPH neoperabilni od strane CTEPH tima, u čijem sastavu se nalazi najmanje jedan iskusni PEA hirurg.	IIb	B

7. Posebni problemi

Trudnoća

Akutna plućna embolija ostaje vodeći uzrok smrti trudnica u razvijenim zemljama svijeta. Na prijem, u Velikoj Britaniji i Irskoj, tromboza i tromboembolizam su najčešći uzroci direktnog smrtnog ishoda (smrt kao posljedica trudnoće, bez ranije postojećih faktora rizika) trudnice. Rizik za VTE je veći kod trudnica u odnosu na osobe koje nisu trudne, povećava se tokom trudnoće, a dostiže vrhunac u postpartalnom periodu. Dodatni faktor rizika u trudnoći je vitrofertilizacija. Ostali važni faktori rizika uključuju ranije verifikovan VTE, gojaznost, razne komorbiditete, mrtvorodenje, preeklampsiju, postporođajno krvarenje i carski rez.



LMWH je tretman izbora za PE tokom trudnoće. U odnosu na VKA i NOAC, LMWH ne prelazi preko placente i ne predstavlja rizik od fetalne hemoragije ili teratogenosti. Štaviše, iako je UFH takođe siguran u trudnoći, LMWH ima više predvidljivu farmakokinetiku i povoljniji profil

rizika. Iako nijedno randomizovano kontrolisano ispitivanje nije procijenilo optimalnu dozu LMWH za liječenje PE tokom trudnoće, trenutno objavljeni podaci favoriziraju slično doziranje kao i kod osoba koje nisu trudne. Primjena UFH povezuje se sa trombocitopenijom i potencijalno mogućim smanjenjem koštane gustoće. Fondaparinuks se može razmotriti ako postoji alergija ili negativna reakcija na LMWH, iako nedostaju čvrsti podaci, ali je dokazan mali transplacentni prolaz. VKA prelaze placentu i povezani su sa dobro definisanom embriopatijom tokom prvog trimestra. Primjena VKA-a u trećem tromjesečju može rezultovati neonatalnim krvarenjem, kao i abrupcijom placentae. Varfarin može biti povezan s anomalijama CNS-a fetusa. NOAC su kontraindikovani u trudnoći. LMWH i varfarin mogu se davati dojiljama, upotreba NOAC-a se ne preporučuje. Kraj trudnoće kao i sam porođaj kod ovakvih pacijentica zahtjeva multidisciplinarni pristup. U visokorizičnim situacijama, na primjer kod bolesnica sa nedavnom PE, preporučuje se pretvaranje LMWH u UFH ≥ 36 h prije poroda. Infuziju UFH treba prekinuti 4 do 6 sati prije predviđenog poroda, a APTT treba da bude u normalnom opsegu prije regionalne anestezije. Antikoagulantni tretman se nastavlja ≥ 6 sedmica po porođaju, sa minimalnim trajanjem od 3 mjeseca. Embolizacija amnionskom tečnošću rijetko je stanje koje se javlja tokom trudnoće ili ubrzo nakon porođaja. Dijagnoza se postavlja dosta teško i uglavnom je klinička. Karakteriše se neobjašnjivim, iznenadnim kardiovaskularnim ili respiratornim pogoršanjem, često pratećenim DIK-om.

Preporuke za PE u trudnoći	Klasa ^a	Nivo ^b
Sumnja na PE kod trudnih žena, opravdava upotrebu validnih metoda u postavljanju dijagnoze	I	B
Mjerenje D- dimera može se uraditi u cilju izbjegavanja nepotrebnog izlaganja zračenju, jer negativan rezultat ima isti klinički značaj kao i kod žena koje nisu trudne. Venska kompresivna ultrasonografija može se uraditi u cilju izbjegavanja nepotrebnog izlaganja zračenju, jer dijagnoza proksimalne DVT potvrđuje PE.	IIa	B
NOAC se ne preporučuje tokom trudnoće ili dojenja.	III	C
Perfuziona scintigrafija može se uraditi radi isključivanja sumnje na PE kod trudnih žena sa normalnim rendgenogramom srca i pluća. CTPA je potrebna i preporučljiva ukoliko postoji abnormalan nalaz rendenograma srca i pluća.	IIa	C
Tromboliza ili hirurška embolektomija trebaju se uzeti u obzir za trudnice s visokorizičnom PE.	IIa	C
Terapija LMWH (doza zavisi od tjelesne težine) se preporučuje u terapiji PE bez šoka ili hipotenzije kod trudnih žena,	I	B

CTPA= Kompjuterizovana tomografija, plućna angiografija; DVT= Duboka venska tromboza; LMWH= Niskomolekularni heparin; PE= Plućna embolija; NOAC-vitamin K neovisni oralni antikoagulansi. ^aKlasa preporuke; ^bNivo dokaza

