

# Opterećenje desnog srca u plućnom embolizmu

---

Hohšteter, Bea

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:381973>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-19**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Bea Hohšteter**

**Opterećenje desnog srca  
u plućnom embolizmu**

**DIPLOMSKI RAD**



Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, Klinika za plućne bolesti Jordanovac, pod vodstvom doc. dr. sc. Gordane Pavliše, dr.med., i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./ 2020.

## POPIS KRATICA

ABC (eng. Airway, Breathing and Circulation) – protokol provjere i zbrinjavanja respiracije, održanosti dišnog puta i cirkulacije u hitnog bolesnika

aPTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

ATP – adenzin-3-fosfat

BNP – B-tip natriuretičkog peptida

CDT (eng. catheter-directed therapy) – endovaskularna intervencija uz pomoć katetera

CI (eng.confidence interval) – interval pouzdanosti

ClCr – klirens kreatinina ClCr

CNS (eng. central nervous system) – središnji živčani sustav

COX (eng. cyclooxygenase) – ciklooksigenaza

CO<sub>2</sub> – ugljikov dioksid

CPAP (eng. continuous positive airway pressure) – kontinuirana ventilacija pozitivnim tlakom

CPB (eng. cardiopulmonary bypass) – kardiopulmonalna prenosnica

CT – kompjuterizirana tomografija

CTEPH (eng. chronic thromboembolic pulmonary hypertension) –kronični plućni tromboembolizam

CTPA (eng. computed tomographic pulmonary angiography) – kompjuterizirana tomografska plućna angiografija

CUS (eng. compression ultrasonography) – kompresivna ultrasonografija

CVI – cerebro-vaskularni incident

DV – desni ventrikul

DVT – duboka venska tromboza

ECMO (eng. extracorporeal membrane oxygenation) – ekstrakorporalna membranska oksigenacija

EF – ejekcijska frakcija

eGFR (eng. estimated glomerular filtration rate) – procijenjena glomerularna filtracija

ELISA (eng. enzyme-linked immunosorbent assay) – imunoenzimski test

EKG – elektrokardiogram

ERC (eng. European Respiratory Society) – Europsko respiratorno društvo

ESC (eng. European Society of Cardiology) – Europsko kardiološko društvo

H-FABP (eng. heart-type fatty acid-binding protein) – srčani protein koji veže masne kiseline

HFNC (eng. high-flow nasal cannula) – visokoprotlačna oksigenoterapija

HIT – heparinom inducirana trombocitopenija

IM – infarkt miokarda

IU (eng. international unit) – internacionalna jedinica

i.v. – intravenski

KKS – kompletna krvna slika

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

LMWH (eng. low-molecular weight heparin) – heparin niske molekularne težine

LR (eng. likelihood ratio) – omjer vjerojatnosti

LV – lijevi ventrikul

MAP (eng. mean arterial pressure) – srednji arterijski tlak

MR – magnetska rezonancija

MRC skala ( Medical Research Council scale) – ljestvica Vijeća za istraživanja u medicini

NIV – neinvazivna ventilacija

NO – dušikov oksid

NOAC-i (eng. non-vitamin K antagonist oral anticoagulants) – novi oralni antikoagulansi

NT-proBNP – N-terminalni natriuretički propeptid B-tipa

OR (eng. odds ratio) – omjer vjerojatnosti

O<sub>2</sub> – kisik

PA – plućna angiografija

PAD (eng. peripheral artery disease) – periferna arterijska bolest

PAP (eng. pulmonary artery pressure) – plućni arterijski tlak

PDE-5 (eng. phosphodiesterase-5) – fosfodiesteraza-5

PE (eng. pulmonary embolism) – plućni embolizam (embolija)

PESI (eng. Pulmonary Embolism Severity Index) – bodovni sustav za procjenu težine PE

PERC (eng. Pulmonary Embolism Rule-out Criteria) – kriteriji za isključenje PE

PERT (eng. Pulmonary embolism response team) – interdisciplinarni tim za skrb o bolesnicima s plućnim embolizmom

PVAT (eng. pulmonary velocity acceleration time) – vrijeme postizanja vršne brzine protoka u plućnoj arteriji

PVR (eng. pulmonary vascular resistance) – plućna vaskularna rezistencija

Q – perfuzija

rtPA – rekombinantni tkivni plazminogeni aktivator

SAD – Sjedinjene Američke Države

s.c. – subkutano

sGC (eng. soluble guanylate cyclase) – topljiva gvanilat-ciklaza

SK – streptokinaza

SMV – srčani minutni volumen

SpO<sub>2</sub> – periferna saturacija kisikom

sPESI (eng. simplified PESI) – pojednostavljeni bodovni sustav za procjenu težine PE

RVAD (eng. right ventricular assist device) – uređaj za mehaničku potporu desnoj klijetki

TAPSE (eng. tricuspid annular plane systolic excursion) – amplituda sistoličke pokretljivosti trikuspidalnog prstena

TEE (eng. transoesophageal echocardiography) – transezofagealna ehokardiografija

tPA – humani tkivni plazminogeni aktivator

TRPG (eng. tricuspid regurgitation peak gradient) – vršni gradijent protoka uslijed trikuspidne regurgitacije

TRPV (eng. tricuspid regurgitation velocity gradient) – vršna brzina protoka uslijed trikuspidne regurgitacije

TTE (eng. transthoracic echocardiogram) – transtorakalna ehokardiografija

TxA<sub>2</sub> – tromboxan A<sub>2</sub>

UFH (eng. unfractionate heparin) – nefrakcionirani heparin

uPA – urokinaza, urokinazni-tip plazminogenog aktivatora

USAT (eng. Ultrasound-Guided Catheter Directed Thrombolysis) – ultrazvučno vođena farmakomehanička tromboliza

V – ventilacija

VA-ECMO – vensko-arterijski ECMO

VKA (eng. vitamin K antagonists) – antagonisti vitamina K

V/Q – omjer ventilacije i perfuzije

V/Q scan – ventilacijsko/perfuzijska scintigrafija pluća

VTE (eng. venous thromboembolism) – venski tromboembolizam

VV-ECMO – veno-venski ECMO

5-HT – serotonin

# SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>2. RIZIČNI FAKTORI .....</b>	<b>3</b>
2.1. PRIMARNI RIZIČNI FAKTORI ZA RAZVOJ VTE .....	3
2.2. SEKUNDARNI RIZIČNI FAKTORI ZA RAZVOJ VTE .....	3
2.3. KLINIČKA STRATIFIKACIJA RIZIČNIH FAKTORA ZA RAZVOJ VTE .....	4
<b>3. PATOFIZIOLOGIJA .....</b>	<b>6</b>
3.1. PROMJENE U IZMJENI PLINOVA .....	6
3.2. VASKULARNE PROMJENE, OPTEREĆENJE SRCA I UTJECAJ NA HEMODINAMIKU .....	7
<b>4. KLINIČKA SLIKA.....</b>	<b>10</b>
4.1. PE VIĐENA KROZ KLINIČKE SINDROME .....	10
4.2. „ASIMPTOMATSKA PE“ .....	11
4.3. PE PRAĆENA AKUTNOM SRČANOM DEKOMPENZACIJOM I HEMODINAMSKIM OPTEREĆENJEM... 11	
4.3.1. Prisutnost sinkope u bolesnika s PE .....	12
4.3.2. Značajnost smanjene periferne saturacije.....	13
4.3.3. EKG promjene u PE .....	14
<b>5. PREDDIJAGNOSTIČKA PROCJENA MOGUĆNOSTI POSTOJANJA PE .....</b>	<b>16</b>
5.1. UČESTALOST I POUZDANOST POJEDINIH SIMPTOMA U PE.....	16
5.2. WELLS KRITERIJI, GENEVA SCORE I PERC SUSTAV ZA ISKLJUČENJE PE .....	17
<b>6. DIJAGNOSTIKA .....</b>	<b>19</b>
6.1. KOMPARIACIJA OBRADE HEMODINAMSKI STABILNOG I NESTABILNOG BOLESNIKA SA SUMNJOM NA PE.....	19
6.2. LABORATORIJSKI PARAMETRI .....	20
6.2.1. Nespecifična laboratorijska obrada .....	20
6.2.2. D-dimeri .....	21
6.2.3. Markeri opterećenja, disfunkcije i oštećenja srca.....	21
6.3. RTG SRCA I PLUĆA .....	23
6.4. ULTRAZVUČNA DIJAGNOSTIKA .....	24
6.4.1. Transtorakalna ehokardiografija (eng. bedside transthoracic echocardiogram, TTE).....	24
6.4.2. Kompresivna ultrasonografija (compression ultrasonography, CUS).....	27
6.4.3. Transezofagealna ehokardiografija (transoesophageal echocardiography, TEE).....	28



6.5. KOMPJUTERIZIRANA TOMOGRAFSKA PLUĆNA ANGIOGRAFIJA (COMPUTED TOMOGRAPHIC PULMONARY ANGIOGRAPHY, CTPA) .....	28
6.6. SCINTIGRAFIJA PLUĆA (V/Q SCAN).....	32
6.7. PROCJENA RIZIKA U BOLESNIKA S PE .....	34
<b>7. TERAPIJA.....</b>	<b>37</b>
7.1. SUPORTIVNA TERAPIJA .....	37
7.1.1. Održavanje disanja .....	37
7.1.2. Hemodinamska stabilizacija.....	38
7.1.3. Primjena vazodilatatora.....	40
7.1.4. Ekstrakorporalna membranska oksigenacija (ECMO).....	41
7.2. ANTIKOAGULANTNA TERAPIJA.....	43
7.2.1. Inicijalna parenteralna antikoagulantna terapija.....	43
7.2.2. Dugoročna antikoagulantna terapija.....	44
7.3. REPERFUZIJSKA TERAPIJA.....	45
7.3.1. Sistemska tromboliza.....	45
7.3.2. Endovaskularna intervencija .....	46
7.3.3. Kirurška embolektomija .....	48
7.4. INTEGRIRANI PRISTUP ZBRINJAVANJU BOLESNIKA I PRAĆENJE NAKON PE INCIDENTA.....	49
<b>8. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>53</b>
<b>9. LITERATURA .....</b>	<b>56</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>74</b>
<b>11. ZAHVALA.....</b>	<b>75</b>

## SAŽETAK

### Opterećenje desnog srca u plućnom embolizmu

Hohšteter Bea

Plućna embolija (PE) je česta i ozbiljna manifestacija venskog tromboembolizma (VTE). Osim što kompromitira respiratornu funkciju, PE može dovesti do akutnog zatajenja desnog srca što je najčešći uzrok smrtnosti. Rana terapijska intervencija je stoga nužna, no nespecifičnost i individualnost kliničke prezentacije PE otežavaju brzo prepoznavanje uzroka.

Cirkulatorna (ne)stabilnost presudni je čimbenik u postupanju s bolesnikom. U stabilnih osoba, proces teče od preddijagnostičke procjene vjerojatnosti za plućnu emboliju (PE) i svrstavanja bolesnika u kategorije niske, umjerene ili visoke vjerojatnosti za PE, određivanja vrijednosti D-dimera (u bolesnika niske i srednje vjerojatnosti) do konačne potvrde PE nekom od slikovnih dijagnostičkih metoda (najčešće kompjuterizirana tomografska plućna angiografija, CTPA). U osoba srednje ili visoke vjerojatnosti za PE, inicijalna antikoagulantna terapija primjenjuje se bez čekanja konačne potvrde PE, a pri niskoj vjerojatnosti, nakon sigurne potvrde dijagnoze. U svih bolesnika s PE, ključna je procjena srčane funkcije određivanjem serumske razine troponina, transtorakalnom ehokardiografijom (TTE) ili CTPA-om jer je opterećenje desnog srca glavni rizični faktor u PE. U bolesnika niskog rizika, srčana je funkcija očuvana i nakon uvođenja antikoagulantne terapije, izgledna je mogućnost njihovog otpusta na kućno liječenje. Osobe u kojih postoje znakovi srčanog opterećenja, a nisu hemodinamski ugrožene, pripadaju kategoriji intermedijarnog rizika. Uz antikoagulanse, kod njih je potrebno daljnje bolničko praćenje jer se potencijalni budući hemodinamski kolaps ne može isključiti. Hemodinamski ugroženi bolesnici zahtijevaju hitnu cirkulatornu i respiratornu potporu, procjenu stanja srca TTE-om ili hitni CTPA, primjenu antikoagulantne terapije i što raniju reperfuzijsku terapiju koja će se konačno razriješiti njihovo stanje. Ekstrakorporalna membranska oksigenacija (ECMO) kao terapija premoštenja do reperfuzije, doprinosi povoljnijem kliničkom ishodu. Sistemska tromboliza i kirurška embolektomija radikalne su terapijske opcije i rezervirane su za hemodinamski nestabilne bolesnike. Endovaskularna intervencija nosi značajno manji rizik od ozbiljne hemoragije nego sistemska tromboliza i daleko je manje invazivna nego konvencionalni kirurški zahvat zbog čega bi se, osim u bolesnika visokog rizika, mogla koristiti i u nekih bolesnika intermedijarnog rizika. Točno propisanih indikacija nema i za bolesnike srednjeg rizika ovaj postupak nije u rutinskoj primjeni.

Osim inicijalne antikoagulantne terapije, potrebna je i dugoročnija primjena antikoagulansa nakon PE incidenta. Točna duljina primjene antikoagulansa ovisi o prisutnosti rizičnih faktora za VTE i individualnim komorbiditetima bolesnika i u nekim ju je slučajevima teško precizno definirati.

Ključne riječi: antikoagulantna terapija, ECMO, hemodinamski kolaps, disfunkcija desnog srca, plućni embolizam, reperfuzijska terapija

## **SUMMARY**

### **Right ventricle in acute pulmonary embolism**

Hohšteter Bea

Pulmonary embolism (PE) is a frequent and serious manifestation of venous thromboembolism (VTE). Alongside impairment in gas exchange, PE might also cause acute right heart failure, which is the most common cause of death in PE. Therefore, early therapeutic intervention is crucial, but signs and symptoms in PE are not specific and further testing is required in order to confirm diagnosis. First and central parameter which indicates further approach is hemodynamic (in)stability. If there are no signs of circulatory compromise, the next step is to determine the likelihood of PE by using pre-diagnostic tests which sort patients into categories of high, intermediate or low probability for PE. In low and intermediate category, D-dimers should be measured prior to imaging. In most cases, CTPA (computed tomographic pulmonary angiography) will supply final confirmation of the disease existence. Initial anticoagulant treatment is administered before final confirmation of diagnosis for high- or intermediate- likelihood category. Evaluation of cardiac function by measuring troponin levels, transthoracic echocardiogram (TTE) or CTPA is crucial in all patients with PE. Signs of cardiac strain are essential parameter in PE risk assessment. In low risk-PE, any sign of cardiac compromise is absent and those patients are often discharged after administration and prescription of anticoagulant treatment. In intermediate-risk PE, signs of right heart strain are present, possibility of future hemodynamic collapse cannot be excluded and those patients require further monitoring, next to anticoagulants. If hemodynamic compromise is present, emergency cardiac and respiratory support, heart assessment by TTE or urgent CTPA, anticoagulant treatment and reperfusion therapy should be provided as soon as possible. If patient remains unstable despite the supportive treatment, extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) may be used as a bridge to reperfusion therapy. Systemic thrombolysis and surgical embolectomy are aggressive treatment options, reserved for patients with hemodynamic compromise. Catheter directed thrombolysis is far less invasive than surgical treatment and risk of serious hemorrhage is much lower compared to systemic thrombolysis. For those reasons, it might be helpful in some intermediate- risk patients with significant heart strain. Exact guidelines that would clearly indicate which intermediate-risk patients should be treated by this method are not yet available and this procedure is not routinely used.

Following initial anticoagulant treatment, long-term anticoagulation is prescribed after PE incident. Exact duration of this treatment depends on the risk factors for VTE and patient's individual comorbidities and remains difficult to determine in a number of cases.

**Key words:** anticoagulant treatment, ECMO, hemodynamic compromise, pulmonary embolism, reperfusion treatment, right heart failure

## 1. UVOD

Plućni embolizam (PE) je klinički entitet visokog morbiditeta i mortaliteta. Smrtni ishod u PE najčešće nastupa kao posljedica akutne dekompenzacije desnog srca (1). Uz duboku vensku trombozu (DVT), PE je manifestacija venskog tromboembolizma (VTE), trećeg najčešćeg uzrok kardiovaskularne smrti nakon infarkta miokarda i moždanog udara (2). PE i DVT mogu se javiti simultano ili kao međusobno neovisni incidenti (3).

Ukupnu incidenciju i prevalenciju VTE nemoguće je sa sigurnošću utvrditi jer se i DVT i PE mogu javiti kao asimptomatska zbivanja (2). Različita epidemiološka istraživanja dala su različite podatke, što je barem djelomično rezultat razlike u metodologiji. Godišnja incidencija PE procjenjuje se na 39-115 slučajeva/100 000 stanovnika (1), s velikim razlikama među pojedinim populacijama. Incidencija PE u Danskoj (269/100 000/god. (4)) je nekoliko puta veća nego u Hong Kongu (37/100 000/god.(5)), a sličan je trend održan i generalno, u usporedbi incidencije među europskim i američkim stanovništvom (121/100 000/god.(6)) u odnosu na azijsku populaciju (2). Incidencija DVT-a je viša nego PE (70-140/100 000/god.), no smrtni ishod povezan s DVT-om (2%-5%) je daleko rjeđi nego smrtnost u PE (2,3,7).

Osim različite regionalne distribucije, incidencija VTE razlikuje se i po spolu i dobnim skupinama: u osoba mlađih od 55 godina, incidencija je viša u žena zbog djelovanja estrogena. Potom, nastupom menopauze, u razdoblju do 80.-te godine života, incidencija postaje viša u muškaraca. Nakon 80.-te godine života, incidencija je ponovno viša u žena zbog njihovog duljeg životnog vijeka.(2,8)

Prema studijama provedenima u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), prevalencija VTE-a unutar petogodišnjeg razdoblja praćenja porasla je s 3,2/1000 stanovnika na čak 4,2/1000 stanovnika (9) i najviša je među afroameričkim muškarcima, a najniža među stanovništvom hispanskog podrijetla oba spola (10). Statistička je procjena kako će, ukoliko se ovakav trend rasta nastavi, prevalencija VTE-a 2050. godine biti dvostuko veća, no što je bila početkom 2000-ih (7,9).

Smrtni ishod u PE uvelike se razlikuje ovisno o srčanoj funkciji i cirkulatornoj stabilnosti bolesnika, odnosno, pripadnosti osobe pojedinoj kategoriji rizika. PE dovodi do niza patofizioloških promjena koje znatno opterećuju dišni i cirkulacijski sustav. Desno se srce, kako bi održalo svoju zadaću dostave krvi u pluća, čitavo vrijeme mora suprotstavljati povećanom otporu u plućnoj cirkulaciji. Preveliko opterećenje i iscrpljenost desnog srca rezultiraju nemogućnošću održavanja adekvatne hemodinamike (1,11). U PE praćenoj kardijalnom dekompenzacijom i hemodinamskom nestabilnošću, smrtni se ishod penje čak do 25% (12), za razliku od PE niskog rizika, s intaktnom srčanom funkcijom, gdje je smrtnost manja od 1% (13).

PE se navodi kao uzrok  $\geq 300\ 000$  smrti godišnje u SAD-u (2), što se podudara s procijenjenom europskom statistikom. U populaciji sastavljenoj od stanovnika šest država Europske Unije, koja po broju stanovnika odgovara američkoj, procijenjeni broj smrtnih ishoda povezanih s VTE iznosio je oko 370 000. Nadalje, podaci sugeriraju kako se tek u 7% slučajeva radilo se o zaživotno dijagnosticiranoj PE, dok je u preostalim slučajevima, PE utvrđena tek obdukcijski. U osoba podvrgnutih autopsiji, o nagloj je smrti bila riječ u trećini slučajeva (14).

Prema bazi podataka Svjetske zdravstvene organizacije, broj prijavljenih smrtnih ishoda uzrokovanih PE u Hrvatskoj za 2016. godinu iznosio je svega 135, od toga 61 muškarac i 74 žene (15). U stvarnosti su brojke daleko veće jer velik broj smrtnih slučajeva povezanih s PE bude prijavljen kao neka druga (kardiovaskularna) patologija (2).

Omjer zaživotno dijagnosticiranih i naglo preminulih osoba, u odnosu na bolesnike u kojih se PE kao uzrok letalnog, a potencijalno liječivog ishoda utvrdila tek *post mortem*, svjedoči o problematici nespecifične kliničke prezentacije PE koja, nerijetko s fatalnim posljedicama, odgodi primjenu spasonosne terapije.

U ovom ću radu pokušati razjasniti značaj opterećenja desnog srca u PE, s naglaskom na patofiziologiju zbivanja, problematičnost kliničke prezentacije te dijagnostičko-terapijske preporuke kojima se treba voditi ovisno o težini bolesti. Epidemiološki podaci potvrđuju veliku globalnu opterećenost plućnim embolizmom i naglašavaju razlike u smrtnosti među pojedinim skupinama bolesnika, unatoč tome što je u pozadini „ista bolest“.

## **2. RIZIČNI FAKTORI**

Rizični faktori za razvoj VTE mogu se podijeliti na primarne ( genetičke) i sekundarne (stečene) (16).

### **2.1. PRIMARNI RIZIČNI FAKTORI ZA RAZVOJ VTE**

U primarne rizične faktore ubrajaju se prirođena, genetski uvjetovana stanja koja potenciraju hiperkoagulabilnost i nastanak tromba. Najčešći genetski poremećaji u ovoj skupini su mutacije gena za faktor V (Leiden) i protein C kojima je zahvaćeno oko 5% populacije te mutacija gena za protrombin koja se javlja u 2% stanovništva (17). Deficijencija proteina S i antitrombinska deficijencija pristune su rjeđe. Istraživanja pokazuju kako se neki od ovih genetičkih poremećaja mogu pronaći u 20%-52% bolesnika s VTE (17). Također, veći rizik za VTE imaju i sve osobe čija krvna grupa nije 0 (16). Srpasta anemija također je prirodni rizični faktor za nastanak VTE (18).

### **2.2. SEKUNDARNI RIZIČNI FAKTORI ZA RAZVOJ VTE**

Sekundarni rizični faktori su svi oni koji su nastali posljedično nekom drugom (patološkom) zbivanju. Sukladno Virchowljevom trijasu (prema kojem trombozu potenciraju hiperkoagulabilnost+ozljeda endotela+staza krvi) oni se mogu podijeliti na:

1. faktore koji direktno potenciraju hiperkoagulabilnost: starija životna dob, primjena estrogenske nadomjesne terapije, trudnoća i puerperij, VTE u anamnezi, pretilost, infekcije, antifosfolipidni sindrom, autoimune i kronične inflamatorne bolesti, heparinom inducirana trombocitopenija (HIT), aktivni malignitet
2. rizike koji nastaju zbog narušavanja strukturalnog integriteta krvnih žila: operativni zahvat, trauma ili fraktura, centralni venski kateter
3. protrombotske okolnosti koje dovode do venske staze, odnosno imobilizacija: dugotrajno mirovanje zbog akutne bolesti, mirovanje zbog putovanja (> 4-6 sati), pareza ili paraliza (1, 16, 18,19).

S porastom životne dobi raste i rizik za VTE: u osoba starijih od 80 godina, incidencija plućne embolije je gotovo osam puta veća nego u osoba mlađih od 50 godina (6).

Značaj estrogena u nastanku trombotskog incidenta potvrđuje veća incidencija VTE među ženama koje koriste kombiniranu hormonsku kontracepciju u odnosu na one koje uopće ne koriste medikamentnu kontracepcijsku terapiju ili u odnosu na žene koje kao kontracepciju koriste čisti progesteron. Uz to, neke su studije pokazale kako i pojedine vrste progesterona mogu pridonijeti protrombotskom učinku (1).

U gotovo 50-60% slučajeva, VTE nastaje kao posljedica hospitalizacije (bilo u sklopu kirurškog zahvata, traume ili zbog liječenja nekog akutnog stanja), a otprilike 20% svih VTE incidenata je povezano s aktivnom malignom bolešću. Preostali su slučajevi većinom posljedica neprovociranog VTE, a najmanji postotak pripada pojedinačno ostalim rizičnim faktorima (2).

### **2.3. KLINIČKA STRATIFIKACIJA RIZIČNIH FAKTORA ZA RAZVOJ VTE**

Iako velik broj čimbenika može precipitirati razvoj VTE, nemaju svi jednaku značajnost, što je posebno važno zbog rizika od recidiva, odnosno određivanja duljine vremenskog intervala u kojem će bolesnik primiti antikoagulantnu terapiju nakon PE ili DVT incidenta (1,20). U Tablici 1 nalazi se prikaz čimbenika koji potenciraju razvoj VTE svrstanih prema važnosti, odnosno vjerojatnosti da je VTE nastao (ili će ponovno nastati) upravo zbog njih.

VTE incidenti se također dijele i na provocirane- koji su nastali pod jasnim utjecajem nekog faktora i neprovocirane- za koje nije potpuno jasno kako su nastali. Provocirani incidenti se dalje dijele na one izazvane nekim prolaznim faktorom (npr. dugotrajno mirovanje zbog frakture kuka) i one nastale zbog faktora koji je trajno prisutan (primjerice aktivni neliječivi malignitet). Smjernice naglašavaju važnost zamjene termina „idiopatski VTE“ terminom „neprovocirani VTE“ (20).

Tablica 1. **Rizični faktori za razvoj venskog tromboembolizma i vjerojatnost recidiva u godini dana ukoliko se antikoagulantna terapija obustavi 3 mjeseca nakon incidenta.**

VTE-venski tromboembolizam

Trokutasta područja obojena plavo predstavljaju prolazni ili reverzibilan protrombotički rizični faktor, a područja obojana crveno, perzistentan rizični faktor. Evidentno je kako raste učestalost za rekurenciju VTE sa smanjenjem udjela snažnog prolaznog i povećavanjem udjela snažnog trajnog rizičnog faktora. Posve bijela kategorija je kategorija neprovociranih incidenata. Većinski obojane kategorije su kategorije provociranih incidenata. U manjinski obojenim područjima, teško je za konkretnog bolesnika procijeniti je li utjecaj pojedinog faktora koji ne pripada „snažnim rizičnim faktorima“ dovoljan da bi se dotični incident mogao smatrati provociranim.

\*U ovom slučaju nije nemoguće da je prisutan i neki manji prolazni rizični faktor, no rekurencija VTE bez snažnog prolaznog faktora sugerira kako zasigurno mora postojati i neki trajni faktor. Mogući prolazni faktor nije prikazan radi preglednosti.

Prema izvorima (1,20).

<b>&lt; 3%</b>	<p><b>Snažni prolazni čimbenik koji povećava vjerojatnost tromboze za <math>\geq 10</math> puta:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- operativni zahvat u trajanju &gt;30 min koji uključuje opću anesteziju</li> <li>- hospitalizacija uz konstantno ležanje zbog bolesti <math>\geq 3</math> dana</li> <li>- trauma s frakturom</li> </ul>
<b>3-8 %</b>	<p><b>Prolazni čimbenik koji povećava vjerojatnost tromboze za <math>\leq 10</math> puta:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- manji operativni zahvat (anestezija &lt;30 min)</li> <li>- Hospitalizacija uz stalno ležanje tijekom <math>\leq 3</math> dana</li> <li>- trudnoća i puerperij</li> <li>- hormonsko nadomjesno liječenje i kontracepcija</li> <li>- trauma noge bez frakture koja smanjuje pokretnost <math>\geq 3</math> dana</li> <li>- dugotrajno putovanje</li> </ul> <hr/> <p><b>Bez poznatog rizičnog faktora- neprovocirana PE</b></p> <hr/> <p><b>Ne-maligni perzistentni rizični faktor:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- autoimune bolesti</li> </ul>
<b>&gt; 8 %</b>	<p><b>Bez poznatog prolaznog snažnog rizičnog faktora i s pozitivnom osobnom anamnezom barem jednog VTE incidenta*</b></p> <hr/> <p><b>aktivni karcinom</b></p> <hr/> <p><b>antifosfolipidni sindrom</b></p>



### 3. PATOFIZIOLOGIJA

Plućni embolus u pravilu potječe iz dubokih vena nogu, dok su zdjelične i renalne vene, vene gornjih ekstremiteta ili desni srčani ventrikul, daleko rjeđa ishodišta (21). Dolaskom u plućnu cirkulaciju, tromb može zahvatiti samu pulmonalnu arteriju, njenu bifurkaciju ili lijevu, odnosno desnu glavnu granu i u tom se slučaju razvija plućna embolija s opstrukcijom centralnih vaskularnih struktura (21). Ukoliko je embolus sitniji i smjesti se u nekom od manjih ogranaka plućnog krvotoka, nastat će periferna PE, tj. plućni infarkt (22). Reperkusije na hemodinamiku i izmjenu plinova manifestnije su u slučaju centralne opstrukcije, većih ugrušaka ili ako postoje brojni, multipli, manji embolusi (1). U nastavku teksta opisane su zasebno promjene u izmjeni plinova (3.1) i hemodinamici (3.2), a čitav je proces zajednički prikazan na shemi (Slika 1).

#### 3.1. PROMJENE U IZMJENI PLINOVA

Očita je posljedica svake PE smanjena perfuzija ( $Q$ ) u okludiranom segmentu i preusmjerenje krvnog protoka, odnosno hiperperfuzija, u neokludiranom ostatku plućne cirkulacije (23). Ta heterogenost protoka dovodi do ventilacijsko-perfuzijskog nesrazmjera u korist ventilacije ( $V$ ) u okludiranom dijelu ( $V/Q \rightarrow \infty$ ), odnosno perfuzije u hiperperfundiranom ostatku ( $V/Q \rightarrow 0$ ) (24). Prebrzi protok uz normalnu ventilaciju te ventilacija "mrtvog prostora" rezultiraju razvitkom hipoksemije.

Kao kompenzatorni mehanizam hipoksemiji aktivira se hiperventilacija, podraživanjem perifernih kemoreceptora smještenih u karotidama. Osim hipoksemije, postoje i drugi mehanizmi koji potenciraju hiperventilaciju: podraživanje kemoreceptora u moždanom deblu osjetljivih na koncentraciju ugljikovog dioksida ( $CO_2$ ) i acidozu ili podraživanje proprioceptora u plućnom tkivu i dijafragmi osjetljivih na istezanje i iritaciju. O važnosti tih drugih mehanizama svjedoči razvitak i/ili perzistencija hiperventilacije u nekih bolesnika i unatoč nepostojanju hipoksemije, odnosno ispravljanju neadekvatne saturacije kisikom ( $O_2$ ) (23,24).

Hipokapnija nastala uslijed hiperventilacije uzrokuje reaktivnu bronhokonstrikciju kako bi se  $CO_2$  pojačano i produljeno zadržavao u alveolarnom prostoru i tako ispravio njegov manjak. Bronhokonstrikciju potenciraju i vazoaktivne tvari poput acetil-kolina, histamina, prostaglandina i serotonina izlučene lokalno u području embolusa. Efekt bronhokonstrikcije pridonosi ranije nastaloj hipoksemiji jer je osim cirkulacije, sada kompromitirana i ventilacija. Takvo visokofrekventno, teško protočno disanje nije dugoročno održivo i s vremenom se razvija zamor respiratorne muskulature, s pogoršanjem hipoksemije i hiperkapnijom. Zajedno s promjenama u hemodinamici, ovaj scenarij može dovesti do kardiorespiratornog aresta i smrti (23).

### 3.2. VASKULARNE PROMJENE, OPTEREĆENJE SRCA I UTJECAJ NA HEMODINAMIKU

Ukoliko je više od 30-50% plućnog arterijskog bazena opstruirano tromboembolusom, zbog znatno otežanog krvnog protoka doći će do porasta plućnog arterijskog tlaka (eng. pulmonary artery pressure, PAP) (1). Povišeni PAP ishodišni je faktor srčanog opterećenja u PE (25,26). No, čak i blaža opstrukcija (posebno u srčanih bolesnika) može biti praćena vrlo teškom kliničkom slikom i potpunim kolapsom hemodinamike, što jasno ukazuje kako stupanj okluzije nije jedini faktor koji uvjetuje porast PAP-a i ozbiljnost bolesti (27). Taj je nesrazmjer potvrđen i eksperimentalno na životinjskim modelima gdje se u prethodno zdravih jedinki klemanjem plućnih arterija ili njihovom balonskom okluzijom artificijelno proizvela opstrukcija kakvu nalazimo u PE. Rezultat je bio tek skroman porast u PAP-u, s malim utjecajem na srčanu funkciju (25).

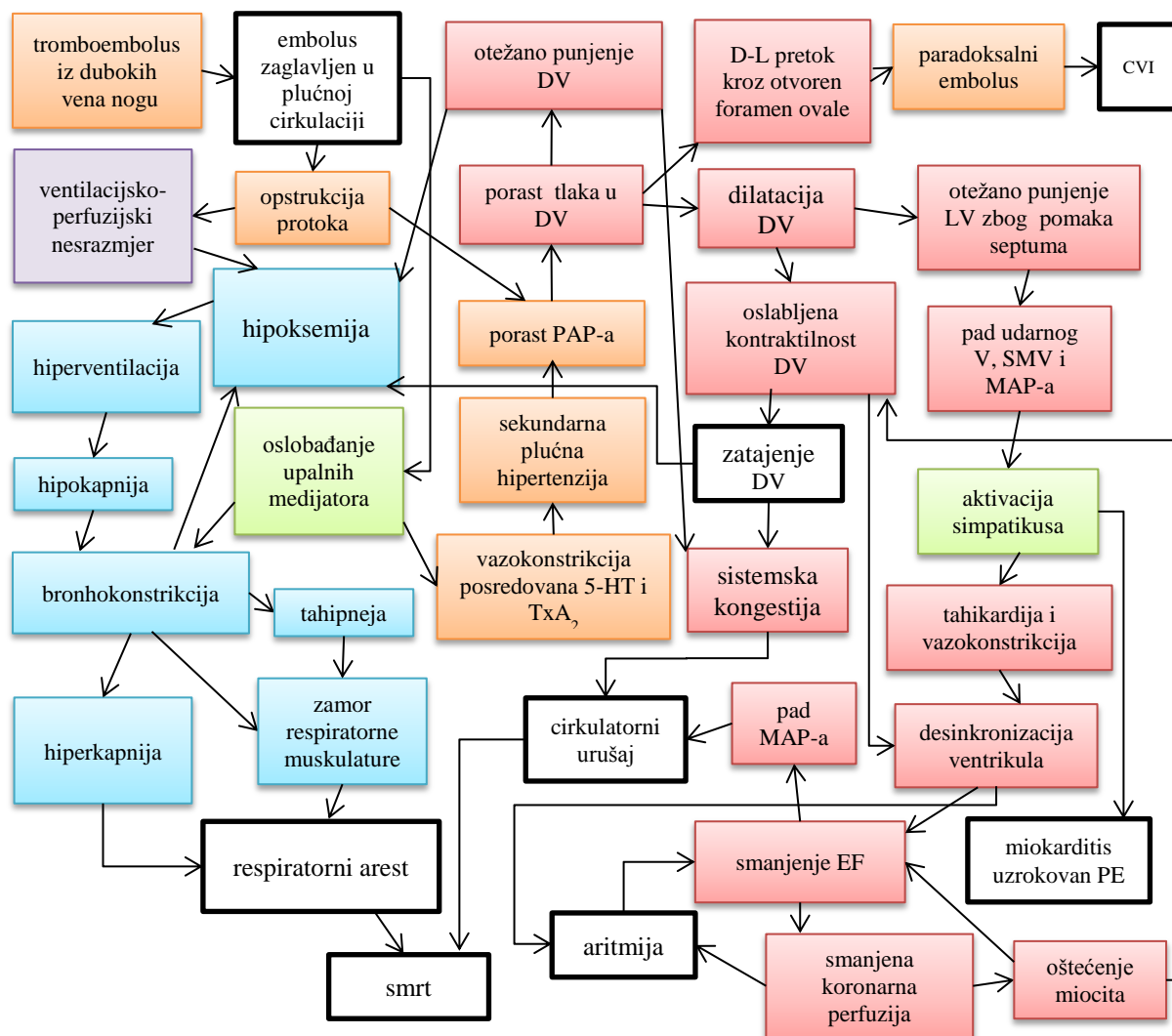
Evidentno je, dakle, kako moraju postojati i drugi procesi zaslužni za razvitak i napredovanje bolesti: plućna vazokonstrikcija i porast plućne vaskularne rezistencije (eng. pulmonary vascular resistance, PVR) odgovorni su za nastanak sekundarne plućne hipertenzije i za dodatno (vjerojatno i dominantno) povećanje tlačnog opterećenja desnog srca (26). Glavni su vazokonstriktori tromboksan  $A_2$  ( $TxA_2$ ) i serotonin (5-HT), većinski oslobođeni iz aktiviranih trombocita (i onih unutar embolusa, ali i slobodno cirkulirajućih) (25,26). Već od sredine prošlog stoljeća, brojna su eksperimentalna istraživanja potvrdila značaj tih medijatora. U životinjskih modela, prije indukcije PE, primijenjeni su inhibitori ciklooksigenaze (COX-inhibitori) sa svrhom smanjenja produkcije  $TxA_2$ , što je rezultiralo smanjenjem PVR i PAP-a za (40-60)% u odnosu na kontrole koje nisu primale COX-inhibitore (25,28,29). Nadalje, infuzija serotonina psima, proizvela je znakove i simptome nalik onima u plućnoj emboliji (25,30), a smanjenje koncentracije trombocitnog serotonina uz pomoć premedikacije rezerpinom, smanjilo je vazokonstriktorski odgovor u plućima izloženih životinjskih modela (31). Osim vazokonstriktorskog efekta, važno je spomenuti kako serotonin djeluje i pozitivno inotropno.

Poprast PAP-a uslijed okluzije i sekundarne plućne hipertenzije retrogradno se prenosi na desni ventrikul (DV), izazivajući i u njemu porast tlaka i dilataciju (25), što u skladu s Frank-Starlingovim zakonom, zbog pretjeranog istezanja miocita, dovodi do slabljenja kontraktilne snage srčanog mišića i produžuje vrijeme potrebno za kontrakciju DV (32). Desni ventrikul ima tanju i nježniju mišićnu stjenku nego lijevi i teže se prilagođava iznenadnim povećanjima radnih zahtjeva, što je slučaj i s ovdje prisutnim povećanjem tlaka (33). Tlačno opterećen i dilatiran DV uzrokuje istezanje anulusa trikuspidnog prstena što dovodi do trikuspidne regurgitacije, smanjujući time količinu krvi koja bi se mogla izbaciti prilikom kontrakcije (34). Također, novonastali visok tlak u DV onemogućava njegovo normalno punjenje, što je još jedan dodatni razlog smanjenja desnostranog izbačajnog volumena (11). U osoba u kojih je očuvan foramen ovale, povišen tlak u DV dovest će do desno-lijevog srčanog pretoka i tako dodatno povećati već postojeću hipoksemiju. Strukturno ili funkcijski insuficijentan srčani mišić moguće neće biti u stanju funkcionirati u tako zahtjevnim uvjetima i nastupit će desnostrana srčana dekompenzacija (33).

Povišen PAP utječe posredno i na lijevi ventrikul (LV): dilatiran i teško kontraktibilan DV potiskuje interventrikulski septum u komorni prostor LV, kompromitira njegovo normalno punjenje za vrijeme dijasole i tako smanjuje udarni volumen (11). Pad udarnog volumena znači i pad srčanog minutnog volumena, a time i srednjeg arterijskog tlaka (eng. mean arterial pressure, MAP), što dovodi do aktivacije autonomnog živčanog sustava. Pojačanjem inotropne i kronotropne srčane aktivnosti te sistemskom vazokostrikcijom nastoji se očuvati zadovoljavajući MAP (1). S obzirom na istegnuto, teško kontraktibilni DV, odgovor lijevog i desnog ventrikula na simpatikusom induciranu tahikardiju nije usklađen i dolazi do njihove desinkronizacije i razvoja aritmija (33), dodatnog smanjenja srčanog minutnog volumena, hipotenzije i finalno, potpunog kolapsa hemodinamike. Oslabljeno punjenje koronarnih arterija dovodi do ishemije miocita, uzrokujući njihovo oštećenje (vidljivo u porastu troponina), ali i do ishemije provodnog sustava srca, što potencira nastanak aritmija (1,33).

Iako rijetko, u prostoru desnog srca može biti prisutan tromb koji kroz otvoren foramen ovale može dospjeti u vaskularne strukture zadužene za opskrbu centralnog živčanog sustava (central nervous system, CNS) i tako uzrokovati paradoksalni cerebro-vaskularni incident (CVI) (35).

Još jedna neobična komplikacija je i „miokarditis uzrokovan PE“. Neke su studije, analizirajući tkivo miokarda, potvrdile pronalazak velikog broja aktiviranih upalnih stanica, čak i u onom tkivu koje nije pokazivalo nekrotična obilježja, što bi objasnilo prisutnost makrofaga (36,37). Smatra se kako je masivna invazija upalnih stanica u tkivo srca posljedica ekscesivne aktivacije neurohumoralnog odgovora organizma uslijed čitavog niza zbivanja koja se odvijaju u PE. Ovo inflamatorno zbivanje u miokardu moglo bi ponuditi objašnjenje za sekundarno pogoršanje stanja u nekih bolesnika 24-48 h nakon nastupa PE (1).



Slika 1. Shema patofizioloških zbivanja u PE.

DV-desni ventrikul; PAP- tlak u plućnoj arteriji; 5-HT-serotonin; TxA<sub>2</sub>- tromboksan A<sub>2</sub>; MAP- srednji arterijski tlak; LV-lijevi ventrikul; D-L pretok-desno-lijevi pretok; EF-ejekcijska frakcija; V-volumen, SMV- srčani minutni volumen, PE- plućna embolija, IM- infarkt miokarda, CVI- cerebrovaskularni inzult

Prema izvorima (1,11,23-37).

## 4. KLINIČKA SLIKA

Klinička manifestacija PE veoma je raznolika i nespecifična, pridruživa brojnim drugim bolestima i stanjima, s velikim interindividualnim razlikama među zahvaćenom populacijom. Zbog toga je i inicijalno prepoznavanje PE otežano i nastup smrtnog ishoda je moguć prije postavljanja dijagnoze. Utješno je, međutim, što se svjesnost o mogućnosti postojanja PE u određenog bolesnika i te kako povećala pa se u suvremeno doba znatno više bolesnika podvrgava opsežnijoj dijagnostičkoj obradi kako bi se isključila mogućnost postojanja iste (1).

Sukladno patofiziologiji, simptomi i znakovi prisutni u PE obuhvaćaju poremećaje respiracije, ali i kardiovaskularnog sustava. Najnovije europske smjernice posvećene dijagnostici i terapiji PE kažu: „U većini slučajeva, na PE upućuju dispneja, bol u prsima, hemoptiza, presinkopa i sinkopa. Osim njih, mogu se javiti i znakovi hemodinamske nestabilnosti koje su rijedak, ali važan oblik kliničke prezentacije“ (1). Hemodinamska je nestabilnost očita manifestacija kardijalne disfunkcije, no srčano opterećenje može biti znatno i u bolesnika koji pri prijemu ne pokazuju znakove hemodinamskog urušaja. Ipak, u sklopu njihove kliničke slike, mogu postojati neka druga obilježja koja sugeriraju prateću kardijalnu dekompenzaciju. Ti znakovi, međutim, nisu niti senzitivni, niti specifični, pa je stoga nužno provođenje dodatne dijagnostike.

Poremećaj vitalnih parametara u PE uključuje prisutnost tahipneje, tahikardije, poremećaja svijesti, hipotenzije, hipoksije i febriliteta. Status pluća obuhvaća spektar mogućnosti: od posve urednog nalaza do pleuralnog trenja i izljeva (38). Poremećaj srčane funkcije koji se može razviti, detaljnije je opisan u ulomku „PE praćena akutnom srčanom dekompenzacijom i hemodinamskim opterećenjem“. S obzirom da je PE dio kontinuuma venskog tromboembolizma, pregled donjih ekstremiteta neizostavan je dio obrade bolesnika. Simptomi i znakovi koji govore u prilog postojanju DVT-a su bol i otok ekstremiteta, naglašenost vena, eritem ili cijanoza te moguć febrilitet. Međutim, ni jedan od ovih znakova nije specifičan za DVT, imaju nisku senzitivnost i DVT se ne može sa sigurnošću isključiti samo na temelju kliničkog pregleda (3). Isto vrijedi i za dijagnozu same plućne embolije, kao i za procjenu kardijalne disfunkcije.

U nastavku teksta pokušat ću objasniti različite vidove prezentacije PE, s posebnim naglaskom na plućnu emboliju praćenu opterećenjem srca.

### 4.1. PE VIDENA KROZ KLINIČKE SINDROME

Bol u prsima uslijed PE češće je pleuritičnog karaktera u slučaju periferne okluzije, tj. plućnog infarkta, a anginozna ukoliko se radi o opstrukciji neke od centralnih vaskularnih struktura. U potonjem se slučaju vjerojatno javlja zbog hipoperfuzije DV i potrebno ju je razlučiti od akutnog

koronarnog sindroma ili disekcije aorte (1). Hemoptiza je češća uslijed plućnog infarkta, a izrazita dispneja svojstvenija je centralnoj emboliji (1). Manji embolusi, koji ne opterećuju suviše plućnu cirkulaciju, obično imaju i manje dramatičnu prezentaciju- dispneja nastupna postupno i obično je praćena pleuritičnom boli i hemoptizom (38).