Plućna embolija i maligna bolest

Prema dostupnim podacima, pet randomizovanih kontrolisanih studija uspoređivalo je LMWH i konvencionalni tretman (heparin, potom prevođenje na VKA) u liječenju VTE-a kod pacijenata sa malignom bolešću. Otkriveno je da LMWH smanjuje rizik od ponovnog VTE-a za 40% s rizikom velikih komplikacija kao što su krvarenja sličnim onima kod primjene VKA. Prema tome, LMWH su postali standard tretmana ove grupe bolesnika. Ipak, treba naglasiti da je apsolutna stopa rekurentne VTE kod pacijenata na LMWH i dalje visoka (7-9%) upoređenju s onom opaženom u bolesnika bez karcinoma s VTE na konvencionalnom liječenju koja iznosi 1,5-3%. Bez obzira na navedeno, na temelju trenutno dostupnih dokaza, kao što je prethodno opisano, bolesnike s akutnom PE i karcinomom, pogotovo one s gastrointestinalnim karcinomom, treba tretirati LMWH kroz ≥ 3 - 6 mjeseci. Ovo se također odnosi na bolesnike kod kojih je oralno liječenje neizvedivo zbog problema sa unosom ili apsorpcijom te na one s teškim oštećenjem bubrega. U svim ostalim slučajevima, posebno u bolesnika kod kojih se predviđa nizak rizik od krvarenja i bez gastrointestinalnih tumora, izbor između LMWH i edoksabana ili rivaroksabana je prepušten je procjeni ljekara. Ne smije se zaboraviti da vrlo često PE može biti prvi i jedini znak postojanja okultnog karcinoma. Takođe, i „slučajno“ verifikovana PE kod maligne bolesti, treba biti tretirana kao simptomatska bez obzira na veličinu zahvaćenog krvnog suda.

Preporuke za PE kod maligne bolesti	Klasa ^a	Nivo ^b
Edoksaban treba smatrati alternativom LMWH u bolesnika sa malignom bolesti koja nije gastrointestinalnog porijekla.	IIa	B
Rivaroksaban treba smatrati alternativom LMWH u bolesnika sa malignom bolesti koja nije gastrointestinalnog porijekla.	IIa	C
Kod pacijenata sa PE i malignom bolesti, potrebno je započeti terapiju sa subkutanom LMWH (prema tjelesnoj težini) u prvih 6 mjeseci.	IIa	A
Kod pacijenata sa PE i malignom bolesti, produžena antikoagulantna terapija (nakon prvih 6 mjeseci) trebala bi se primijeniti doživotno ili dok se ne izliječi maligna bolest. U bolesnika s karcinomom treba razmotriti liječenje slučajnih PE na isti način kao simptomatske PE, ako ono uključuje segmentne ili više proksimalne grane, više subsegmentnih krvnih sudova ili jedan jedini subsegmentni krvni sud zajedno s dokazanim DVT-om.	IIa	B

LMWH= Niskomolekularni heparin; PE= Plućna embolija; DVT=duboka venska tromboza. ^aKlasa preporuke; ^bNivo dokaza

Ne-trombotski plućni embolizam. Različite vrste ćelija mogu uzrokovati ne-trombotski plućni embolizam, uključujući adipocite, ćelije hematopoeze, amnionske, trofoblastične, kao i tumorske ćelije. Osim njih i bakterije, gljivice, paraziti, strane materije, a takođe i vazduh mogu dovesti do PE. Simptomi su slični kao i kod akutne VTE i uključuju dispneju, tahikardiju, bol u grudima, kašalj i povremeno hemoptizije, cijanozu i sinkopu. Dijagnoza ne-trombotskog plućnog embolizma može predstavljati izazov. U slučaju da se radi o sitnim česticama, mikroembolusima, oni se ne mogu detektovati pomoću CT-a. Liječenje je obično suportivno, ali se može razlikovati u zavisnosti od uzroka ne-trombotskog plućnog embolizma. Obzirom da je ova bolest rijetka, klinička iskustva i dokazi su ograničeni i zasnivaju se uglavnom na malim serijama slučajeva.

LITERATURA:

1. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal* (2019)00,161.
2. J.Vučičević Trobok. Dijagnostika i liječenje plućne tromboembolije. *Pneumon* 2013. UDK: 616.24-005:616-085.
3. Michael A Grippi, Jack A Elias, Jay A Fishman et al. *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. New York: McGraw-Hill Medical; 2015. ISBN-13: 978-0071807289. ISBN-10: 0071807284
4. B Taylor Thompson et al. Overview of acute pulmonary embolism in adults. Aug 2018. Available: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-acute-pulmonary-embolism-in-adults?source=see_link
5. Russell D Hull. Venous thromboembolism: Anticoagulation after initial management. Available: <https://www.uptodate.com/contents/venous-thromboembolism-anticoagulation-after-initial-management>
6. Greer I, Hunt BJ. Low molecular weight heparin in pregnancy: current issues. *Br J Haematol* 2005;128:593.
7. Baglin T, Barrowcliffe TW, Cohen A, Greaves M; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the use and monitoring of heparin. *Br J Haematol* 2006;133:19.
8. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, Hylek EM, Kakkar A, Konstantinides SV, McCumber M, Ozaki Y, Wendelboe A, Weitz JI. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:2363-71.
9. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:1911-6.
10. Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH. Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulm Circ* 2011;1:365-376.