Potaknuti ovakvim razlikama kliničkih prezentacija pojedinih „vrsta“ PE, prilikom dizajna svog istraživanja, Stein i sur. odlučuju promatrati PE razdijeljenu u 3 moguća sindroma. Čine to u nastojanju da raščlane različite simptome i povežu ih s većom učestalošću u pojedinom sindromu. Kategorije kliničkih sindroma uključuju: 1) plućni infarkt, 2) sindrom izolirane dispneje i 3) sindrom cirkulatornog kolapsa uslijed PE (39). Takvim se pristupom služe i Lobo i sur. (40) u svojoj novijoj i opsežnijoj studiji provedenoj na preko 4000 bolesnika s potvrđenom PE. Od slučajeva s plućnim infarktom, dispneja je zabilježena u 78%, bol u prsima u 96%, a hemoptiza u 12% bolesnika. U bolesnika s izoliranom dispnejom postoji veća vjerojatnost da je riječ o centralnoj okluziji i u tu kategoriju pripadaju isključivo bolesnici koji nemaju drugih simptoma, a svi su dispnoični. Od bolesnika u kategoriji PE praćene cirkulatornim kolapsom, 70% ih je bilo dispnoično, 35% se žalilo na bol u prsima, a sinkopa se javila u čak 91% slučajeva. U drugim kategorijama sinkopa nije zabilježena. Klinički znakovi DVT-a, pronađeni su u otprilike 1/3 slučajeva, s jednakom učestalošću u sva 3 sindroma. Tahikardija je rasla s „porastom ozbiljnosti“ embolije: nađena je u 15% bolesnika s plućnim infarktom, 30% bolesnika s izoliranom dispnejom i u 43% bolesnika s cirkulatornim kolapsom. U današnje vrijeme, doduše, bolesnike ne dijelimo u ovakve sindromske kategorije, iako one zorno prezentiraju kompleksnost kliničke prezentacije PE te pokušaj sistematizacije i shvaćanja iste. Stratifikacija rizika odvija se sukladno drugim kriterijima, no hemodinamska nestabilnost i dalje je glavni inicijalni divizor visoko-rizičnik od onih manje rizičnih bolesnika.

#### **4.2. „ASIMPTOMATSKA PE“**

Niz ranijih istraživanja (41,42) potvrđuje i kako postoji mogućnost da PE prođe posve neopaženo-kao asimptomatsko stanje ili kratkotrajna dispneja i embolus se pronađe tek usputno, uslijed dijagnostičke obrade u sklopu drugih bolesti. Pogoršanje već postojeće dispneje u bolesnika s podležećim kardijskim ili respiratornim komorbiditetima može biti jedini i teško uočljiv znak (13). Dispneja i tahipneja generalno su rjeđe u starijih bolesnika, pa čak i ukoliko se radi o vrlo opsežnoj vaskularnoj opstrukciji praćenoj cirkulatornim kolapsom (43).

#### **4.3. PE PRAĆENA AKUTNOM SRČANOM DEKOMPENZACIJOM I HEMODINAMSKIM OPTEREĆENJEM**

Akutna desnostrana srčana dekompenzacija usred PE klinički je najznačajnija pojava i smatra se glavnim uzrokom smrtnosti u PE (1). Zbog toga je prepoznavanje i trijaža najugroženijih, visoko rizičnih bolesnika od krucijalne važnosti. Osim već ranije navedenih simptoma i znakova, uglavnom

vezanih uz dišni sustav, PE praćena akutnom srćanom dekompenzacijom mođe ukljućivati i:

- 1) izraženiju hipoksemiju, tahipneju
- 2) znakove sistemske kongestije: prepunjenost vratnih vena i hepatojugularni refluks, edeme ekstremiteta (s toplom i vlažnom kožom), kongestivnu hepatosplenomegaliju, ascites, perikardijalni izljev, anasarku
- 3) galopni ritam, sistolićki šum uslijed regurgitacije na trikuspidalnom ušću, pulzacije jetre, pulsus paradoxus
- 4) susljednu dekompenzaciju LV praćenu perzistentnom hipotenzijom i znakovima generalizirane hipoperfuzije: oligurijom/anurijom, poremećajem svijesti, povišenim laktatima, hladnom i ljepljivom kožom ekstremiteta, zastojem nad plućima (krepitacije i hropćići) (1,11,44).

Važno je ponoviti kako postoji mogućnost potpune odsutnosti respiratornih simptoma ili rizićnih ćimbenika koji bi nas mogli nagnati da uopće i posumnjamo kako je u nekog bolesnika rijeć o PE. Upravo zbog toga, u hemodinamski nestabilne osobe PE s akutnom desnostranom srćanom dekompenzacijom svakako treba biti razmotrena kao jedna od diferencijalnih dijagnoza (1).

Osim tahikardije i drugih aritmija koje se nerijetko vide u PE, emboliji pridrućena srćana dekompenzacija mođe rezultirati i bradikardijom (38) ili ćak potpunim arestom (1).

PE koja ukljućuje znakove hemodinamske nestabilnosti:

- a) perzistentnu hipotenziju (sistolićki tlak  $\leq 90$  mmHg ili pad u sistolićkom tlaku bolesnika za  $\geq 40$  mmHg tijekom  $>15$  minuta unatoć adekvatnoj hidraciji)
- b) znakove generalizirane hipoperfuzije
- c) kardio-pulmonalni arest i potrebu za kardio-pulmonalnom resuscitacijom (primjerice prikljućenjem na mehanićku ventilaciju ili davanjem vazopresora) smatra se embolijom visokog rizika (1,45).

Osim ovih vrlo jasnih i oćitih znakova vitalne ugroćenosti, valja obratiti pažnju i na neka druga, ipak malo suptilnija obiljeđa (no još uvijek dostupna provjeri u sklopu ambulante hitnog prijema).

#### **4.3.1. Prisutnost sinkope u bolesnika s PE**

Anamnestićki podatak o sinkopi u bolesnika s radnom dijagnozom PE, indikativan je za ozbiljnije zbivanje (opterećenje ekstenzivnim embolusima, srćanu dekompenzaciju i skor u hemodinamsku nestabilnost), pa ćak i kada bi se nastanak te sinkope mogao objasniti i alternativnim patofiziološkim mehanizmima (1). Prema istraćivanju Prandonija i suradnika (46), u ćak šestine bolesnika zaprimljenih s manifestacijom novonastale sinkope, naćena je PE.

S druge strane, podaci kanadske meta-analize (47) koja je obuhvatila gotovo 7000 bolesnika sugeriraju daleko niđu stopu PE meću bolesnicima obraćivanima zbog novonastale sinkope (oko 1%).

Iako su podaci o ućestalosti PE u bolesnika sa sinkopom razlićiti s obzirom na izvore, sinkopa koja nastaje uslijed PE uvijek mora biti praćena opreznim i detaljnim traganjem za drugim znakovima

moгуće hemodinamske ugroze. Iz studije Prandonija i suradnika (46), posebno zabrinjava i podatak kako se čak 25% bolesnika koji su doživjeli sinkopu uslijed PE, prezentiralo isključivo i jedino sinkopom, bez bilo kojeg drugog znaka sugestivnog za PE.

Skupina bostonskih znanstvenika odlučila je značaj pojavnosti sinkope u PE i njenu zlokobnost u prognostici, promatrati kroz prizmu prateće disfunkcije DV (45). Studija je uključivala 477 bolesnika s PE, a funkcija DV procijenjena je EKG-om, transtorakalnom ehokardiografijom (TTE) te kompjuteriziranom tomografijom (CT). Studija je potvrdila kako je pojava sinkope češća u mlađih bolesnika te u bolesnika s embolijom visokog rizika. Također, sinkopa se statistički značajno učestalije javljala u grupi bolesnika koja je imala znakove dilatacije DV na CT-u, znakove potiskivanja septuma vidljive TTE-om te u 63% bolesnika koji su na EKG-u pokazivali bilo koje od odstupanja povezivih s disfunkcijom DV (S1Q3T3 uzorak, inverziju T-vala, blok desne grane) ili barem tahikardiju. Uz to, gotovo 50% bolesnika s povišenim vrijednostima troponina (>0,1 mg/mL), doživjelo je sinkopu. Finalno: 75% bolesnika koji su doživjeli sinkopu i imali lošiji klinički tijek, pokazivalo je znakove popuštanja DV vidljive na sve 3 korištene pretrage (EKG, CT, TTE). Bolesnici koji nisu pripadali skupini visoko-rizični, niti su pokazivali znakove kardijalne dekompenzacije, nisu imali nepovoljniji klinički tijek samo zbog toga što su doživjeli sinkopu (45). Zaključak je, stoga, da sinkopa sama po sebi nije automatski glasnik lošeg ishoda u PE, već razlog za intenzivnije posvećivanje pažnje stanju srca i mogućoj hemodinamskoj nestabilnosti.

#### **4.3.2. Značajnost smanjene periferne saturacije**

Smanjena periferna saturacija kisikom u bolesnika s akutnom PE smatra se simbolom nepovoljnijeg kliničkog tijeka. U studiji provedenoj radi procjene korelacije lošeg ishoda u PE s nekim široko dostupnim i često mjerenim kliničkim parametrima, sama hipoksemija (periferna saturacija kisikom, SpO<sub>2</sub> <90%) je bez prisutnosti dodatnih rizičnih čimbenika, povećala rizik za budući nepovoljan ishod za čak 57% u bolesnika starijih od 40 godina (48). Rizik za nepovoljan ishod u ukupnoj populaciji bolesnika iznosio je 25,5%, dok je u skupini bolesnika mlađih od 40 godina taj postotak bio znatno manji (7%). Nepovoljan ishod u ovoj je studiji značio smrt, razvitak šoka, potrebu za primjenom trombolize ili mehaničke ventilacije, a mogućnost za taj scenarij su, uz hipoksemiju, najviše povećavali već postojeći kardiorespiratorni komorbiditet i recentna trauma (48).

I u drugim, većim studijama, smanjena periferna saturacija također se pokazala važnim indikatorom mogućeg kompliciranja kliničkog ishoda u inicijalno hemodinamski stabilnih bolesnika (49). U tome i leži razlog što je hipoksija jedan od validnih kriterija koji se koriste u aktualnom bodovnom sustavu za procjenu težine PE (Pulmonary Embolism Severity Index, PESI).



### 4.3.3. EKG promjene u PE

Promjene na EKG-u su jedan od mogućih modaliteta za procjenu stanja srca u PE. Čest nalaz (vidljiv u 40% bolesnika) u blažim slučajevima PE je tahikardija, a kao pratilac PE nije rijetka ni fibrilacija atrijska (1).

EKG promjene koje nalazimo u ozbiljnijim slučajevima i mogu sugerirati povećano opterećenje desnog srca su:

- a) kompletni ili inkompletni blok desne grane (moguće povezan s povećanom smrtnošću; vidljiv u 18% bolesnika)
- b) negativni T val u odvodima V1-V4 ( inverzija T vala u desnim prekordijalnim odvodima (V1-V4), moguće vidljiva i u inferiornim odvodima (II, III, aVF); prisutna u 34% bolesnika i povezana s povišenim plućnim arterijskim tlakom)
- c) S1Q3T3 uzorak (duboki S val u odvodu I, izražen Q zubac i inverzija T vala u odvodu III; smatran „markerom“ PE, no vidljiv u samo 20% bolesnika)
- d) QR uzorak, tj. dominantni R u V1 odvodu koji ukazuje na akutnu dekompenzaciju DV (50,51).

Prema nekim rezultatima, u čak 50% bolesnika s PE vidljive su EKG promjene sugestivne za akutno koronarno zbijanje (nespecifične promjene T vala te elevacija i denivelacija ST spojenice) (1,50). Istraživanje provedeno na bolesnicima s PE i normalnim tlakom pri prijemu (sistolčki tlak  $\geq 100$  mmHg), bilo je fokusirano na EKG bolesnika tijekom inicijalne obrade i vezu tog EKG nalaza s daljnjim tijekom bolesti (52). Rezultati su pokazali kako su EKG promjene sugestivne za dilataciju DV (kompletni ili inkompletni blok desne grane, S1Q3T3, negativni T val u odvodima V1-V4) bile šest puta češće u osoba koje su kasnije razvile manifestna obilježja desnostrane srčane dekompenzacije ili čak umrle, u odnosu na osobe koje nisu imale težak klinički tijek.

2015. objavljena je meta-analiza konstruirana s ciljem procjene povezivosti nalaza na 12-kanalnom EKG-u i razvojem cirkulatornog šoka u bolesnika s PE (51). Analiza se koristila podacima iz 54 različite studije i obuhvatila više od 8000 bolesnika. Glavna procjenjivana varijabla bio je Daniel score koji uključuje prisutnost tahikardije ( $>100$  otkucaja /min), postojanje S1Q3T3 uzorka, kompletnog ili inkompletnog bloka desne grane, inverziju T-vala u odvodima V1-V4, ST elevaciju u aVR odvodu ili atrijsku fibrilaciju. Također, studija je analizirala frekvenciju pojavnosti i značaj svakog od ovih EKG-nalaza individualno. Rezultati su pokazali kako su bolesnici bez kasnije hemodinamske nestabilnosti imali znatno nižu vrijednost Daniel scorea ( medijan je iznosio  $2,6 \pm 1,5$ ), u usporedbi s bolesnicima kod kojih se razvio hemodinamski kolaps ili nastupio smrtni ishod (medijan Daniel score-a  $5,9 \pm 3,9$ ). Od istraživanih EKG-nalaza, jedino za inkompletni blok desne grane nije pronađena statistički značajna povezanost s razvitkom cirkulatorne nestabilnosti i smrti.

Studija orijentirana isključivo na bolesnike s PE starije od 65 godina i prognostičku vrijednost njihovog EKG-a, sugerira kako nemali broj bolesnika te dobi pokazuje EKG promjene povezive s dilatacijom DV (82% ispitanih je imao barem jedan od sljedeća tri znaka: S1Q3T3, blok desne grane ili inverziju T-vala u V1-V4). Rezultati pokazuju kako vjerojatnost kompliciranja ishoda pri postojanju neke od tih EKG promjena iznosi 1.35 po pojedinoj promjeni (53).

EKG promjene sugestivne za opterećenje desnog srca stoga mogu biti dobar indikator za dodatan oprez kod bolesnika koji na prvi pogled djeluju ne-rizično s obzirom na stabilnu hemodinamiku.

## 5. PREDDIJAGNOSTIČKA PROCJENA MOGUĆNOSTI POSTOJANJA PE

### 5.1. UČESTALOST I POUZDANOST POJEDINIH SIMPTOMA U PE

Kao što je opisano u prethodnom poglavlju, PE je zaista bolest s tisuću lica i brojna istraživanja provedena su radi procjene učestalost najčešćih simptoma i znakova u bolesnika s PE. Primjerice, američkim multicentričnim kliničkim istraživanjem provedenim na gotovo 2000 bolesnika s potvrđenom PE, utvrđeno je da se prilikom prvog pregleda u hitnom prijemu na dispneju u mirovanju žalilo 50,1% bolesnika, na pleuritičnu bol njih 39,4%, na dispneju u naporu 27%, a u 22,9% javio se i kašalj s hemoptizom (54). Poremećaj vitalnih parametara uglavnom se odnosio na kardiovaskularni sustav: 20,5% bolesnika bilo je tahikardno, smanjenu perifernu saturaciju imalo je njih 5,4%, a tahipnoično je bilo tek njih 5,2%. Od svih mjerenih parametara, nalaz tahipneje u tako niskom postotku prilično odstupa od nekih drugih istraživanja (23,39,41), gdje je tahipneja nađena u daleko većem broju slučajeva. Tijekom kliničkog pregleda bolesnika, u 23,5% bolesnika zamijećen je otok ekstremiteta (vjerojatno povezan s DVT-om), a u 16,4% i objektivno su potvrđeni znakovi respiratornog distresa (54). Ovo je samo jedno od mnogih istraživanja koja su sva imala prilično sličan cilj- procijeniti koje simptome možemo smatrati sugestivnima za veliku vjerojatnost postojanja PE u nekog bolesnika.

Umjesto navođenja drugih, sličnih studija i njihovog međusobnog uspoređivanja, osvrnut ću se na jedan sistemski pregled literature i meta-analizu kojom je procjenjivana vrijednost pojedinačnog simptoma ili znaka kao indikatora PE. Studija je konstruirana na temelju rezultata 18 drugih istraživanja i ukupnog uzorka od gotovo 6000 bolesnika (55). Dobiveni rezultati prikazani kao omjer vjerojatnosti (eng. likelihood ratio, LR), sugerirali su da su s mogućnosti postojanja PE povezani šok LR 4,07 (95% interval pouzdanosti (eng. confidence interval, CI): 1.84- 8.96), sinkopa LR 2,38 (95% CI: 1.54- 3.69), tromboflebitis LR 2,20 (95% CI: 0.435- 3.29), novonastala DVT LR 2,05 (95% CI: 1.12- 3.73) novonastali otok nogu LR 2,11 (95% CI:1.59- 2.79), iznenadna dispneja LR 1,83 (95% CI: 1.07- 3.13), aktivni rak 1,74 (95% CI: 1.17- 2.59) operacija LR 1,63 (95% CI:1.23- 2.12), hemoptiza LR 1,62 (95% CI:1.23- 2.15) i bol u nogama LR 1,60 (95% CI: 0.936- 2.74). Kriteriji koji su govorili u prilog isključenju PE kao moguće dijagnoze bili su izostanak iznenadno nastale dispneje LR 0.430 (95% CI: 0.254, 0.730), izostanak dispneje u bilo kojem obliku LR 0,521 (95% CI: 0.372, 0.729) i izostanak tahipneje LR 0,561 (95% CI: 0.404, 0.780). Konačni je zaključak ove meta-analize kako pojedinačno obilježje može u određenoj mjeri povećati ili smanjiti mogućnosti postojanja PE, no svako za sebe, izolirano, nema konkretnu dijagnostičku vrijednost (55). Upravo u tome i leži razlog zbog kojeg se danas koristimo preddijagnostičkim sustavima bodovanja za procjenu vjerojatnosti postojanja PE (Wells, Geneva, PISA PED). Oni kao parametre za procjenu koriste postojanje ili odsudstvo više ključnih čimbenika rizika, simptoma ili znakova. Dodatni razlog za njihovo korištenje je i što nas nespecifičnost kliničke prezentacije dovodi u situaciju da ponekad i pretjerano sumnjamo

na prisutnost PE. Broj bolesnika podvrgnutih dijagnostičkoj obradi zbog sumnje na plućnu emboliju značajno je porastao zahvaljujući širokoj dostupnosti uređaja koji nam omogućuju njenu potvrdu ili isključenje, no njihovo korištenje nosi i svoje rizike, u smislu pretjeranog i nepotrebnog izlaganja radijaciji. Naime, tijekom 80.-ih godina prošlog stoljeća, u čak 50% bolesnika obrađivanih zbog sumnje na PE, ona je zaista i bila potvrđena, dok se danas, prema rezultatima nekih studija iz SAD-a, PE nađe u svega 5% bolesnika (1,56).

## 5.2. WELLS KRITERIJI, GENEVA SCORE I PERC SUSTAV ZA ISKLJUČENJE PE

U tablici u nastavku je zajednički prikaz dvaju najčešće korištenih preddijagnostičkih sustava za procjenu vjerojatnosti postojanja PE (Wells, Geneva) i popis kriterija za isključenje iste (eng. Pulmonary Embolism Rule-out Criteria, PERC). Svrha zajedničkog prikaza je lakša komparacija i uočavanje dodirnih točaka.

Tablica 2: **Komparacija preddijagnostičkih sustava za procjenu vjerojatnosti postojanja PE**  
bod.- broj bodova koji nosi svaki ispunjen kriterij; DVT-duboka venska tromboza; PE-plućna embolija.

Prema izvorima (57–59).

Wells kriteriji	bod.	Geneva score	bod.	PERC
		dob $\geq$ 65 godina	+1	dob $\geq$ 50 godina
DVT ili PE u anamnezi	+1,5	DVT ili PE u anamnezi	+3	DVT ili PE u anamnezi
imobilizacija u trajanju od barem 3 dana ili kirurški zahvat tijekom posljednjih mjesec dana	+1,5	kirurški zahvat u općoj anesteziji ili fraktura donjih ekstremiteta u posljednjih mjesec dana	+2	trauma ili operativni zahvat koji je zahtijevao opću anesteziju u posljednjih mjesec dana
tahikardija $>$ 100/min	+1.5	tahikardija:		tahikardija $>$ 100/min
		75-94/min	+3	
		$\geq$ 95/ min	+5	
hemoptiza	+1	hemoptiza	+2	hemoptiza
klinički znakovi i simptomi DVT-a	+3	bolnost u nozi pri palpaciji	+3	unilateralan otok noge
		bolnost u nozi pri palpaciji praćena unilateralnim edemom	+4	
anamneza ili liječenje maligne bolesti u posljednjih 6 mjeseci	+1	aktivna maligna bolest (solidni tumor ili hematološka neoplazma) ili izliječenje iste unutar posljednjih 1 godinu	+2	korištenje hormonske nadomjesne terapije ili oralnih kontraceptiva

Sukladno kriterijima za isključenje PE, PERC, sumnju na PE trebalo bi odbaciti ukoliko u bolesnika nije zadovoljen ni jedan od 8 kriterija navedenih u priloženoj tablici. Vjerojatnost da PE ipak postoji u nekog bolesnika u kojeg bi prema PERC kriterijima trebala biti isključena iznosi  $\leq 15\%$  (57). To svakako nije malen broj te, ukoliko ipak postoji klinička sumnja na PE, određivanje razine D-dimera ipak je savršeno razumna, a gotovo nimalo invazivna opcija. Wells kriteriji i Geneva score bolesnike razvrstavaju u različite kategorije vjerojatnosti postojanja PE ovisno o ukupno postignutom zbroju bodova.

**Tablica 3. Kategorije vjerojatnosti PE s obzirom na zbroj bodova u Wells i Geneva sustavima**

U kategoriji bolesnika s niskom vjerojatnošću, incidencija pronalaska PE iznosi od 1,3 do 10%, a u onih s umjerenom vjerojatnošću od 16,2 do 30%. U bolesnika koji pripadaju kategorijama umjerenog i niskog rizika, potrebno je izmjeriti vrijednosti D-dimera.

U bolesnika s visokom vjerojatnošću za PE, incidencija iznosi od 37,5 do 60% i takve bolesnike treba odmah podvrgnuti dijagnostičkom testu za konačnu potvrdu PE, osim ako okolnosti (kontraindikacije, nesanirana hemodinamska nestabilnost) ne nalažu drukčije.

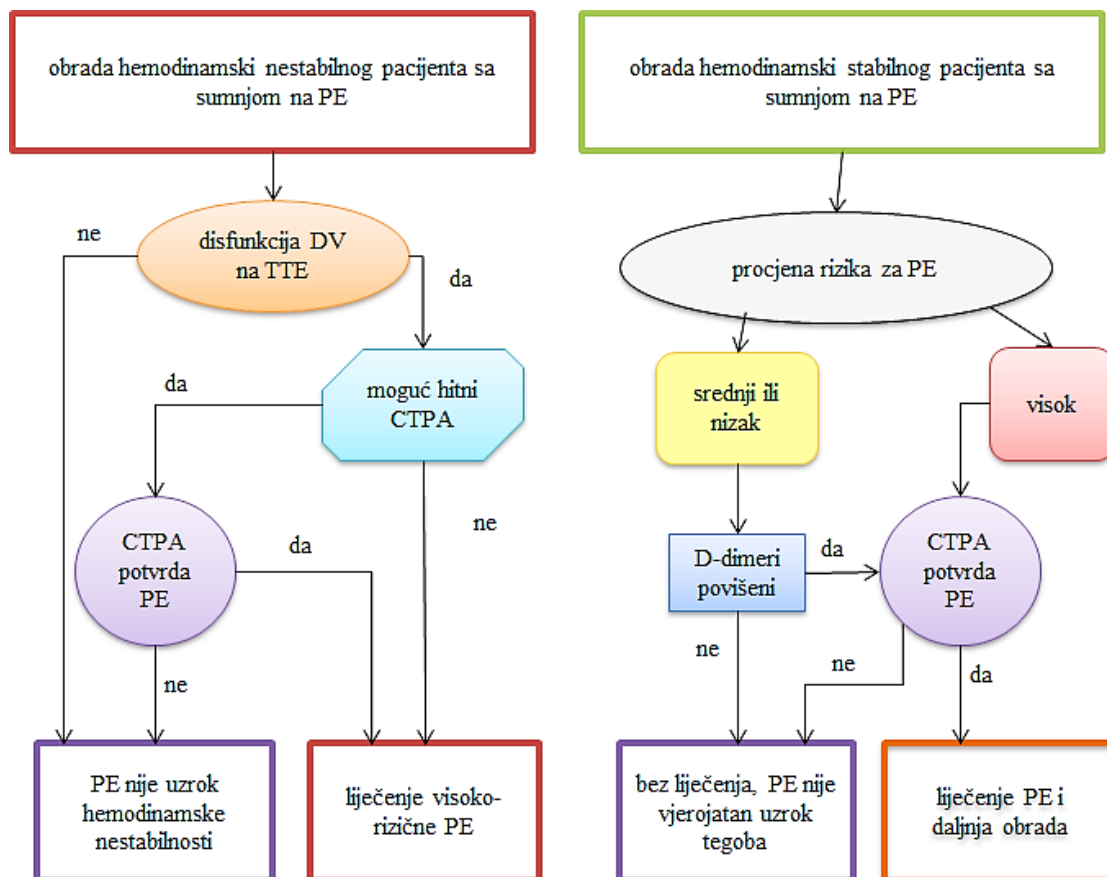
Prema izvorima (1,57–59).

Vjerojatnost za PE	Wells kriteriji	Geneva bodovni sustav
niska	<2	0-3
umjerena	2-6	4-10
visoka	>6	>11

## 6. DIJAGNOSTIKA

Hemodinamska nestabilnost koja može pratiti PE glavni je alarmantni faktor i čitav je dijagnostičko-terapijski proces primarno temeljen na zbrinjavanju bolesnika ovisno o prisutstvu znakova hemodinamske nestabilnosti, odnosno, moguće visoko-rizične PE. Dijagnostički je protokol pri sumnji na PE stoga različit za hemodinamski nestabilne bolesnike u odnosu na bolesnike koji su pri prijemu stabilni, što je i vidljivo iz algoritama preuzetih iz najnovijih smjernica (Slika 2) (1).

### 6.1. KOMPARACIJA OBRADJE HEMODINAMSKI STABILNOG I NESTABILNOG BOLESNIKA SA SUMNJOM NA PE



Slika 2. Dijagnostički algoritmi pristupa hemodinamski nestabilnom bolesniku (lijevo) i hemodinamski stabilnom bolesniku (desno) sa sumnjom na plućni embolizam.

CTPA- kompjuterizirana tomografska plućna angiografija; DV- desni ventrikul; PE- plućna embolija; TTE- transtorakalna ehokardiografija.

Kao što je vidljivo iz sheme TTE je prva pretraga koja se provodi u hemodinamski nestabilnih bolesnika i ukoliko se ne pronađu znakovi disfunkcije DV, PE se odbacuje kao uzrok hemodinamske nestabilnosti u te osobe. Ukoliko je disfunkcija DV prisutna i nije moguće učiniti hitni CTPA,

bolesnika se terapijski tretira kao da mu je potvrđena dijagnoza PE. Ukoliko se CTPA uspije učiniti, PE se potvrdi ili odbaci i dalje postupa u skladu s tim nalazom.

U hemodinamski stabilnih bolesnika, najprije se procjenjuje vjerojatnost postojanja PE primjenom preddijagnostičkih sustava bodovanja. U bolesnika niske i srednje vjerojatnosti potom se prvo provodi mjerenje D-dimera. U slučaju da vrijednosti D-dimera nisu povišene, dijagnoza PE se odbacuje s veoma visokom vjerojatnošću. U slučaju da su D-dimeri povišeni, slijedi CTPA. Uz CTPA potvrdu, dijagnoza plućne embolije se prihvaća, a u slučaju odsudstva opstrukcije, odbacuje.

U bolesnika visoke vjerojatnosti, CTPA je prva pretraga i kod njih se mjerenje D-dimera ne provodi. Modificirano prema izvoru (1).

Uz upravo navedene dijagnostičke metode, u sklopu obrade bolesnika pri sumnji na PE, provode se i druge pretrage i osvrt na kompletnu dijagnostiku slijedi u nastavku teksta. Dodatne se pretrage provode s ciljem isključenja alternativnih uzroka bolesti i detaljnije procjene stanja svakog bolesnika. Cjeloviti je pristup nužan jer nam omogućuje daljnje razvrstavanje bolesnika u kategorije PE visokog, intermedijarnog i niskog rizika koje uvjetuju konačni postupak s bolesnikom. Proces kategorizacije opisan je na kraju ovog poglavlja.

## **6.2. LABORATORIJSKI PARAMETRI**

### **6.2.1. Nespecifična laboratorijska obrada**

Laboratorijska obrada bolesnika sa sumnjom na PE trebala bi uključivati određivanje nekih rutinskih parametara: kompletne krvne slike (KKS), osnovnog koagulograma, procjenu bubrežne funkcije i vrijednosti elektrolita (60). Šarolika klinička prezentacija PE znači i široku lepezu diferencijalnih dijagnoza, pa će ovisno o potrebi i bolesniku, ta obrada biti dopunjena i plinskom analizom arterijske krvi te određivanjem drugih hematoloških, biokemijskih i upalnih vrijednosti (21). Iako na temelju laboratorijskih nalaza nećemo postavljati svoju konačnu dijagnozu, oni su svakako potrebni za uvid u generalno stanje bolesnika i korisni pri procjeni rizika ili mogućeg uzroka PE. Procjena bubrežne funkcije nužna je zbog primjene kontrastnog sredstva u sklopu CTPA (1). Uz to, smanjena glomerularna filtracija (estimated glomerular filtration rate,  $eGFR \leq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ) pokazala se kao statistički značajan neovisni prediktor smrtnosti unutar 30, odnosno, 180 dana od nastupa PE te kao parametar koji bi svakako trebalo sagledati u sklopu procjene rizika (61). U studiji koja je analizirala moguću povezanost vrijednosti glomerularne filtracije s dvogodišnjom smrtnošću nevisoko rizičnih bolesnika s PE, rezultati su jasno pokazali kako su, u bolesnika koji su tijekom perioda praćenja umrli, vrijednosti glomerularne filtracije bile značajno lošije od onih koji su preživjeli. Parametri koje je studija također uzela u obzir bili su i vrijednosti troponina I, B-tipa natriuretičkog

peptida (BNP-a) te ehokariografski nalazi kardijalne disfunkcije. Najveća dvogodišnja smrtnost (20%) zabilježena je upravo u skupini bolesnika s umjerenom bubrežnom insuficijencijom i znakovima disfunkcije DV (62).

Hiponatremija je također povezana s povećanom smrtnošću u PE. U meta-analizi provedenoj na preko 18 000 bolesnika, intrahospitalna smrtnost u bolesnika s normalnim vrijednostima natrija iznosila je 2,3%, a u skupini bolesnika s hiponatremijom čak 12,3% (62).

Porast laktata uvijek sugerira oprez, a bolesnici s PE nisu iznimka. Vrijednosti  $\geq 2$  mmol/L povezane su s kompliciranjem kliničkog ishoda i u normotenzivnih, i u visoko-rizičnih bolesnika (1).

### **6.2.2. D-dimeri**

Određivanje razine D-dimera (produkata fibrinske degeneracije) u plazmi obvezna je pretraga u bolesnika kod kojih postoji niska ili umjerena klinička vjerojatnost postojanja PE (razina dokaza I A). Mjerenje D-dimera prije provođenja CTPA (dijagnostičke metode koja će nam konačno potvrditi ili isključiti PE) je svojevrsni test probira. Ukoliko D-dimeri nisu povišeni, mogućnost da bolesnik iz skupine nisko ili umjereno rizičnih ima PE praktički ne postoji, i to smo saznali ne izlažući bolesnika nepotrebnoj radijaciji (1). U bolesnika u kojih je klinička vjerojatnost postojanja PE visoka, mjerenje D-dimera je nepotrebna pretraga jer će u tih bolesnika D-dimeri i onako biti povišeni u velikom postoku slučajeva (63). Kvantitativni imunoenzimski ELISA test (eng. enzyme-linked immunosorbent assay) osigurava 95% senzitivnost pretrage, a razina D-dimera unutar granice referentnog intervala ( $< 500 \mu\text{g/L}$ ), isključuje potrebu za daljnjom obradom u smislu dokazivanja PE (1).

U bolesnika starijih od 50 godina, vrijednost D-dimera ne bi se trebala smatrati povišenom, ukoliko je unutar gornje granice definirane kao  $\text{dob (u godinama)} \times 10 \mu\text{g/L}$  (1). Korištenje takvih, dobi prilagođenih vrijednosti D-dimera (eng. age adjusted D-dimer cut off value), povećava mogućnost isključenja dijagnoze PE u 5 puta više bolesnika starije životne dobi u odnosu na korištenje isključivo standardnih referentnih vrijedosti (64).

No, unatoč visokoj negativnoj prediktivnoj vrijednosti koju osigurava korištenje D-dimera, njihova je specifičnost niska. Povišena vrijednost D-dimera, osim u PE, može se naći i u bolesnika hospitaliziranih zbog različitih razloga ( u sklopu infektivnih, malignih i autoimunih bolesti te trudnoće) pa se njihov porast ne može koristiti za potvrdu PE (1).

Dodatan je problem što su upravo ova stanja, u sklopu kojih može doći do porasta vrijednost D-dimera, rizični faktori za razvitak PE.

### **6.2.3. Markeri opterećenja, disfunkcije i oštećenja srca**

Povišene vrijednosti troponina mogu sugerirati kompliciranje kliničkog tijeka i povećanu smrtnost u



bolesnika s PE (1). Porast vrijednosti troponina vjerojatno nastaje kao posljedica povećanog opterećenja, istezanja i ozlijede DV (65). U osoba s PE koje se prezentiraju s hemodinamskom nestabilnošću, ali i u onih koje su zaprimljene stabilne, zabilježeni su statistički značajniji porast rane smrtnosti, šoka, potrebe za trombolizom, endotrahealnom intubacijom, infuzijom kateholamina ili kardiopulmonalnom resuscitacijom ukoliko su imale povišene vrijednosti troponina (66,67).

No, povišene vrijednosti troponina mogu se naći u čak 30-60% bolesnika s PE. Zbog toga, kao i primjerice, pojava sinkope, i vrijednosti troponina u bolesnika s PE moraju biti interpretirane u kontekstu drugih nalaza (npr. znakova kardijalne dekompenzacije pronađenih tijekom ehokardiografije ili CTPA) (1). Izrazitiji porast troponina dobar je surogatni parametar za prepoznavanje kardijalnog opterećenja u situacijama kada ehokardiografija nije dostupna (67). Troponini, slično kao i D-dimeri, unatoč niskoj specifičnosti, imaju visoku negativnu prediktivnu vrijednost i njihov „normalan“ raspon ovisi o dobi bolesnika. Prema rezultatima jedne studije, u 98% normotenzivnih bolesnika s PE u kojih nije došlo do kompliciranja kliničkog tijeka, pronađena je normalna koncentracija visokosenzitivnog troponina T (<14 pg/mL) (68). U bolesnika starijih od 75 godina, značajnom bi se trebala smatrati vrijednost visokosenzitivnog troponina T koja je veća ili jednaka 45 pg/mL jer se takvim pristupom uvelike poboljšava probir rizičnih bolesnika starije životne dobi (65).

Osim troponina, drugi parametri koji govore u prilog srčanom opterećenju su i vrijednosti B-tipa natriuretičkog peptida (BNP), N-terminalnog natriuretičkog propeptida B-tipa (NT-proBNP) te srčanog proteina koji veže masne kiseline (eng. heart-type fatty acid-binding protein, H-FABP) (1).

BNP i NT-proBNP su peptidi koje sintetiziraju miociti u odgovoru na tlačno ili volumno preopterećenje. NT-proBNP ima duže vrijeme poluživota u plazmi i zbog toga se njegove vrijednosti koriste kao zlatni standard praćenja u kroničnom zatajenju srca. BNP je zbog kratkog poluživota korisniji u ranim fazama i pri prvim znakovima (akutnog) srčanog zatajenja, nego kao marker za dugoročno praćenje (69,70). Rezultati meta-analize koja je procjenjivala vrijednosti BNP-a i NT-proBNP-a kao biomarkera disfunkcije DV u bolesnika s PE, pokazali su kako je vjerojatnost za smrtni ishod u bolesnika s povišenim vrijednostima ovih peptida 7,7 puta veća u odnosu na bolesnike s normalnim vrijednostima peptida (95% CI: 2.9-20). Nije pronađena razlika ukoliko se kao varijabla koristio BNP u odnosu na NT-proBNP (71). Porast vrijednosti BNP-a se, osim u PE, može uočiti i u brojnim drugim stanjima kod kojih dolazi do povećanog srčanog opterećenja: atrijskoj fibrilaciji, infarktu miokarda ili bubrežnom zatajenju (69,70). Moždani natriuretički peptidi posjeduju dakle nisku specifičnost i nisku pozitivnu prediktivnu vrijednost, međutim, ukoliko su njihove vrijednost unutar referentnih intervala (<500 pg/mL, odnosno, ≤600 pg/mL), s vrlo visokom vjerojatnošću isključuju kompliciranje kliničkog ishoda u normotenzivnih bolesnika (72,73).

H-FABP je srčani tip citoplazmatskog transportera dugih, polinezasićenih masnih kiselina, a odgovoran je za lipidni metabolizam i energetske homeostazu (74). FABP se, osim unutar srčanih miocita, može pronaći i u drugim tipovima tkiva koja uvelike ovise o masnim kiselinama kao

energetskim izvorima (mozgu, bubregu, skeletnim mišićima). Srčani je tip ovog proteina najbolje istražen i prema nekim rezultatima, pokazuje se vrijednim nezavisnim parametrom za procjenu rizika od kardiovaskularne smrti (74,75). H-FABP je rani i senzitivni marker ozljede miocita, a porast njegove plazmatske koncentracije u PE ima prognostičku vrijednost (1). U meta-analizi koja je obuhvatila gotovo 1700 bolesnika s potvrđenom PE, pronađena je statistički značajna veza između povišenih plazmatskih koncentracija H-FABP-a ( $\geq 7$  ng/mL) i nepovoljnog kliničkog ishoda: omjer vjerojatnosti (eng. odds ratio, OR) 17.7 (95% CI 6.05-1.9) (76).

### 6.3. RTG SRCA I PLUĆA

Sumacijska snimka torakalnih organa u bolesnika s PE je nespecifična i obuhvaća spektar promjena od posve urednog nalaza do različitih patoloških obilježja. Uredan RTG srca i pluća u bolesnika koji se prezentira s izrazitom hipoksijom, smatra se sugestivnim za PE, no ti su slučajevi razmjerno rijetki i patološke promjene opisuju se u 80-90% bolesnika (77). Nespecifični znakovi koji se često nađu su atelektaza, pleuralni izljev, mjestimični pojačani opacitet plućnog parenhima i elevacija hemidijafragme (21). Neki od znakova koji se nađu rijetko i visoko su sugestivni za plućni embolizam (specifičnost se procjenjuje na 70% do 90%) su proširena plućna arterija, Humptonova grba i Westermarkov znak. Humptonova grba je nalaz trokutastog područja s apeksom u hilusu koje opacificira i naslanja se uz pleuru, a posljedica je infarkta plućnog parenhima u opskrbnom području okludirane arterije. Westermarkov znak se prema nekim istraživanjima može pronaći u 10% bolesnika s PE, a opisuje hipertransparentnu vaskularnu strukturu, kolabiranu uslijed hipovolemije (oligemije) u plućnom krvotoku, zbog opstrukcije tombom ili plućne vazokonstrukcije (21,77,78). Međutim, svi ovi znakovi (iako razmjerno visoko specifični) ipak nisu patognomonični, pokazuju nisku senzitivnost i, ukoliko i jesu prisutni, prilično su suptilni.

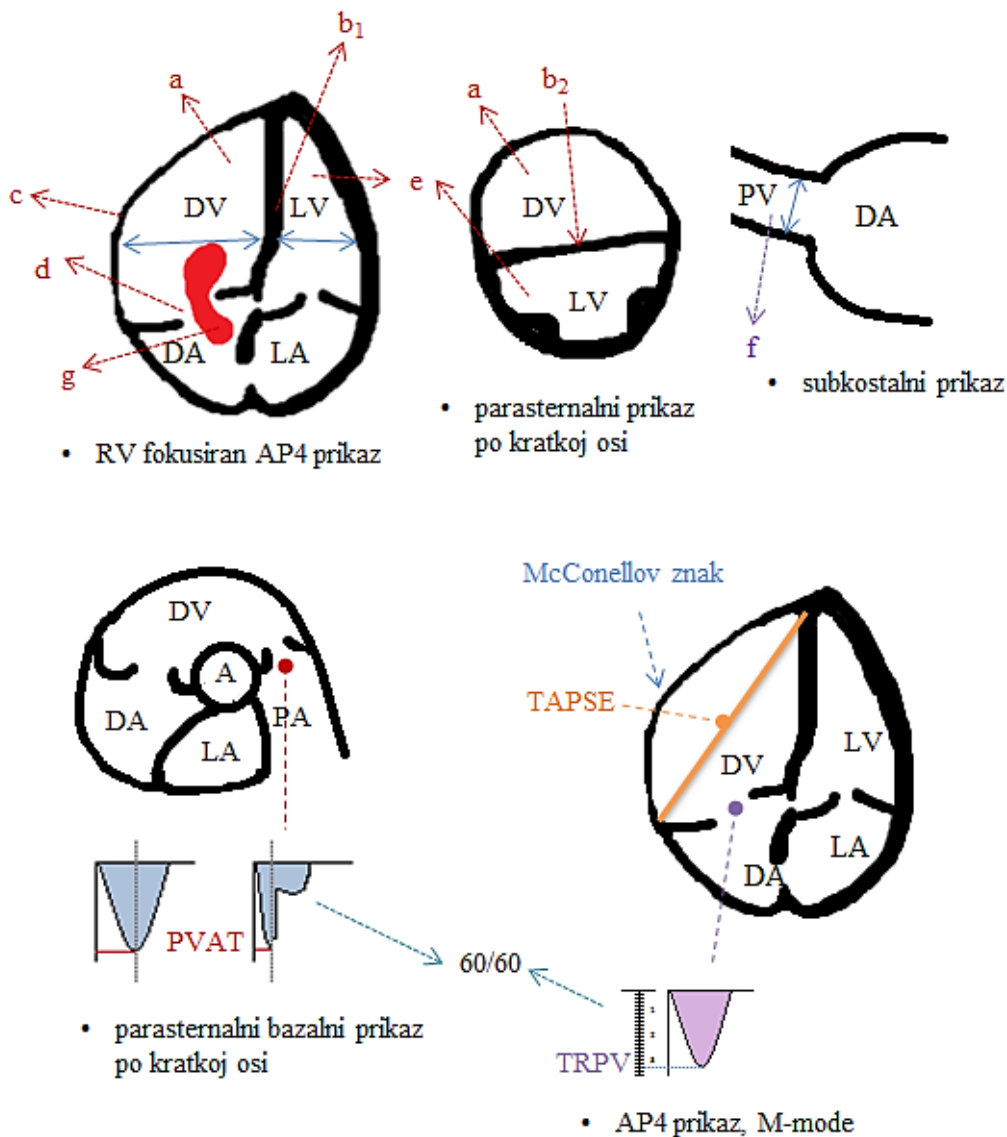
U studiji koja je obuhvatila više od 2300 bolesnika s PE, na sumacijskoj snimci torakalnih organa kardiomegalija je bila najčešći nalaz (27%). Studija je provedena s ciljem komparacije RTG znakova koji bi mogli sugerirati srčano popuštanje s ehokardiografski potvrđenim poremećajem srčane funkcije. Rezultati su pokazali kako niti kardiomegalija, niti uvećanje i dilatacija plućne arterije (koji su nađeni RTG-om) ne koreliraju s nalazom ehokardiografski potvrđene kardijalne disfunkcije (79). Korištenje klasičnog RTG-a toraksa u bolesnika sa sumnjom na PE stoga prvenstveno ima ulogu isključenja drugih dijagnoza koje dolaze u obzir kod osoba koji se prezentiraju s dispnejom i bolovima u prsima, a mogu biti dobro vizualizirane rendgenogramom- primjerice pneumotoraksa, pneumonije i opsežnog pleuralnog izljeva (1,21,80).

## 6.4. ULTRAZVUČNA DIJAGNOSTIKA

### 6.4.1. Transtorakalna ehokardiografija (eng. bedside transthoracic echocardiogram, TTE)

Prema smjernicama Europskog kardiološkog i Europskog respiratornog društva (ESC/ERC) iz 2019., prvi postupak koji se mora provesti u slučaju sumnje na PE praćanu hemodinamskom nestabilnošću je transtorakalna ehokardiografija (eng. bedside transthoracic echocardiogram, TTE). Cilj ovog postupka je utvrditi kakav je trenutno DV- i strukturno i funkcijski, odnosno, podupire li nalaz TTE mogućnost da je bolesnik hemodinamski ugrožen upravo zbog akutne dekompenzacije DV uslijed PE. TTE-om, osim znakova disfunkcije DV u PE, možemo vizualizirati i naznake drugih stanja koja su možda dovela do hemodinamske nestabilnosti, primjerice perikardijalnu tamponadu, akutnu valvularnu bolest, globalnu ili regionalnu disfunkciju LV, disekciju aorte, infarkt miokarda (1,81,82). Metoda je široko dostupna, neinvazivna, brza i jednostavna za provedbu (ne zahtjeva nikakvu posebnu pripremu), što ju čini idealnim izborom u situacijama kada je potrebna hitna odluka o daljnjim terapijskim postupcima. Različiti radovi koriste različite kombinacije pojedinih mjera za procjenu (dis)funkcije DV (1). Kao ni u tumačenju pojedinog simptoma, znaka, laboratorijskog nalaza ili EKG zapisa, niti ovdje ne postoji neka potpuno jedinstvena, specifična i univerzalna mjera. Morfologija DV prilično je kompleksna, raspon veličine širok, a mjerenja mogu biti i dodatno ograničena volumenom ili samim položajem DV, primjerice zbog njegovog pokrivanja od strane sternuma (83). Za adekvatnu vizualizaciju DV pomoću ehokardiograma trebala bi se koristiti kombinacija prozora za prikaz koji su fokusirani na DV, s obzirom da se korištenjem samo standardnih prozora neka obilježja DV predočuju puno slabije (83). Parametri koje promatramo su promjene u dimenziji, promjene u obliku te poremećaj funkcije DV. Dimenzije DV korisne za procjenu dilatacije saznajemo provedbom linearnih mjerenja, primjerice mjerenjem longitudinalnog, bazalnog ili središnjeg promjera komore ili mjerenjem debljine stijenke. Također, mogu se provesti i volumna mjerenja (volumen DV tijekom sistole ili dijastole) (1,83). Izmjerene vrijednosti uspoređuju se s referentnim intervalima (83) i na temelju toga procijeni se njihova (ab)normalnost. Usporedba promjera lijevog i desnog ventrikla (mjenjenih u istoj fazi srčanoj ciklusa, na istoj udaljenosti od baze ili apkesa), važan je pokazatelj poremećaja. Omjer DV/LV > 1,0 (odnosno > 0,9 u nekim radovima (84)), upućuje na dilataciju DV (1). Osim promjena u dimenziji, promjene u morfologiji pojedinih struktura također su važan indikator dilatacije DV. Dobri su primjeri zaravnjenost (inače sferičnog) interventrikulskog septuma (1) ili čak njegova potisnutost u prostor u LV (84), te distendirana donja šupnja vena, koja uslijed povećanog tlaka u DV ne kolabira za vrijeme inspirija (1). Najizravniji i najprecizniji neinvazivni pokazatelj funkcije DV je vrijednost njegove ejskijske frakcije (EF) izmjerena tehnikom magnetske rezonancije (MR) (85,86). Međutim, u situaciji u kojoj pred sobom imamo hemodinamski ugroženu osobu, jasno je kako MR nije adekvatna pretraga.

Ehokardiografija nam omogućava brzu i kvalitetnu procjenu funkcije DV pomoću različitih surogatnih parametra i indeksa srčane funkcije koje možemo izmjeriti ili izračunati. Neki od takvih surogat-markera koji se smatraju posebno korisnim za primjenu u PE su amplituda sistoličke pokretljivosti trikuspidalnog prstena (eng. tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE), vršni gradijent protoka uslijed trikuspidne regurgitacije (eng. tricuspid regurgitation peak gradient, TRPG) te vrijeme postizanja vršne brzine protoka u plućnoj arteriji (eng. pulmonary velocity acceleration time, PVAT).



Slika 3. Ehokardiografski nalazi koji govore u prilog srčanoj dekompenzaciji u bolesnika s plućnom embolijom.

A-aorta; DA-desni atrij; DV-desni ventrikul; LA-lijevi atrij; LV-lijevi ventrikul; PA-plućna arterija; PVAT- vrijeme postizanja vršne brzine protoka u plućnoj arteriji (eng. pulmonary velocity acceleration time); TAPSE- amplituda sistoličke pokretljivosti trikuspidnog prstena (eng. tricuspid annular plane systolic excursion).

annular plane systolic excursion); TRPV- vršna brzina protoka uslijed trikuspidne regurgitacije (eng. tricuspid regurgitation peak velocity)

a- uvećanje i dilatacija DV ( $DV/LV > 1,0$ );  $b_1$ -septum utisnut u prostor LV;  $b_2$ -izravan septum; c- stanjena stijenka DV; d-funkcionalna insuficijencija trikuspidnog zaliska; e-smanjen komorni prostor LV zbog utiskivanja septuma; f-plućna arterija koja kolabira  $< 50\%$  uslijed inspirija; g- mobilni tromb u desnom srcu; PVAT  $< 60$  ms; smanjena TAPSE vrijednost ( $< 16$ mm); TRPV 2,8-3,5 m/s (TRPG 30-60 mmHg); znak 60/60 s krivuljama PVAT i TRPV; McConellov znak- hipokinezija DV  
Prema izvorima (1,11).

TAPSE mjeri sistolički pomak trikuspidalnog prstena (baza ventrikula) prema apeksu, odnosno opisuje skraćenje DV po dugoj osi za vrijeme kontrakcije. Osim što očito pokazuje (ne)očuvanost longitudinalne kontraktilnosti, TAPSE se može koristiti kao globalna mjera sistoličke funkcije DV i izvrsno korelira s vrijednošću desnoventrikulske ejsijske frakcije mjerene MR-om (87).

Ne tako davno provedna internacionalna studija potvrdila je vrijednost TAPSE kao neovisnog prediktora kliničkog ishoda. U skupini bolesnika s akutnom PE koji su bili podvrgnuti plućnoj embolektomiji, mjerena je TAPSE vrijednost. Iako se radi o malom uzorku jer je riječ o vrlo specifičnoj populaciji bolesnika, rezultati su prilično dojmljivi. Sve osobe koje su umrle ili su za vrijeme postupka embolektomije morale biti podvrgnute kardio-pulmonalnoj resuscitaciji, pripadale su skupini bolesnika sa smanjenom TAPSE vrijednošću (88).

Vjerodostojnost TAPSE kao neovisnog markera funkcije DV i potencijalnog prediktora kardiovaskularne smrti potvrđena je i na većem uzorku, u općoj populaciji, prospektivnom studijom koja je obuhvatila više od 1000 bolesnika, s prosječnim medijanom praćenja od skoro 13 godina (89). Korištenjem Dopplera moguće je izmjeriti brzinu protoka krvi u nekom segmentu cirkulacije. TRPG i PVAT (90) parametri su koji nam pružaju informacije o stanju DV i tlaku u plućnoj cirkulaciji. U fiziološkim uvjetima, kada tlak u plućnoj cirkulaciji nije povišen, a DV adekvatno funkcionira, PVAT se postiže za više od 90 ms od trenutka ejsije. Tlak u plućnoj cirkulaciji ne pruža prevelik otpor protoku pa se kinetička energija koju krv dobiva prilikom kontrakcije ne potroši prebrzo. Sukladno tome, krivulja brzine protoka krvi ima simetričan, istegnut, zvonolik oblik s najvećom vrijednošću u svom centralnom dijelu. No, uslijed PE, tlak u plućnoj cirkulaciji često je povišen zbog opstrukcije protoka pa se kinetička energija troši velikom brzinom na svladavanje opozicijskih tlačnih sila. Iz tog je razloga vremenski period u kojem se dosegne maksimalna moguća brzina skraćen (PVAT  $< 60$  ms) i krivulja brzine pokazuje najveću vrijednost na samom početku, nakon čega slijedi rapidan pad (Slika 3) (91).

Trikuspidalna regurgitacija (nastala uslijed retrogradnog prijenosa povišenog tlaka iz plućne cirkulacije i dilatacije DV), može se izvrsno vizualizirati color Dopplerom, a vršna brzina protoka u regurgitaciji izmjeriti primjenom kontinuiranog Dopplera. Uz pomoć Bernoullijeve jednadžbe, moguće je potom izračunati TRPG (84). Zajednička pojavnost TRPG manjeg od 60mmHg (ali većeg

od 30mmHg) i PVAT<60 ms, poznata je kao znak 60/60 i smatra se jednim od vrijednih ehokardiografskih markera desnostrane srčane dekompenzacije uslijed PE (1,84,91). Ukoliko je izmjeren TRPG>60 mmHg i ehokardiografski se vizualizira zadebljana stjenka DV, tada svakako treba razmotriti mogućnost kroničnog stanja koje dovodi po plućne hipertenzije, primjerice- kronični plućni tromboembolizam (eng. chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH) (1).

U prilog postojanju kardijalne disfunkcije u PE govori i McConnelllov znak- smanjena pokretljivost središnjeg dijela slobodne stijenke DV u odnosu na normalnu pokretljivost DV u apikalnom dijelu (1,84,92). Takav tip hipokinezije može se pronaći i u slučaju desnostranog srčanog infarkta i postojanje McConnelllov znaka nije specifično za PE. Međutim, u slučaju infarkta nema znakova tlačnog preopterećenja DV kakvo postoji u slučaju embolije i to može pripomoći u distinkciji (1,93).

Rijedak, ali visoko vrijedan ehokardiografski nalaz je prisutnost mobilnog tromba u šupljinama desnog srca. Taj nalaz u principu potvrđuje dijagnozu PE, no povezan je s kompliciranijim kliničkim tijekom i mogućim fatalnim ishodom (94). Ukoliko postoji, indikacija je za što hitniju trombolizu, bez čekanja rezultata drugih pretraga za konačnu potvrdu PE (1).

Važno je istaknuti kako uredan TTE ne isključuje mogućnost postojanja PE, no praktički potpuno isključuje mogućnost da se hemodinamska nestabilnost razvila zbog PE, kao što je i vidljivo u algoritmu za obradu hemodinamski nestabilnih bolesnika ( Slika 2) (1).

Uz ehokardiografiju kao inicijalni dijagnostički postupak u hemodinamski nestabilnog bolesnika sa sumnjom na PE, koriste se i druge ultrazvučne metode, također provedive „uz krevet bolesnika“.

#### **6.4.2. Kompresivna ultrasonografija (compression ultrasonography, CUS)**

S obzirom kako većina embolusa (>90%) potječe iz dubokih vena nogu (95), ultrazvuk donjih ekstremiteta s ciljem isključenja ili potvrde DVT-a, postupak je koji se provodi i u hemodinamski ugroženih bolesnika i u bolesnika bez znakova hemodinamske nestabilnosti.

U bolesnika s PE, DVT se nađe u različitom postotku, ovisno o dizajnu studije (oko 14% u grupi neselektiranih bolesnika). Senzitivnost CUS-a u dijagnostici proksimalne DVT veća je od 90%, a specifičnost iznosi oko 95% (1).

Prema rezultatima jedne studije, kombinacija TTE-a i CUS-a u hemodinamski nestabilnog bolesnika sa sumnjom na PE, pokazala je 100% specifičnost (u svih bolesnika sa znakovima disfunkcije DV i DVTom, potvrđena je PE) te veoma visoku negativnu prediktivnu vrijednost (u 96% bolesnika bez znakova disfunkcije DV i bez DVT-a, PE je isključena) (96).

### **6.4.3. Transezofagealna ehokardiografija (transoesophageal echocardiography, TEE)**

TEE je pretraga koja nam može pružiti novu, dodatnu i detaljniju procjenu desnog srca, a u nekih bolesnika omogućiti i direktnu vizualizaciju tromba. Pronalazak centralnog masivnog tromboembolusa neposredno potvrđuje dijagnozu i jasna je indikacija za promptnu terapijsku intervenciju, što je svakako poželjno obilježje neke dijagnostičke procedure. Desnostrani srčani tromb te perzistentni foramen ovale koji mogu dovesti do paradoksalne embolije i razvitka ishemičnog moždanog udara također se mogu prikazati ovom metodom (97,98,99). Ipak, TEE je daleko zahtjevnija za izvođenje nego TTE u bolesnika koji su pri svijesti i nisu sedirani (100). Potreban je i poseban oprez ukoliko se TTE izvodi u hipoksemičnih bolesnika (1) jer sama TTE može prouzročiti hipoksemiju, odnosno, produbiti je u već hipoksičnih osoba (101). Snažna aktivacija vagalnog refleksa može trigerirati laringealni i bronhalni spazam te uvesti bolesnika u aritmiju i srčano zatajenje (102). Stoga se TEE, za razliku od TTE, ne može smatrati postupkom bez rizika u bolesnika koji su i inicijalno hemodinamski nestabilni, unatoč vrijednim informacijama koje nudi.

### **6.5. KOMPJUTERIZIRANA TOMOGRAFSKA PLUĆNA ANGIOGRAFIJA (COMPUTED TOMOGRAPHIC PULMONARY ANGIOGRAPHY, CTPA)**

Dugi niz godina, zlatni standard za dijagnostiku PE bila je plućna angiografija (PA). Riječ je o radiološkoj metodi koja zahtjeva intrakardijalnu i intrapulmonarnu kateterizaciju te direktnu primjenu kontrastnog sredstva u prostor plućne arterije, kako bi se pod kontrolom rentgenskih zraka mogao vizualizirati defekt punjenja- tromboembolus (103).

Razvitkom tehnologije i širokom dostupnošću CT-a, klasična PA je praktički u potpunosti zamijenjena CTPA-om koja je danas najčešća metoda za dijagnozu PE. CTPA je manje invazivna (1) i lakše se provodi jer nema potrebe za kateterizacijom i direktnom aplikacijom kontrasta u plućnu arteriju (104). Uz to, visoko je senzitivna (83%) i specifična (96%) dijagnostička metoda (105), koja omogućava neposrednu vizualizaciju plućne vaskulature te određivanje lokalizacije i opsega opstrukcije sve do subsegmentalnih razina (1). Kod bolesnika u kojih postoji niska do umjerena mogućnost postojanja PE, CTPA osigurava veoma visoku negativnu prediktivnu vrijednost. Smatra se kako je odsudstvo opstrukcije na CTPA-u dovoljan argument da se u tih bolesnika dijagnoza PE odbaci bez daljnjeg testiranja (razina dokaza IA). Sigurnim dokazom PE smatra se opstrukcija vidljiva na minimalno segmentalnoj razini plućne vaskulature: ukoliko postoji opstrukcija ograničena na izoliranu subsegmentalnu arterijsku granu, riječ je o diskutabilnom nalazu neodređenog značenja. Situacija za koju također nema potpuno direktnih i jasnih smjernica je negativan nalaz CTPA u bolesnika s klinički visokom vjerojatnošću za postojanje PE (1). Ovakve situacije, srećom, nisu suviše česte, no predstavljaju zasebni kompleks izazova i daljnja rasprava o njima prelazi okvire ovog rada.



**Slika 4. Digitalna subtraksijska plućna angiografija.**

Prikazani truncus pulmonalis je prohodan i u cijelosti proširen (do 40 mm).

Desna plućna arterija je prohodna, širine do 32 mm, s prohodnim intrapulmonalnim ograncima.

Lijeve plućne arterije i intrapulmonalni ogranci za lijevo plućno krilo se uopće ne prikazuju, što govori u prilog opstrukciji.

Ljubaznošću doc.dr.sc. Gordane Pavliše.



**Slika 5. Kompjuterizirana tomografska plućna angiografija (CTPA).**

Proširen je trunkus plućne arterije, promjera 43 mm.

Lijevo nema opacifikacije plućnih arterija. Desno se ne vidi znakova za tromboemboliju.

Ljubaznošću doc.dr.sc. Gordane Pavliše.



Korištenje CTPA nam, osim prikaza opstrukcije u plućnom vaskularnom bazenu, omogućava i procjenu stanja srca. Povećani enddiastolički promjer DV, odnosno, omjer „širine“ (transverzalnog promjera) desnog i lijevog ventrikula veći od 1,0 ( $DV/LV \geq 1,0$ ), sugerira opterećenje i dilataciju DV (1). O razini značajnosti takvog nalaza u bolesnika s PE, svjedoče meta-analizom potvrđene povećana smrtnost i kompliciranje kliničkog ishoda, čak i u stabilnih bolesnika, koji se pri prijemu čine kao minimalno rizični (106). Stoga je nalaz desnoventrikulskog opterećenja vizualiziran tijekom CTPA jedan od kriterija za stratifikaciju rizičnosti bolesnika s PE (1,107). Lagano dilatiran DV ( $DV/LV = 0,9$ ) nalaz je koji se nađe u oko 50% svih hemodinamski stabilnih bolesnika i ne znači automatski lošu prognozu, no sve većim približavanjem veličine desnog ventrikula lijevom ventrikulu ( $DV/LV \rightarrow 1,0$ ) raste i mogućnost kompliciranja ishoda (108).

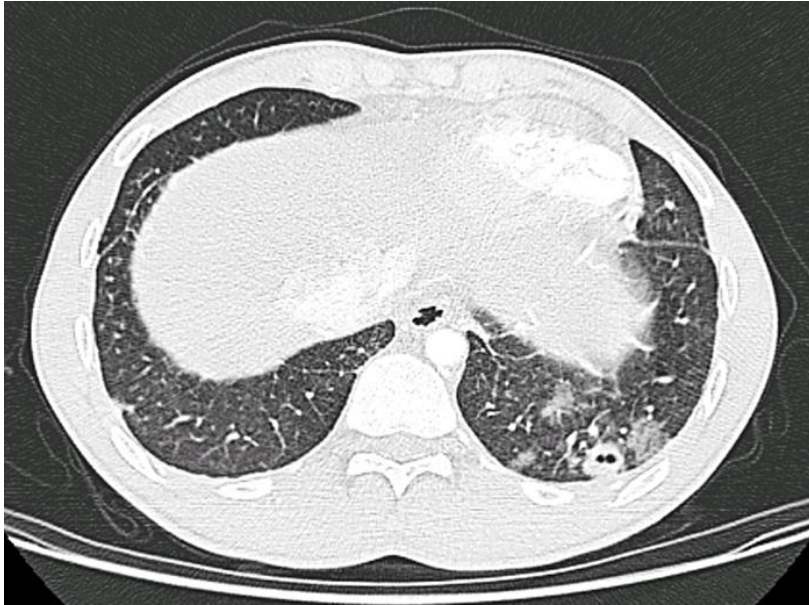
Uz veličinu ventrikula, drugi parametri koje je moguće vizualizirati CTPA-om i koji govore o stanju srca su volumetrijska analiza ventrikula, kao i refluks kontrasta u donju šuplju venu tijekom kontrakcije DV, no njihova je uloga kao prognostičkih parametara manje istražena (1).



**Slika 6. Kompjuterizirana tomografska plućna angiografija (CTPA).**

Dilatiran i opterećen desni ventrikul potiskuje i izravnava intraventrikulski septum.

Ljubaznošću doc.dr.sc. Gordane Pavliše.



Slika 7. **Kompjuterizirana tomografija (CT).**

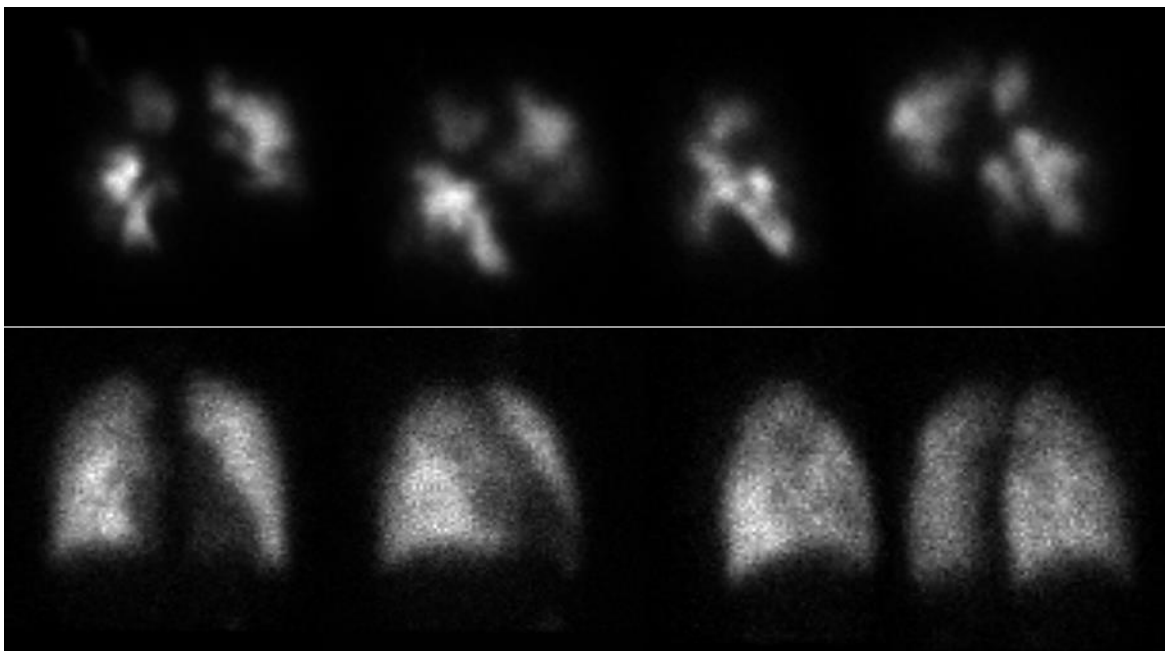
U lijevom donjem plućnom režnju vidljive su lezije karaktera fokalnih abnormalnosti parenhima po tipu zrnatog stakla te konsolidacije s kavitacijom posljedično plućnom infarktu.

Ljubaznošću doc.dr.sc. Gordane Pavliše.

## 6.6. SCINTIGRAFIJA PLUĆA (V/Q SCAN)

Kao i u slučaju PA, široka dostupnost CT uređaja istisnula je nekoć češću primjenu scintigrafije u dijagnostici PE. Ventilacijski snimak pluća (eng. V scan) dobiva se inhalacijom aerosola koji sadrži radioizotop ksenona-133, a intravenskom aplikacijom metastabilnog tehnecija-99 nastaje perfuzijski snimak (eng. Q scan). Prisutnost radioizotopa vizualizira se uz pomoć visoko-senzitivnih gama kamera širokog vidnog polja (109,110).

Karakterističan nalaz za PE je bilateralan, multipli defekt u prisutnosti radioizotopa na perfuzijskom snimku, a u odnosu na očuvanu, difuznu prisutnost radioizotopa na ventilacijskom snimku, što je vidljivo iz primjera na Slici 8 (109,111).



Slika 8. Ventilacijsko – perfuzijska scintigrafija pluća.

Na ventilacijskoj scintigrafiji (donji niz) oba su pluća prikazana difuznom raspodjelom nakupljanja radiofarmaka, bez ventilacijskih defekata. Perfuzijska scintigrafija (gornji niz) pokazuje izrazito nehomogenu raspodjelu nakupljanja radiofarmaka u oba pluća, u čijem se parenhimu vide brojni segmentalni i subsegmentalni ispadi perfuzije. Nepodudaran nalaz perfuzijske i ventilacijske scintigrafije govori za plućnu emboliju.

Ljubaznošću doc.dr.sc. Gordane Pavliše.

Senzitivnost scintigrafije manja je od one koju omogućava CTPA i prema nekih studijama, čak u 50% slučajeva dobivaju se rezultati snimaka koje je teško jednoznačno interpretirati te stoga nemaju konkretnu dijagnostičku vrijednost. Scintigrafija uz to, za razliku od CT-a, ne nudi široku paletu alternativnih diferencijalnih dijagnoza u slučaju da je PE isključena (1,112). Ipak, doza radijacije za

bolesnika pri ovom je postupku daleko manja, a kontraindikacija praktički nema, zbog čega scintigrafija i dalje dolazi u obzir kao dijagnostička metoda u bolesnika koji se ne mogu podvrgnuti CTPA. To su osobe s alergijom na jodni kontrast, trudnice i dojilje, osobe sa značajnom renalnom insuficijencijom i hipertireozom. Skupina bolesnika koje bi također mogli pokušati poštedjeti CTPA su i mlade žene (zbog rizika radijacije za razvitak karcinoma dojki) (1). Ova metoda, osim smanjene senzitivnosti i specifičnosti, nije optimalan izbor za hemodinamski nestabilne bolesnike i iz nekih tehničkih razloga, kao što su dislociranost odjela nuklearne medicine u brojnim bolnicama (zbog čega je konstantan monitoring koji taj bolesnik treba otežan) te nemogućnosti provedbe postupka izvan radnog vremena centra (što je neprihvatljivo u hitnim situacijama) (77).

Ventilacijsko-prefuzijska scintigrafija je, međutim, nezaobilazna dijagnostička metoda u evaluaciji kronične tromboemboliske plućne hipertenzije, CTEPH, koja se može razviti kao komplikacija nakon PE. Nalazi na CTPA-u u takvih bolesnika mogu biti vrlo suptilni ili čak normalni, dok se primjenom perfuzijsko-ventilacijske scintigrafije može ukazati na postojanje perifernih ispada perfuzije (113).

## 6.7. PROCJENA RIZIKA U BOLESNIKA S PE

Od svih sustava za procjenu rizika od rane smrti u bolesnika s PE, Bodovni sustav za procjenu težine PE, PESI (eng. Pulmonary Embolism Severity Index), je onaj koji je najviše i najdetaljnije istraživani i analiziran. Riječ je o klasifikacijskom sustavu koji na temelju anamnestičkih podataka i vrijednosti vitalnih parametara razvrstava bolesnike u pet kategorija: od onih vrlo niskog rizika za ranu (30-dnevnu) smrtnost, do bolesnika koji su pod visokim rizikom za rani smrtni ishod (1). Pojednostavljena verzija PESI sustava, odnosno sPESI (eng. simplified PESI), koristi odabrane parametre PESI sustava i služi brzom, kliničkoj procjeni za razlikovanje visoko-rizičnih od nisko-rizičnih bolesnika. Bolesnici s niskim rizikom prema sPESI sustavu su bolesnici koji bi se načelno, nakon terapije, mogli iz hitnog prijema otpustiti i na kućno liječenje, dok ostali bolesnici zahtijevaju daljnji monitoring i definitivno zaprimanje u bolnicu (114).

Nakon potvrde dijagnoze PE, procjena rizika olakšava nam donošenje odluke o adekvatnoj terapijskoj opciji i protokolu praćenja bolesnika. Kriteriji prema kojima se vrši procjena rizika prikazani su u Tablici 4, a kategorije rizika (s obzirom na ukupni zbroj bodova), u Tablici 5.

### Tablica 4. Kriteriji za procjenu rizika PE prema PESI i sPESI sustavu.

PESI- Pulmonary Embolism Severity Index ( indeks za procjenu težine PE); sPESI- simplified PESI (pojednostavljena varijanta PESI indeksa za procjenu težine PE)

\* Poremećaj svijesti odnosi se na prisutnost letargije, dezorijentacije, stupora i kome

\*\* Smanjena periferna saturacija kisikom na sobnom zraku

Prema izvorima (1,12,114).

Kriterij	Bodovi prema PESI skali	Bodovi prema sPESI skali
<b>Dob</b>	+ broj bodova u vrijednosti godina starosti	+ 1 za bolesnike starije od 80 godina
<b>Spol</b>	+ 10 bodova za muškarce + 0 za žene	
<b>Maligna bolest u anamnezi</b>	+ 30	+ 1
<b>Srčano zatajenje u anamnezi</b>	+ 10	+ 1
<b>Kronična respiratorna bolest u anamnezi</b>	+ 10	+ 1
<b>Tahikardija <math>\geq 110/\text{min}</math></b>	+ 20	+ 1
<b>Sistolični tlak <math>&lt;100 \text{ mmHg}</math></b>	+ 30	+ 1
<b>Tahipneja <math>\geq 30/\text{min}</math></b>	+ 20	
<b>Tjelesna temperatura <math>&lt;36^\circ\text{C}</math></b>	+ 20	
<b>Poremećaj svijesti*</b>	+ 60	
<b>SpO<sub>2</sub> <math>&lt;90\%</math>**</b>	+ 20	+ 1

Tablica 5. **Kategorije rizika s obzirom na broj bodova dobiven PESI sustavom.**

PESI- Pulmonary Embolism Severity Index (Bodovni sustav za procjenu težine PE)

\*rana smrtnost definirana je kao smrtni ishod unutar 30 dana od nastupa PE

Prema izvorima (1,12).

Kategorija	Rizik rane smrtnosti*		Zbroj bodova prema PESI
	opisno	brojčana procjena (u %)	
Klasa I	vrlo nizak	0-1,6	≤65
Klasa II	nizak	1,7-3,5	66-85
Klasa III	umjeren	3,2-7,1	86-105
Klasa IV	visok	4,0-11,4	106-125
Klasa V	vrlo visok	10,0-24,5	>125

Prema pojednostavljenom PESI (sPESI) sustavu, bolesnicima niskog rizika smatramo one koji nemaju ni jedan pozitivan kriterij (ukupan zbroj bodova iznosi 0) i u njih mortalitetni rizik iznosi 1% (tj. 1,1%). Bolesnici koji imaju barem jedan pozitivni kriterij (ukupan zbroj bodova  $\geq 1$ ), smatraju se visoko-rizičnima, a njihov rizik od rane smrtnosti iznosi 10,9% (1,12).

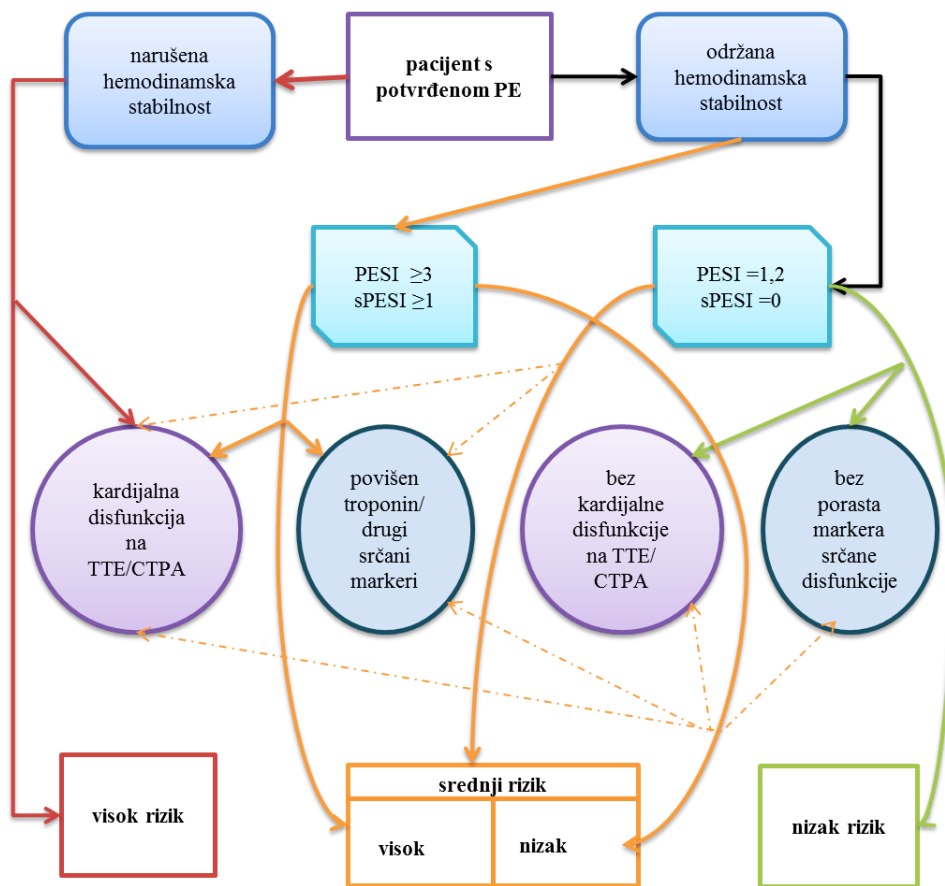
Jasno je kako su bolesnici koji se prezentiraju s hemodinamskom nestabilnošću oni u kojih postoji najviši rizik smrtnosti i teškog kliničkog tijeka, zbog čega je nužno hitno zbrinjavanje.

No, kategorija hemodinamski stabilnih bolesnika, obuhvaća vrlo širok spektar različitih težina bolesti i kliničkih ishoda. Stoga je, kako bismo bolje razumjeli pravu težinu PE i odlučili možemo li hemodinamski stabilnog bolesnika otpustiti na kućno liječenje ili je mudrije da osoba bude hospitalizirana, nužna dodatna laboratorijska i radiološka obrada. Rezultati meta-analize koja je istraživala ranu (30-dnevnu) smrtnost u skupini bolesnika nisko-rizične PE (prema PESI, sPESI i Hestia kriterijima), pokazali su kako postoji statistički značajna razlika u smrtnosti među bolesnicima čiji su radiološki nalazi, vrijednosti troponina ili moždanih natriuretičkih peptida sugerirali kardijalnu disfunkciju, u odnosu na bolesnike koji nisu bili kardijalno kompromitirani (115).

Najnovije smjernice za PE donose integrativni pristup klasifikaciji rizika: konačni rizik se definira s obzirom na PESI-kategoriju, ali i uzimajući u obzir pokazatelje srčanog opterećenja: vrijednosti troponina, moždanih natriuretičkih peptida, H-FABP-a, ehokardiografski ili CTPA nalaz (1).

Granične vrijednosti srčanih markera i točna patološka obilježja koja se mogu pronaći TTE-om, odnosno CTPA-om, opisani su u ranijim, zasebnim ulomcima ovog poglavlja.

Konačna stratifikacija rizika bolesnike dijeli u kategorije visokog rizika, srednjeg-višeg, srednjeg-nižeg i niskog rizika, kao što je prikazano na Slici 9.



Slika 9. Integrativna shema stratifikacije rizika rane (30- dnevne) smrtnosti u PE.

CTPA-kompjuterizirana tomografska plućna angiografija; PE- plućni embolizam; PESI- Pulmonary Embolism Severity Index (Bodovni sustav za procjenu težine PE); sPESI- simplified PESI, pojednostavljena varijanta PESI; TTE- transtorakalna ehokardiografija.

Pune strelice označavaju obveznu prisutnost nekog nalaza, a iscrtkane moguću, no ne i nužnu. Hemodinamska nestabilnost u bolesnika automatski znači kategoriju visokog rizika. To su osobe u kojih je radiološka procjena stanja srčane funkcije uz pomoć CTPA ili TTE nužna i taj će nalaz potvrditi disfunkciju DV, odnosno kompletnog srca.

Bolesnici koji su hemodinamski stabilni i po PESI sustavu pripadaju kategoriji rizika 3,4 ili 5, odnosno,  $sPESI \geq 1$ , automatski ulaze u kategoriju srednjeg rizika; srednji-visoki rizik imat će bolesnici u kojih i radiološki i laboratorijski nalaz ukazuje na srčanu disfunkciju, a srednji-nizak rizik oni u kojih nema ni laboratorijskih ni radioloških znakova srčane disfunkcije ili je prisutan samo jedan.

Bolesnici koji su hemodinamski stabilni i po PESI sustavu pripadaju kategoriji rizika 1 ili 2, odnosno  $sPESI=0$ , pripadaju kategoriji niskog rizika i potencijalno mogu biti pušteni na kućnu njegu ukoliko u njih nema ni laboratorijskih niti radioloških znakova kardijalnog opterećenja. Ako, međutim, takvi znakovi postoje, bolesnici se svrstavaju u kategoriju srednje-rizičnih bolesnika, unatoč tome što po (s)PESI sustavu pripadaju kategoriji nisko-rizičnih.

Prema izvoru (1).

## **7. TERAPIJA**

Terapijski protokol za PE razlikuje se ovisno o pripadnosti bolesnika pojedinoj kategoriji vjerojatnosti postojanja PE i kategoriji rizika PE. Točno određivanje vremenskog intervala u kojem bi se trebala primjenjivati antikoagulantna terapija nakon embolijskog incidenta neriješeno je pitanje u zamjetnom broju slučajeva. Pri prvom susretu s bolesnikom, međutim, kada nam još nije poznata dijagnoza, svakako treba započeti s ABC (eng. Airway, Breathing, and Circulation) protokolom, odnosno, prije svega osigurati adekvatnu oksigenaciju i hemodinamsku stabilnost osobe (1). Taj se korak poduzima neposredno po ocijeni vitalnih parametara i paralelno s indiciranjem dijagnostike i očekivanjem rezultata laboratorijskih i slikovnih pretraga koje će nam omogućiti potvrdu dijagnoze i specifično liječenje usmjereno uzroku.

### **7.1. SUPORTIVNA TERAPIJA**

#### **7.1.1. ODRŽAVANJE DISANJA**

Velik broj osoba s PE nije hipoksemičan, no svakoj osobi sa smanjenom perifernom saturacijom ( $SpO_2 < 90\%$ ) treba osigurati adekvatnu oksigenaciju. Ciljne vrijednosti iznose 94%-98%  $SpO_2$  za bolesnike u kojih ne postoji opasnost od hiperkapnijskog respiratornog aresta, odnosno 88%-92% za bolesnike s KOPB-om i drugim rizičnim faktorima za razvitak hiperkapnije (116).

Odabir metode za održavanje zadovoljavajuće izmjene plinova ovisi o stupnju ugroženosti bolesnika i mogućnostima kojima raspolažemo. Blaga hipoksemija, osobito u uvjetima izvanbolničke hitne službe, može biti zbrinuta primjenom nazalnih kanila (2-6 L  $O_2$ /min) ili maske s kisikom (5-10 L  $O_2$ /min), dok teže hipoksemični bolesnici ( $SpO_2 < 85\%$ ) trebaju primiti veće količine kisika (10-15 L  $O_2$ /min) na masku s dodanim rezervoarom (116).

U hipoksemičnih osoba koje uslijed PE razviju izoliranu desnostranu srčanu dekompenzaciju, liječenje se također provodi konvencionalnom oksigenoterapijom. Neki autori ne preporučaju mehaničku ventilaciju pozitivnim tlakom u takvih bolesnika kao prvu liniju liječenja jer ona dodatno povećava tlačno opterećenje desnog srca te posljedično smanjuje priljev krvi u LV. Sukladno tome, smatraju da bi prelazak na neku od metoda neinvazivne ventilacije (NIV) trebalo provesti tek u slučaju da konvencionalna terapija ne daje zadovoljavajuće rezultate (11). S druge strane, pozitivan tlak pomaže spriječiti kolaps alveola te se kontinuirana ventilacija pozitivnim tlakom, CPAP (eng. continuous positive airway pressure) spominje kao opcija prve linije u bolesnika koji su hipoksemični ( $SpO_2 < 90\%$ ), tahipnoični ( $> 25$ /min), dispnoični ili ortopnoični (117). NIV se spominje i kao metoda izbora za osobe s generaliziranom akutnom srčanom dekompenzacijom, odnosno, s kardiogenim plućnim edemom (118). Sve NIV metode smanjuju hipoksemiju i potrebu za invazivnom ventilacijom. CPAP i



visokoprotlačna oksigenoterapija, HFNC (eng. high-flow nasal cannula), iako ne pružaju ventilacijsku potporu pri inspiriju, omogućuju znatnu korekciju hipoksemije, jednostavne su za provedbu i ne zahtijevaju posebnu edukaciju i upotrebu ventilatora, što je posebno korisno u izvanbolničkim uvjetima. Ukoliko se analizom plinova u arterijskoj krvi utvrdi izražena hiperkapnija i acidoza, a respiratorni distres perzistira, potpora pozitivnim tlakom svakako je adekvatna opcija (117). U slučaju hemodinamske nestabilnosti, kardio-respiratornog aresta i očitog poremećaja svijesti, NIV je kontraindiciran (118).

U nestabilnih je bolesnika poseban problem što intubacija može dovesti do potpunog hemodinamskog kolapsa. Ukoliko je osoba pri svijesti, potrebna je sedacija koja uzrokuje vazodilataciju i dodatni pad tlaka (11,119). Vrijeme potrebno za intubaciju znači istovremeno i interval tijekom kojeg se bolesnika odvaja od dotadašnjeg modaliteta oksigenoterapije, zbog čega se respiratorni status u tom vremenu može dramatično pogoršati. Nadalje, povećanje tlaka u plućima kada se ventilacija uspostavi, dovodi do poremećaja priljeva i srčanog izbačajnog volumena, kao i kod neinvazivne ventilacije pozitivnim tlakom. Iz tog razloga, brojni autori naglašavaju važnost promptne trombolize kao najadekvatnije metode ispravka kardio-respiratorne ugroze (119). Ipak, u bolesnika kod kojih je intubacija nužna, njeno je uporno odgađanje ili izbjegavanje kontraproduktivno i štetno. Potrebno je poduzeti mjere opreza kako bi se spomenuti „destabilizirajući“ efekti intubacije maksimalno smanjili: bolesnik zahtjeva stalan hemodinamski monitoring u tijeku intubacije te je potrebno prije indukcije osigurati brzu i laku mogućnost primjene noradrenalina ukoliko se osoba počne urušavati. Uz to, sedaciju je poželjno provesti etomidatom ili ketaminom kako bi se izbjegla još dublja hipotenzija, a sam postupak treba provoditi najiskusnija dostupna osoba kako bi se minimizirao interval apneje pri postavljanju tubusa. Također, valja izbjegavati naglu, preagresivnu ventilaciju (119).

### **7.1.2. Hemodinamska stabilizacija**

Hemodinamska nestabilnost uslijed akutne dekompenzacije DV glavni je uzrok smrtnosti u PE (1).

Pokušaji uspostave zadovoljavajućeg cirkulatornog statusa ili barem sprječavanje daljnjeg urušavanja bolesnika temelje se na nekoliko načela:

1. optimizaciji tjelesnih tekućina
2. održavanju prihvatljivih vrijednosti arterijskog tlaka
3. poboljšanju srčane funkcije (11).

Optimizacija tjelesnih tekućina postiže se opreznom nadoknadom intravaskularnog volumena te primjenom diuretika (11). S obzirom kako je riječ o osobama čija srčana funkcija ne smije biti dodatno ugrožena agresivnom nadoknadom volumena, preporuča se primjena fiziološke otopine ili ringerovog laktata u količini do maksimalno 500 mL ukoliko je bolesnik hipotenzivan (1,38). Ako je riječ o

bolesniku čiji je centralni venski tlak normalan, a sistemski snižen, preporuča se primijeniti >200 mL tekućine unutar 15-30 min (117).

Primjena diuretika Henleove petlje indicirana je u svih bolesnika koji pokazuju kliničke znakove kongestije. Inicijalna doza furosemida je 20-40 mg intravenski (i.v.) u bolusu ili kontinuiranoj infuziji. U bolesnika koji i inače u svojoj kroničnoj terapiji dobivaju furosemid, primijenjena i.v. doza treba biti minimalno ekvivalentna njihovoj dnevnoj peroralnoj dozi (11). Ekscesivna primjena furosemida (>160 mg/24 h), međutim, prema jednoj je studiji rezultirala povećanom smrtnošću bolesnika, stoga je primjerena doza ona najniža koja osigurava zadovoljavajući klinički učinak, što je nerijetko teško procijeniti (117). Kombinaciju diuretika Henleove petlje s tijazidskim diuretikom ili spirinolaktinom valja razmotriti ukoliko postoji neadekvatan odgovor ili rezistentan plućni edem (11).

Za održavanje primjerenog arterijskog tlaka i poboljšanje srčane funkcije daju se vazopresori i inotropi. Noradrenalin (norepinefrin) svojim vazokonstriktorskim efektom preko  $\alpha$  receptora osigurava porast tlaka i smanjenje hipotenzije. Uz to, posjeduje i inotropnu aktivnost te aktivacijom  $\beta_1$  receptora poboljšava kontraktilnost miokarda (120). Ključan je problem što moguća pretjerana vazokonstrikcija pogoršava tkivnu perfuziju u bolesnika s kardiogenim šokom i izražena periferna cijanoza nastala uz njegovu primjenu, ozbiljna je nuspojava (11). Njegovo je djelovanje na  $\alpha$  receptore izraženije nego na  $\beta$ , zbog čega se prvenstveno i ubraja u vazopresore (120).

Dobutamin se pak, primarno primjenjuje zbog njegovog stimulativnog efekta na srčanu funkciju: kao snažan  $\beta_1$ -agonist, znatno povećava kontraktilnost miokarda, omogućuje sinkroniziranije djelovanje DV i LV s obzirom da se i dilatirani DV uz njegovu primjenu adekvatnije kontrahira, a u određenoj mjeri modulira i srčanu frekvenciju (11). Iako snažna srčana stimulacija koju omogućava dopamin potpomaže postizanje hemodinamske stabilnosti, ona ni u kojem slučaju ne može biti dugoročno rješenje jer kardijalna disfunkcija nije nastala zbog manjka stimulacije koju dobutamin nadoknađuje, već zbog pretjeranog opterećenja u plućnom krvotoku. Također, dobutamin u manje idealnom scenariju, osobito u bolesnika sa strukturno izmijenjenim srcem, može precipitirati i razvoj aritmija, a neki autori visoke doze dopamina dovode u vezu s povećanom ranom smrtnošću zbog nagle hiperstimulacije već izmorenog i preopterećenog srčanog mišića. Diskusija oko koristi i štete dobutamina u bolesnika s teškom kardijalnom disfunkcijom stoga je i dalje predmet brojnih rasprava (121). Preporučena doza dobutamina iznosi 2-20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (11), pri čemu je važno istaknuti kako su umjerene doze (4-10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) one koje postižu najbolji učinak na srčanu funkciju. U dozama <4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , dobutamin prvenstveno djeluje kao vazodilatator renalnih i mezenteričkih arteriola te tako smanjuje priljev krvi u DV, a u visokim dozama (>10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) ponaša se kao sistemski vazopresor. Ove granice, međutim, nisu striktno jer postoje velike individualne razlike (106,107). Smjernice Europskog kardiološkog društva daju prednost primjeni noradrenalina u odnosu na dobutamin u liječenju hemodinamske nestabilnosti uzrokovane akutnom kardijalnom dekompenzacijom. Ističe se i oprez pri primjeni dobutamina bez dodatka vazopresora, zbog njegovog efekta ovisnog o dozi

(mogućnost hipotenzije pri nižim do umjerenim dozama) (11). Rezultati meta-analize koja je uspoređivala primjenu dobutamina i noradrenalina u svrhu hemodinamske stabilizacije, sugeriraju nižu učestalost rane (28-dnevne smrtnosti) i aritmija u bolesnika liječenih noradrenalinom u odnosu na dobutamin (124).

Terapijska opcija koja se također spominje u liječenju akutne dekompenzacije DV je levosimendan (1,11). Levosimendan povećava senzitivnost miocita na kalcijeve ione te potiče otvaranje kalijevih kanala osjetljivih na adenzin-3-fosfat (ATP) na stanicama glatke muskulature te na kardiomiocitnim mitohondrijima (125). Tim mehanizmima dovodi do pojačanja kontraktilnosti miocita te do relaksacije bronhalne vaskulature, zbog čega bi mogao biti posebno koristan kod bolesnika koji razvijaju akutno zatajenje DV uslijed PE (126). Prema rezultatima nekih studija u kojima se kronične srčane bolesnike liječilo levosimendanom, postoji statistički značajno poboljšanje u pogledu preživljenja i hemodinamske stabilnosti, poboljšanja vrijednosti kardijalnih biomarkera, simptomatskog olakšanja i smanjenja broja ponovnih hospitalizacija u odnosu na druge inotrope ili placebo (127).

Studija u kojoj je levosimendan primjenjivan u akutnoj srčanoj dekompenzaciji također je pokazala kako postoje pozitivne reperkusije njegove primjene u vidu smanjenja broja bolesnika koji su doživjeli kliničko pogoršanje, olakšavanja simptoma, skraćivanja vremena hospitalizacije i poboljšanja vrijednosti BNP-a. Nuspojave koje su u bolesnika liječenih levosimendanom zabilježene češće nego u kontrola koje su primale druge inotrope, bile su hipotenzija i atrijska fibrilacija (128). Neki autori preporučaju da se, kao i dobutamin, levosimendan daje uz vazopresore kako bi se spriječila eventualna hipotenzija (11). Rutinska primjena levosimendana u liječenju bolesnika s akutnom dekompenzacijom DV uslijed PE treba još pričekati daljnja istraživanja kako bi se dosegao konačan konsenzus (1).

### **7.1.3. Primjena vazodilatatora**

S obzirom kako opterećenje DV i posljedična hemodinamska dekompenzacija nastaju zahvaljujući opstrukciji i reaktivnoj vazokonstrukciji u plućnom krvotoku, primjena vazodilatatora svakako djeluje kao razumna, potencijalno obećavajuća opcija. Međutim, ključan je problem što vazodilatatori neće djelovati isključivo specifično na plućni krvotok. S tim na umu, jasno je kako njihova primjena- iako teoretski korisna- istovremeno donosi i rizik za daljnje urušavanje tlaka i nastup potpunog hemodinamskog kolapsa (25). Velik broj bolesnika s PE ipak nije hemodinamski ugrožen te bi mogućnosti primjene vazodilatatora za njih mogla biti terapijska opcija. Dva temeljna modaliteta primjene vazodilatatora su primjena inhalacijom, čime će vazodilatator najviše djelovati lokalno ili intravenska aplikacija vazodilatatora s predominantnim djelovanjem na plućni krvotok (25,129). Nedavno objavljen sistemski pregled literature analizira rezultate primjene vazodilatatora iz četiri temeljne skupine: 1. onih koji djeluju preko NO-a (dušikovog oksida), 2. aktivatora gvanilat-ciklaze

(sGC, eng. soluble guanylate cyclase), 3. inhibitora fosfodiesteraze-5 (PDE-5, phosphodiesterase-5 inhibitor) i 4. prostaglandina (130).

NO je potentan vazodilatator koji se fiziološki secernira iz endotela i potom difundira u glatke mišićne stanice krvnih žila gdje aktivira sGC. Aktivacijom sGC-a pokreće se niz unutarstaničnih procesa koji u konačnici dovode do smanjenja razine intracelularnog  $Ca^{2+}$ , smanjene aktivacije kalmodulina i vazodilatacije glatkih mišićnih stanica. NO u inhalaciji (iNO) djeluje vazodilatativno na plućno krvožilje u regijama u kojima je ventilacija održana te tako ispravlja ventilacijsko-perfuzijski nesrazmjer nastao reaktivnom vazokonstrikcijom u PE (131). Studije provedene na životinjskim modelima pokazale su se kako primjena iNO smanjuje tlak i rezistenciju u plućnoj cirkulaciji te dovodi do povećanja izbačajnog volumena srca i smanjenja miocitnog oštećenja (vidljivog u padu vrijednosti troponina). Primjena iNO je pokušana i klinički, no uglavnom u pojedinačnim prikazima i studijama slučajeva. Rezultati variraju od onih s dramatičnim poboljšanjima do situacija u kojima je primjena iNO-a dodatno pogoršala kliničku sliku (130). U multicentričnoj studiji provedenoj na uzorku od 79 bolesnika iz skupine srednjeg-visokog rizika, iNO se pokazao korisnim u smanjenju srčanog opterećenja (normalizacija vrijednosti troponina, poboljšanje funkcije DV na TTE-u u 80% bolesnika) (132). sGC je odobrena za liječenje CTEPH-a, no ne i za akutnu plućnu emboliju. Kao potencijalni vazodilatator u PE, za sada je ispitivana samo u životinjskim modelima (130). Inhibitori PDE-5 postižu vazodilataciju tako da inhibiraju enzim koji razgrađuje cGC (133): sildenafil pokazuje dobre rezultate u bolesnika s akutnom PE, no za sada je ispitivan samo kroz studije slučajeva (130). Također, brojni prikazi slučajeva zabilježili su pad PAP-a uz primjenu prostaglandina (130), no prema rezultatima jedne randomizirane, dvostruko-slijepe studije koja je analizirala utjecaj prostaglandina na srčano opterećenje (mjereno praćenjem TAPSE vrijednosti i promjera DV/LV), takav efekt nije postignut (134).

Primjena vazodilatatora radi poboljšanja respiratorne funkcije i rasterećenja srca potencijalno je vrijedna terapijska opcija. U nekim prikazima slučajeva, vazodilatatori u nižim dozama (kako bi se minimizirao efekt sistemske vazodilatacije i pad MAP-a), korišteni su upravo u visoko-ugroženih bolesnika i doveli do dramatičnog poboljšanja. Potrebna su stoga dodatna, opsežnija istraživanja kojima bi se odredio profil bolesnika koji bi od njihove primjene mogli profitirati, kao i najbolji modalitet primjene i doza (130,135–137).

#### **7.1.4. Ekstrakorporalna membranska oksigenacija (ECMO)**

Otkriće i primjena ECMO-a ima potencijal poboljšati izgled za preživljenje visoko-nestabilnih bolesnika s kardijalnom dekompenzacijom uslijed PE. ECMO se koristi kao terapija premoštenja za održavanje cirkulacije i oksigenacije do trenutka uklanjanja opstrukcije i nakon toga kao suportivna terapija do oporavka vitalnih funkcija bolesnika (119). U visoko nestabilnih bolesnika koji nisu mogli

biti podvrgnuti reperfuzijskoj terapiji, ECMO se, prema rezultatima nekih studija, koristio i kao samostalna terapija, no njegova je korisnost u takvim slučajevima upitna s obzirom da je riječ o kritično bolesnim osobama infaustne prognoze (138,139).

S obzirom da je u bolesnika ugroženo i disanje i hemodinamika, najčešće se primjenjuje vensko-arterijski ECMO (VA-ECMO). U tipičnoj konfiguraciji, drenaža venske krvi bolesnika postiže se insercijom katetera kroz zajedničku femoralnu venu do spoja donje šuplje vene i desnog atrija (119). U dobivenoj venskoj krvi monitoriraju se oksigenacija i tlak, a potom venska krv ulazi u centrifugalnu pumpu koja proizvodi tlak potreban za njeno ubacivanje u oksigenator i cirkulaciju bolesnika. U oksigeniranoj krvi koju će primiti bolesnik prate se vrijednost tlaka pod kojim će krv biti dostavljena, protok, prisutnost zračnih mjehurića i temperatura (140). Oksigenirana krv potom se dostavlja bolesniku kroz kanilu postavljenu u femoralnu arteriju i, zahvaljujući tlaku koji stvara centrifugalna pumpa, retrogradnim, uzlaznim tokom, krv se penje kroz aortu i omogućava zadovoljavajuću perfuziju čitavog tijela, uključivo i mozga (119). U slučaju značajne periferne arterijske bolesti (eng. peripheral artery disease, PAD), kanila se umjesto u femoralnu, može postaviti u subklavijalnu arteriju (141). Veno-venski (VV) ECMO koristi se u bolesnika čiji je cirkulatorni status zadovoljavajuć (npr. stabilizacija nakon primjene inotropa i vazodilatatora), a respiratorna funkcija je i dalje neadekvatna unatoč agresivnoj ventilaciji (142). VV-ECMO postavlja se kao sustav od 2 kanile, od kojih jedna odvodi vensku, a druga dovodi oksigeniranu krv ili kao jedna kanila s 2 odjeljka od kojih jedan služi za odvod, a drugi za dovod krvi. U slučaju da se koristi jedna kanila, ona se najčešće smješta u desnu unutarnju jugularnu venu, a u sustavu s dvije kanile, kanila za odvod se transfemoralnim pristupom uz pomoću katetra smjesti na račvište donje šuplje vene i desnog atrija, dok se dovodna kanila postavi u unutarnju jugularnu venu. Također, moguć je smještaj dviju kanila u kontralateralne femoralne vene. Kao i kod arterijskog ECMO-a, venska krv se uz pomoć pumpe prebacuje u oksigenator, a potom u cirkulaciju bolesnika. Prilikom izvođenja postupka bolesnik treba biti sediran, hemodinamski nadziran i dišni put mora biti osiguran. Točan položaj kanile najbolje se procijenjuje TEE-om, no i TTE može pružiti zadovoljavajuću vizualizaciju (143).

Iako je riječ o spasonosnoj terapiji, korištenje ECMO-a nije bez svojih rizika. Bolesnici u kojih se ECMO primjenjuje trebaju biti dobro antikoagulirani jer ECMO, kao strano tijelo u cirkulacijskom sustavu, nosi rizik od tromboze (142). Prema studiji koja je pratila kliničke ishode uz primjenu ECMO-a u bolesnika s visoko-rizičnom PE, zabilježen je znatan postotak osoba (66%) koje su uz njegovu primjenu razvile akutno bubrežno zatajenje, 88,8% bolesnika je uz primjenu ECMO-a trebalo još i mehaničku ventilaciju, a gotovo trećini (27%) su bile potrebne transfuzije (144).

Apsolutne kontraindikacije za primjenu ECMO-a su ireverzibilno, teško oštećenje CNS-a i terminalni stadij karcinoma (141). Ostale kontraindikacije- hemoragijska dijateza, prethodna primjena respiratora dulja od 7 dana, morbidna pretilost, teška ireverzibilna kardio-respiratorna bolest ili renalna insuficijencija, imunodeficijencija i terapija imunosupresivima, razmatraju se individualno s obzirom na svakog bolesnika i protokol u pojedinoj ustanovi (141,145,146).

U američkoj studiji kojom je obuhvaćeno više od 200 bolesnika u kojih je korišten ECMO uslijed PE-om izazvane kardijalne dekompenzacije, ukupna smrtnost i dalje je bila veoma visoka (61,6 %), a faktori povezani s većom smrtnošću bili su: starija životna dob (OR = 1.03; 95% CI = 1.01- 1.05,  $p = 0.045$ ), ženski spol (OR = 2.19; 95% CI = 1.03 - 4.67,  $p = 0.042$ ), kongestivno srčano zatajenje (OR = 2.45; 95% CI = 1.18 - 5.13,  $p = 0.017$ ), kronična plućna bolest (OR = 5.65; 95% CI = 1.70 -18.79,  $p = 0.005$ ) i pretilost (OR = 2.70; 95% CI = 1.11 - 6.57,  $p = 0.028$ ). Pokušaji primjene endovaskularne intervencije se nisu pokazali korisnima u smanjenju intrahospitalne smrtnosti u ovih kritično bolesnih osoba (OR = 1.04; 95% CI = 0.37 - 2.93,  $p = 0.941$ ) (144). Ipak, unatoč visokom mortalitetu ove populacije bolesnika, bolesnici koji se uz primjenu ECMO-a stabiliziraju dovoljno da ih se može podvrgnuti embolektomiji, imaju znatno bolje izgleda za preživljenje (139).

## **7.2. ANTIKOAGULANTNA TERAPIJA**

### **7.2.1. Inicijalna parenteralna antikoagulantna terapija**

Bolesnici u kojih postoji klinička sumnja na PE trebaju primiti inicijalnu parenteralnu antikoagulantnu terapiju ukoliko pripadaju kategoriji srednje ili visoke vjerojatnosti za postojanje PE, bez odgode uvjetovane čekanjem dijagnostičkih rezultata. U bolesnika niske vjerojatnosti za PE, prije početka antikoagulantne terapije, valja pričekati konačnu potvrdu dijagnoze (1).

U terapiji se koriste subkutani heparin niske molekularne težine, LMWH (eng. low-molecular weight heparin), subkutani fondaparinux ili intravenski nefrakcionirani heparin, UFH (eng. unfractionate heparin) (1). UFH se koristi kod bolesnika s PE visokog rizika koji će, osim antikoagulansa, zahtijevati i trombolizu, u pretilih bolesnika te u osoba s težim bubrežnim zatajenjem (klirens kreatinina,  $ClCr \leq 30$  mL/min) (147). U ostalih se preporuča LMWH ili fondaparinux jer nose niži rizik od hemoragijskih incidenata i razvika heparinom inducirane trombocitopenije (HIT) (148,149). U kliničkoj se praksi za osobe s hemoragijskom dijatezom također često primijenjuje UFH s obzirom na kraće vrijeme poluživota u plazmi i jednostavno prekidanje učinka primjenom protamina (77,147). Enoxaparin se primijenjuje u dozi od 1,0 mg/kg svakih 12 sati ili 1,5mg/kg svaka 24 h. Fondaparinux se daje jednom dnevno u dozi od 5 mg za osobe tjelesne mase manje od 50 kg, dozi od 7,5 mg za osobe mase 50-100 kg, odnosno 10 mg za osobe čija je masa veća od 100 kg (150). UFH se najprije daje u bolusu 80 jedinica/kg, a potom u infuziji 18 jedinica/kg/h ili prilagođenoj dozi ovisno o vrijednostima aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena ( aPTV). U slučaju primjene UFH-a potrebno je laboratorijsko praćenje aPTV-a te svakih 2-3 dana i vrijednosti trobocita kako bi se na vrijeme uočio eventualni pad u njihovom broju i spriječio HIT (77). U bolesnika s teškom bubrežnom bolešću, daje se prednost monitoringu razine faktora koagulacije anti-Xa, radije nego aPTV-a (150).

Kod izvanbolničkih, stabilnih bolesnika kojima je slikovnom dijagnostikom potvrđeno postojanje jedinstvenog, izoliranog subsegmentalnog embolusa i u kojih ne postoje komorbiditeti poput aktivnog raka ili proksimalne DVT, upitna je potreba za antikoagulacijom i preporuča se samo klinički monitoring. U bolesnika s aktivnom hemoragijom, antikoagulanski se mogu uvesti tek po prestanku krvarenja i stabilizaciji bolesnika (150).

### **7.2.2. Dugoročna antikoagulantna terapija**

Cilj dugoročnije primjene antikoagulansa u bolesnika s PE je kompletno dovršiti liječenje akutne epizode, ali i spriječiti recidiv. Svim bolesnicima preporuča se uzimanje antikoagulansa tijekom minimalno 3 mjeseca nakon epizode PE (1). Nakon inicijalne parenteralne terapije, bolesnike se prevodi na oralne antikoagulanse koje će nastaviti uzimati po otpustu iz bolnice. Grupe lijekova koje nam stoje na raspolaganju su antagonisti vitamina K (eng. vitamin K antagonists, VKA) te novi oralni antikoagulansi, NOAC-i (eng. non-vitamin K antagonist oral anticoagulants). NOAC-i inhibiraju aktivirane koagulacijske faktore. Apixaban, edoxaban i rivaroxaban djeluju na faktor Xa, dok dabigatran inhibira djelovanje trombina. NOAC-i, za razliku od VKA, ne zahtijevaju konstantan monitoring parametara koagulacije i pokazuju manje interakcija s drugim lijekovima (151).

Recentno provedena meta-analiza koja je obuhvatila preko 70 000 bolesnika s AF liječenih NOAC-ima, odnosno varfarinom, pokazala je kako su NOAC-i superiorni u odnosu na varfarin u sprječavanju nastanka moždanog udara i sistemskog tromboembolizma. Apixaban, edoxaban i dabigatran su također povezani s manjom učestalošću intrakranijskih krvarenja u odnosu na varfarin. Uz rivaroxaban je, međutim, učestalost intrakranijskog krvarenja bila veća nego uz varfarin, no, unatoč tome, nije zabilježen povećan rizik od smrtnog ishoda (152).

Osim hemoragijske dijateze koja je kontraindikacija za primjenu svih antikoagulansa, NOAC-i su kontraindicirani i u težem bubrežnom zatajenju ( $ClCr < 25 \text{ mL/min}$ ) te u bolesnika s mehaničkim srčanim valvulama. U tim se slučajevima može primijeniti varfarin. Ukoliko je riječ o bolesnicima s umjerenom bubrežnom disfunkcijom ( $ClCr 30\text{-}60 \text{ mL/min}$ ), potrebno je prilagoditi dozu NOAC-a (153,154).

Varfarin se pri uvođenju daje paralelno s LMWHom, nefrakcioniranim heparinom ili fondaparinuxom minimalno 5 dana i nakon toga sve dok se tijekom 2 susljedna dana ne dosegnu ciljne vrijednosti INR-a (eng. international normalized ratio) od 2,0 do 3,0. Primjena inicijalnog parenteralnog antikoagulansa nakon toga se može ukinuti. Za bolesnike mlađe od 60 godina, bez drugih značajnih komorbiditeta, varfarin se primjenjuje u dozi od 10 mg/dan, a za starije u dozi od 5 mg/dan ili manjoj (1). NOAC-i se nakon LMWH-a uvode bez potrebe za preklapajućim, tranzicijskim periodom. U vrijeme kada bi bolesnik obično primio dozu parenteralnog antikoagulansa, primjeni se NOAC. Doze su fiksno određene za svaki lijek s obzirom na životnu dob i bubrežnu funkciju bolesnika (153,155).

Procjena rizika za recidiv PE i sukladno tome, planiranje adekvatnog vremena za obustavu antikoagulanasa, nije uvijek jednostavna. Rezultati studije koja je analizirala incidenciju recidiva po obustavi antikoagulantne terapije pokazali su kako se u skupini bolesnika s nekim poznatim, ali prolaznim čimbenikom rizika (veći operativni zahvat, trauma), PE ponovno javila u 3,5% slučajeva u godini praćenja, dok se u skupini bolesnika koji nisu imali poznati čimbenik rizika (neprovocirana PE), recidiv javio u 4,6% slučajeva u godini praćenja (156).

U bolesnika koji su imali neki snažan, prolazni predisponirajući faktor za razvoj PE i riječ je o prvom takvom incidentu, preporuka je obustaviti antikoagulantnu terapiju po isteku 3-6 mjeseci (1). Primjerice, kod mladih bolesnica koje uzimaju oralne hormonske kontraceptive i PE se javila unutar 3 mjeseca od njihovog uvođenja u terapiju, optimalno bi bilo u potpunosti obustaviti primjenu oralnih kontraceptiva i početi s korištenjem drugih kontracepcijskih metoda. U takvim se slučajevima i obustava antikoagulantne terapije nakon 3 mjeseca po incidentu, može smatrati sigurnom (150). U bolesnika s aktivnim rakom, nasljednim koagulacijskim poremećajima ili učestalim, rekurentnim epizodama venskog tromboembolizma bez predisponirajućih faktora, rizik za ponovnu epizodu VTE je iznimno visok i ti su bolesnici svakako kandidati za doživotnu antikoagulantnu terapiju. U slučajevima kada se VTE javlja bez nekog snažnog prolaznog uzroka, nema jasne granice kada točno treba prestati s primjenom antikoagulanasa (1). Granica između hemoragijskog i tromboembolijskog incidenta veoma je tanka, faktori koji ju moduliraju brojni, a interindividualne razlike zapanjujuće, zbog čega ne začuđuje što „pravilno postupanje“ i dalje uvelike zalazi u domenu misterija. Smjernice naglašavaju važnost uvođenja specijaliziranih ambulanta za kontrolu antikoagulantne terapije jer se tako bolesnike može daleko adekvatnije zbrinuti nego samo u sklopu ambulante liječnika obiteljske medicine. U osoba koje zbog kontraindikacija ne mogu primati antikoagulantnu terapiju, može se razmotriti postavljanje vena-cava filtera u svrhu sprječavanja recidiva PE (1).

### **7.3. REPERFUZIJSKA TERAPIJA**

#### **7.3.1. SISTEMSKA TROMBOLIZA**

U bolesnika s PE visokog rizika, antikoagulantna terapija ne djeluje dovoljno brzo i dovoljno intenzivno u sprječavanju negativnog kliničkog tijeka. Stoga je u takvih bolesnika potrebna terapija rekombinantnim tkivnim plazminogenkim aktivatorom (rtPA), strepto- ili urokinazom koji će aktivno razgraditi nastali embolus (1). RtPA su lijekovi djelovanjem ekvivalentni originalnom, humanom tkivnom plazminogenkom aktivatoru, tPA, enzimu koji cijepa plazminogen u aktivni plazmin. Plazmin svojim proteolitičkim djelovanjem razgrađuje fibrinske mostiće i tako dovodi do razgradnje tromboembolusa (157). Alteplaza je potpuno ekvivalentna tPA, dok su rtPA lijekovi druge generacije, primjerice reteplaza, tenekteplaza ili dezmozplaza donekle izmijenjene strukture u svrhu poboljšanja njihovih svojstava ili olakšavanja proizvodnje (157). Prema najrecentnijim smjernicama, jedino je



alteplaza za sada odobrena u širokoj primjeni (1). Streptokinaza (SK) je protein koji secerniraju neke vrste streptokoka, a do trombolize dovodi na način da se veže s inaktivnim plazminogenom tvoreći SK-plazminogeni kompleks koji potom konvertira druge, slobodne molekule plazminogena u plazmin (158). Urokinaza se još naziva i urokinazni-tip plazminogenog aktivatora (uPA), a fiziološki se proizvodi u renalnim parenhimskim stanicama (159).

Trombolizu treba primijeniti u svih bolesnika visokog rizika što je ranije moguće, osim ako su prisutne kontraindikacije za istu. Najbolji se rezultati opažaju ako se fibrinoliza koristi unutar 48 h od pojave simptoma, no ima je smisla primijeniti i unutar 6-14 dana od nastanka PE (160). U bolesnika srednjeg i niskog rizika, tromboliza se rutinski ne preporuča jer rizik od ozbiljne hemoragije (osobito intrakranijske) uvelike nadmašuje moguću dobit (161). Ukoliko inicijalno stabilan bolesnik koji je primio antikoagulantnu terapiju počne pokazivati znakove hemodinamske nestabilnosti, potrebna mu je hitna tromboliza (162).

Primjena alteplaze ima prednost u odnosu na primjenu strepto- ili urokinaze. U tijeku primjene alteplaze, UFH se može i ne mora nastaviti primjenjivati, dok se za vrijeme primjene strepto- ili urokinaze svakako mora obustaviti (147).

Doza alteplaze u akceleriranom režimu koja se koristi u ozbiljnoj hemodinamskoj ugroženosti (primjerice kardijalnom arestu) iznosi 0,6 mg/kg tijekom 15 minuta s maksimalnom dozom od 50 mg u tom vremenskom intervalu. Standardni režim doziranja je 100 mg tijekom 2h.

Streptokinaza se prema standardnom režimu daje u udarnoj dozi od 250 000 internacionalnih jedinica (eng. international unit, IU) tijekom 30 min, a potom slijedi terapija održavanja, 100 000 IU/h u sljedećih 12-24 sata. Akcelerirani režim doziranja je 1,5 milijuna IU tijekom 2 sata.

Urokinaza se u akceleriranom režimu primjenjuje u dozi od 3 milijuna IU tijekom 2 sata, a u standardnom režimu 4400 IU/kg u bolusu tijekom 10 min, praćena terapijom održavanja 4400 IU/kg/h tijekom sljedećih 12 do 24 sata (1).

Apsolutne kontraindikacije za sistemsku trombolizu su hemoragijski moždani udar nepoznate etiologije u anamnezi; ishemijski moždani udar u posljednjih 6 mjeseci; neoplazma u CNS-u; ozbiljna trauma, velik kirurški zahvat ili ozljeda glave u prethodna 3 tjedna; hemoragijska dijateza ili aktivno krvarenje. Ako je prisutna neka od kontraindikacija ili ukoliko primjena sistemske trombolize prođe bez uspjeha, treba razmotriti mogućnost perkutane endovaskularne intervencije ili kirurške embolektomije (1). Prema nekim studijama, sistemska tromboliza nosi čak 20% rizik za masivno krvarenje, odnosno 2% do 5% rizik za hemoragijski moždani udar (163).

### **7.3.2. Endovaskularna intervencija**

Perkutana intervencija uz pomoć katetera, CDT (eng. catheter-directed therapy), alternativna je opcija sistemske trombolize za bolesnike s masivnim ili submasivnim plućnim tromboembolizmom (1).

Masovna plućna embolija podrazumijeva PE praćenu hemodinamskim urušajem (odnosno, PE visokog rizika), a submasivna- emboliju praćenu srćanim opterećenjem, ali bez hemodinamske nestabilnosti (PE intermedijarnog rizika) (163). Postupak CDT-a poćinje uvoćenjem katetera do plućnih arterija transfemoralnim ili transjugularnim pristupom pod ultrazvućnom kontrolom, a potom se moće se ućiniti mehanićka fragemntacija embolusa, aspiracija troboembolusa i *in situ* tromboliza (1,163). Ovisno o postupku koji će se vrćiti, koriste se razlićite vrste katetera (150).

Ultrazvućno voćena farmakomehanićka tromboliza, USAT (eng. Ultrasound-Guided Catheter Directed Thrombolysis), je intervencija koja se temelji se na dostavi manjih, koncentriranijih doza fibrinolitika u samo podrućje tromboembolusa, a primjena ultrazvućnih valova omogućava bolji prodor fibrinolitićkog agensa u unutrašnjost ugrućka (164).

Prema podacima iz prospektivnog multicentrićnog registra, u bolesnika u kojih je ućinjen CDT, u viće od 85% bolesnika s masivnom i u viće od 97% sa submasivnom PE, postignut je terapijski uspjeh u vidu hemodinamske stabilizacije, smanjenja sekundarne plućne hipertenzije i opterećenja desnog srca. CDT je proveden kao prva terapijska linija u 97% bolesnika, a u preostalih kao druga linija nakon neuspjeha sistemske trombolize. Za trombolizu su korićtene tPA u prosjećnoj dozi od oko 30 mg te urokinaza u dozi od 2,5 do 3,5 milijuna IU. Nije zabiljećena pojava velikog hemoragijskog incidenta, već samo manjih krvarenja, no, vaćno je uzeti u obzir malen uzorak bolesnika (163).

Meta-analiza provedena na uzorku od preko 1400 bolesnika koja je analizirala klinićki ishod kod primjene USAT-a, govori u prilog njegovoj sigurnosti i efektivnosti. U bolesnika je nakon zahvata utvrćeno znaćajno smanjenje plućne opstrukcije i tlaka u plućnoj cirkulaciji: Miller Index Score porastao je za 10.55 (95% CI 12.98-8.12), Quanadli Score za 15.64 (95% CI 19.08-12.20), sistolićki tlak u plućnoj arteriji smanjio se za 16.69 mm Hg (95% CI 19.73-13.65), a srednji tlak u plućnoj cirkulaciji za 12.13 mm Hg (95% CI 14.67-9.59). Sukladno rasterećenju plućne cirkulacije, poboljšala se i srćana funkcija: omjer DV/LV smanjio se za 0.35 (95% CI 0.40-0.30), TAPSE vrijednosti za 3.68 mm (95% CI 2.43-4.93), a indeks srćane funkcije porastao je za 0.68 L/m<sup>2</sup> (95% CI 0.49-0.87). Opsećna krvarenja zabiljećena su u 5,4%, a manja u 6% bolesnika. Smrtnost bolesnika tijekom boravka u bolnici iznosila je 2,9%, a u dugoroćnom praćenju 4,1% (164). Studije provedene u populaciji bolesnika s PE intermedijarnog rizika nisu pronaćle dokaz kako je USAT posebno sigurniji ili efektivniji od standardne kateterske trombolize niti da endovaskularna intervecija smanjuje mogućnost za nastanak CTPH. Potrebna su daljnja istraćivanja kojima bi se usporedio klinićki ishod u bolesnika intermedijarnog rizika u kojih je primjenjena endovaskularna intervencija u odnosu na bolesnike koji su primali samo antikoagulantnu terapiju te toćno definirali slućajevi u kojih bi primjena CDT-a bila od koristi (165).

### 7.3.3. Kirurška embolektomija

Kirurško uklanjanje embolusa zahtijeva indukciju opće anestezije te postavljanje kardiopulmonalne premosnice, CPB (eng. cardiopulmonary bypass), koja omogućava artifično, izvantjelesno održavanje respiracije i cirkulacije (146). „Stroj srce-pluća“ s bolesnikom čini zatvoren sustav, a sastavljen je od nekoliko ključnih komponenti: venske kanile (ili kanila) za odvod krvi iz tijela, spremnika u kojem se venska krv sakuplja pod gravitacijskim utjecajem, pumpe koja zamjenjuje funkciju srca i krv iz spremnika najprije prebacije u uređaj za regulaciju temperature, pa u oksigenator (koji zamjenjuje funkciju pluća) i finalno, u cirkulaciju bolesnika preko arterijske kanile (166). Venske kanile umeću se u desni atrij ili gornju i donju šuplju venu, a arterijska u ascendentni dio aortnog luka. U hitnim situacijama ili prilikom minimalno invazivnog zahvata, kanile se mogu uvesti u femoralnu venu, odnosno femoralnu ili aksilarnu arteriju (166). Indukcija kardioplegije nije nužna za plućnu embolektomiju (1). Također, nije potrebna ni aortna klemna, osim u slučaju da postoje defekti u atrijskoj pregradi koji zahtijevaju reparaciju (167).

Hemodinamski nestabilnom bolesniku kojem će se učiniti embolektomija poželjno je prije transporta u operacijsku dvoranu i indukcije anestezije postaviti VA-ECMO, kao modalitet kardio-respiratorne potpore prije postavljanja CPB-a. Ukoliko ECMO nije postavljen, svakako bi trebao biti spreman i dostupan u operacijskoj dvorani, a bolesnikova ingvinalna regija treba biti sterilno pripremljena u slučaju nastupa hemodinamskog urušaja prije nego se postavi CPB (167). Pristup plućnoj arteriji ostvaruje se medijalnom sternotomijom i nakon postavljanja CBP-a, slijedi incizija i ekstrakcija embolusa uz pomoć forcepsa. U slučaju prisutstva tromba u desnom srcu potrebna je dodatna incizija desne plućne arterije u području između ascendentne aorte i gornje šuplje vene koja omogućava uklanjanje tromba iz srčanih šupljina (168). Ekstrakcija paradoksalnog embolusa zahtjeva dodatne incizije koje zahvaćaju i miokard i u tom je slučaju potreban kardioplegični arest. Točnu lokalizaciju i opsežnost tromba moguće je procijeniti već nakon indukcije anestezije uz pomoć transezofagalnog UZV-a (167).

Nakon uklanjanja CPB-a, kardio-respiratorna potpora osigurava se ECMO-m, mehaničkom ventilacijom ili, prema opisima iz nekih studija slučajeva, postavljanjem privremenog uređaja za mehaničku potporu desnoj klijetki (eng. right ventricular assist device), RVAD (169).

Za vrijeme zahvata i barem još 6 mjeseci nakon, bolesnici trebaju adekvatnu antikoagulaciju (167).

Indikacije za kiruršku embolektomiju su neuspješna sistemska tromboliza ili prisutnost kontraindikacija za istu, neuspješna endovaskularna intervencija, prisutnost tromba u desnom srcu te visoko rizična PE koja će rezultirati smrtnim ishodom prije nego sistemska tromboliza može primjereno djelovati (167,168). U bolesnika s prolongiranim kardijalnim arestom uslijed kojeg je nastupilo ireverzibilno oštećenje mozga, embolektomija je kontraindicirana. Generalno, kardijalni arest (osobito prolongiran) indikator je loše prognoze (168). Prema rezultatima multicentrične kohortne studije, postoperativna smrtnost u čitavoj populaciji bolesnika podvrgnutih embolektomiji

iznosila je 11,7%, a u bolesnika koji su prije zahvata zahtijevali reanimaciju, čak 32,1% (170). Studija koja je uspoređivala preživljenje bolesnika s masivnom PE liječenih isključivo ECMO-m, ECMO-m i ponavljanim trombolizama, odnosno, ECMO-m i kirurškom embolektomijom, pokazala je kako su nakon neuspješne trombolize, kirurški liječeni bolesnici imali znatno bolji klinički ishod (30-dnevna smrtnost iznosila je 29,3%), nego bolesnici koji su ponavljano liječeni sistemskom trombolizom (76,5% umrlih) ili isključivo ECMO-m (77,7% umrlih) (138). Iako je provedena na malom uzorku, rezultati ove studije jasno sugeriraju kako u visoko rizičnih bolesnika koji ne odgovaraju na sistemsku trombolizu, svakako treba razmotriti mogućnosti kirurške embolektomije ukoliko za to postoje uvjeti.

Postotak smrtnog ishoda u kirurški liječenih bolesnika s PE nije zanemariv, no valja imati na umu kako je često riječ o visoko-rizičnim bolesnicima i bolesnicima u kojih su drugi terapijski modaliteti već podbacili i za koje je kirurška intervencija posljednja spasonosna opcija (167).

U meta-analizi koja je uključila preko 1500 bolesnika liječenih kirurškom embolektomijom, intrahospitalni smrtni ishod iznosio je 26,3% (95% CI 22,5% -30,5%). U čak trećine bolesnika koji su umrli javio se predoperativni kardijalni arrest i gotovo je trećina trebala predoperativnu primjenu ECMO-a (168). Slični podaci dobiveni su i prilikom analize japanskog registra (Japanese Cardiovascular Surgery Database) u svrhu utvrđivanja rizičnih faktora za fatalni ishod u bolesnika podvrgnutih plućnoj embolektomiji. Ukupna smrtnost iznosila je 20,6%, u 27,6% bolesnika morala je biti provedena kardiopulmonalna reanimacija, a 26,5% bolesnika predoperativno je liječeno ECMO-m. U 93% operiranih bolesnika bila je riječ o urgentnom ili emergentnom zahvatu. Rizični faktori izdvojeni kao predoperativni prediktori lošeg ishoda, a nevezani uz aktualni PE incident su pretilost, renalna i hepatalna insuficijencija, KOPB i recentni infarkt miokarda. Među prediktorima negativnog ishoda vezanim uz incident, ističu se šok, potrebu za kardiopulmonalom reanimacijom i korištenjem inotropa, nastanak kardijalne disfunkcije, prisutnost trikuspidne regurgitacije ili aritmije (171).

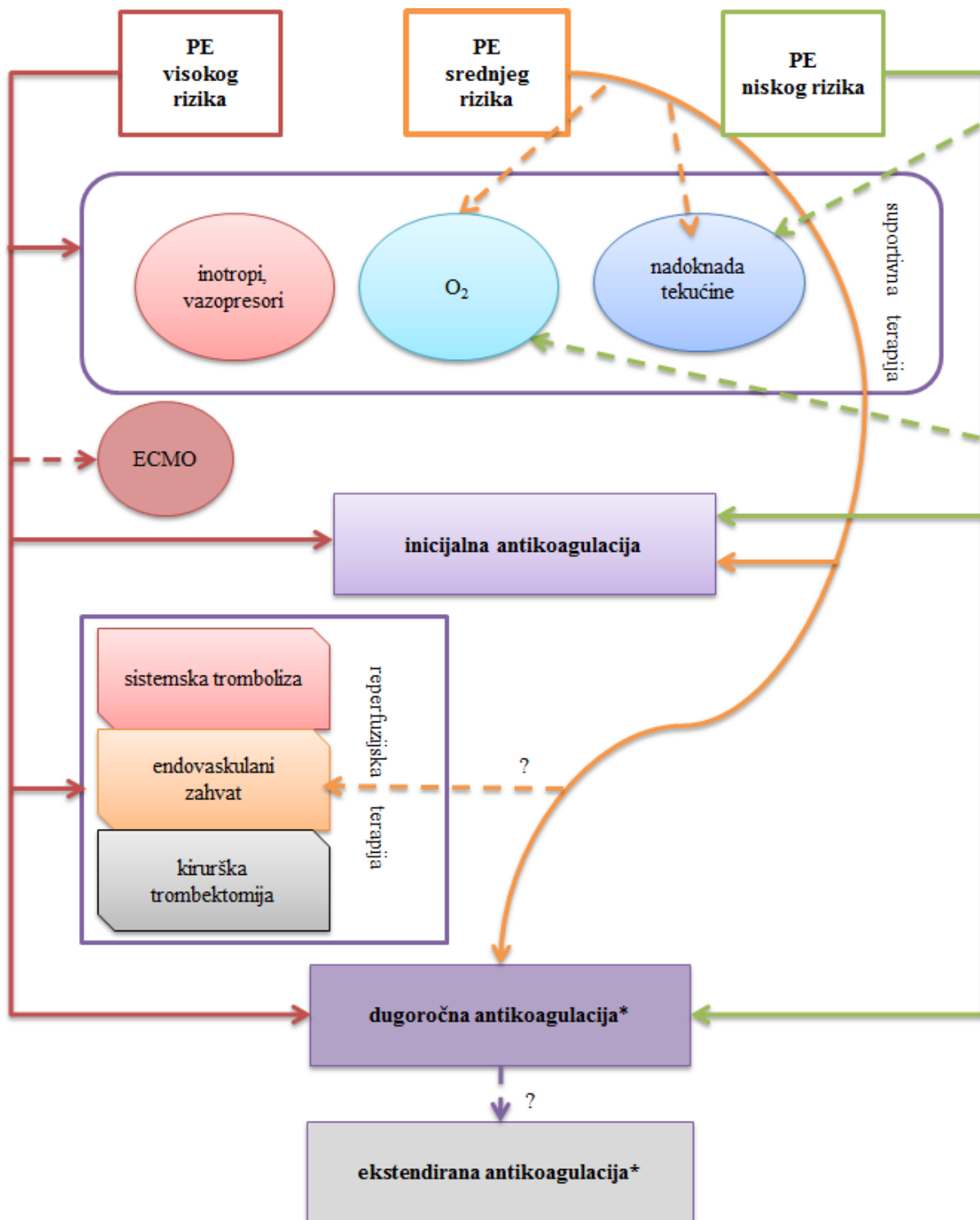
Za usporedbu, u studijama koje su analizirale smrtnost bolesnika podvrgnutih kirurškoj embolektomiji u kojih je zahvat proveden prije nego je došlo do kardijalnog aresta i potpunog hemodinamskog kolapsa, više od 90% bolesnika imalo je vrlo zadovoljavajući dugoročni klinički tijek. Ovi podaci svjedoče o važnosti ranog prepoznavanja stanja i što hitnijeg podvrgavanja bolesnika operativnom zahvatu (172). Uz to, rezultati nekih studija govore u prilog primjeni kirurške embolektomije zbog nižih stopa potrebe za reintervencijom i manje učestalosti recidiva u usporedbi sa sistemskom trombolizom (147,148).

#### **7.4. INTEGRIRANI PRISTUP ZBRINJAVANJU BOLESNIKA I PRAĆENJE NAKON PE INCIDENTA**

Integrativni pristup terapiji opisan je u sklopu Slike 10.

Nakon isteka 3-6 mjeseci od incidenta, koliko traje standardna primjena dugoročne antikoagulantne terapije, nužna je ponovna evaluacija stanja zbog procjene rizika za krvarenje uslijed antikoagulantne

terapije, ekstenzije intervala njene primjene, mogućnosti recidiva VTE ili razvoja CTEPH-a (1). Temeljna manifestacija kojom se prezentira CTEPH je dispneja, a ona se klinički kvantificira primjenom MRC skale ( Medical Research Council scale) za dispneju ili smještajem bolesnika u neku od kategorija po World Health Organization functional class ljestvici (1,150,175). Ukoliko dispneja postoji, sljedeći je korak procjena srčane funkcije pomoću TTE-a kako bi se evaluiralo postoje li znakovi opterećenja desnog srca, iako je, ako nije postojao prethodni podležeći kardio-respiratorni komorbiditet, već trebalo doći do oporavka stanja srca. S obzirom na rezultat TTE-a, bolesnika se dalje usmjerava na scintigrafiju ako je vjerojatnost visoka s obzirom na nalaz srčanog opterećenja, odnosno, traže se dodatni znakovi mogućeg CTEPH-a (rizični faktori za CTEPH, vrijednost NT-proBNP-a, ergometrija) ako je vjerojatnost umjerena ili alternativni uzrok dispneji ako je TTE nalaz uredan i nema znakova srčanog opterećenja (1).



**Slika 10. Integrativna shema terapije za bolesnike s PE ovisno o kategoriji rizika**

ECMO- ekstrakorporalna membranska oksigenacija; O<sub>2</sub>- terapija kisikom; PE- plućni embolizam  
 \* vena-cava filteri u slučaju kontraindikacija za antikoagulanse

Pune strelice predstavljaju obvezne terapijske opcije, a iscrtkane moguće, ali ne i nužne.

Terapija u PE sastoji se od nekoliko vidova: suportivne, inicijalne antikoagulantne, reperfuzijske, dugoročne antikoagulanse i ekstenzirane antikoagulantne terapije. Suportivna terapija za bolesnike visokog rizika uključuje sve prikazane modalitete, a u osoba srednjeg i niskog rizika, moguća je

terapija kisikom ili skromna nadoknada tekućine po potrebi. Inicijalnu i dugoročnu antikoagulantnu terapiju primaju svi bolesnici s PE, osim ukoliko postoje kontraindikacije i tada se mogu primijeniti vena-cava filteri. Reperfuzijska terapija obvezna je u bolesnika visokog rizika, a endovaskularni zahvat bi se potencijalno mogao koristiti i kod bolesnika intermedijarnog rizika. Ekstendirana terapija antikoagulansima traje dulje od 6 mj. i nije uvijek jednostavno za svakog bolesnika odrediti točno trajanje uzimajući u obzir opasnost od krvarenja i potrebu za antikoagulacijom. ECMO je također modalitet suportivne terapije, no izdvojen je jer se, za razliku od drugih navedenih, ne primjenjuje u svakog bolesnika s hemodinamskom nestabilnošću. Nakon stabilizacije bolesnika uz ECMO, kao reperfuzijska terapija koristi se endovaskularni zahvat ili kirurška trombektomija.

Prema izvorima (1,150,163).

## 8. ZAKLJUČAK

Iako je plućni embolizam kao patološko stanje prepoznat prije gotovo 200 godina, a njegova etiologija opisana 50-ak godina kasnije zahvaljujući Rudolphu Virchowu (176), nespecifična klinička prezentacija i rapidni nastup hemodinamskog kolapsa, suvremenu medicinu i dalje ponekad ostavljaju nemoćnom pred ovom bolesti. VTE treći je najčešći uzrok kardiovaskularne smrti i znatno doprinosi globalnom opterećenju bolešću, osobito u zapadnoj civilizaciji (2).

O važnosti srčanog opterećenja u ovoj bolesti svjedoči visok postotak smrtnosti bolesnika (25%) koji posljedično PE razviju akutno zatajenje DV i cirkulatorni urušaj (12). Opstrukcija u plućnom krvotoku i reaktivna vazokonstrikcija doprinose značajnom porastu plućnog arterijskog tlaka koji DV mora svladati kako bi obavio svoju zadaću dostave krvi u plućnu cirkulaciju. Mogućnost svladavanja povećanih radnih zahtjeva ovisi o samoj bolesti (opsežnost opstrukcije i sekundarnoj plućnoj hipertenziji), kompenzatornom kapacitetu svakog srca (koji je smanjen u bolesnika s kardiorespiratornim komorbiditetom), ali i o duljini trajanja opstrukcije, zbog čega je rana terapijska intervencija ključna.

Povišen tlak u plućnoj cirkulaciji retrogradno se prenosi i na desno srce, uzrokujući dilataciju DV, pomak interventrikulskog septuma, funkcijsku insuficijenciju trikuspidalnog zaliska, povišen tlak u desnom atriju i neadekvatno punjenje desnog srca. Nemogućnost normalnog kontrahiranja dilatiranog DV i posljedična desinhronizacija ventrikula, nastanak aritmija, smanjenje komornog prostora LV i ukupne količine krvi koja pristiže u srce, ugrožavaju i lijevo srce dovodeći do nastanka kardiogenog šoka i smrti (1, 11, 25,26).

Načelno, PE se najčešće prezentira s naglo nastalom dispnejom, bolovima u prsima, hemoptizom i sinkopom, no ta je klinička slika pripisiva mnogim drugim bolestima i stanjima što otežava postavljanje dijagnoze (38). Težina kliničke prezentacije, dramatično se razlike ovisno o opsežnosti opstrukcije i njene reperkusije na srčanu funkciju. Bolesnici se prezentiraju u širokoj lepezi- od gotovo asimptomatskog stanja- do potpunog hemodinamskog kolapsa (1).

Kao i u svakom drugom hitnom stanju, u obradi i zbrinjavanju bolesnika s PE, prvi je korak procjena respiratorne funkcije i hemodinamske stabilnosti (ABC protokol). Narušena respiratorna funkcija se u većem ili manjem razmjeru javlja kod većine bolesnika s PE, no cirkulatorna nestabilnost je znak akutnog zatajenja desnog srca- glavnog uzroka smrtnosti u plućnom embolizmu (1). Ukoliko se takve bolesnike hitno i adekvatno ne zbrine, prognoza je infaustna.

Hemodinamski nestabilni bolesnici već tijekom transporta i inicijalne obrade trebaju primiti suportivnu terapiju (kisik, skromnu nadokandu tekućine, inotrope, vazopresore) radi poboljšanja ili barem očuvanja disanja i hemodinamike. Od pretraga je potrebno učiniti EKG radi isključenja drugih uzroka



i TTE radi procjene stanja desnog srca. Također, bolesnici trebaju primiti inicijalnu dozu heparina čim se postavi sumnja na visoko rizični PE, a nakon stabilizacije, može se učiniti hitni CTPA radi konačne potvrde bolesti (1,150). Duljina trajanja opstrukcije direktno je proporcionalna daljnjem pogoršanju respiracije i iscrpljenjem miokarda, pa je u hemodinamski nestabilnih bolesnika potrebno što ranije primijeniti reperfuzijsku terapiju, koja će ukloniti uzrok nastanka bolesti.

U bolesnika u kojih postoji TTE-om potvrđena desnostrana srčana dekompenzacija, primjenu reperfuzijske terapije ne smije se odgađati ukoliko hitni CTPA nije dostupan (1).

Najčešća reperfuzijska terapijska opcija je sistemska tromboliza, no u slučaju kontraindikacija za njenu primjenu ili neuspjeha iste, primjenjuju se endovaskularna intervencija ili kirurška embolektomija. Iako je sistemska tromboliza terapijska opcija prvog izbora, neka istraživanja naglašavaju dobar ishod u bolesnika u kojih je kirurški ili endovaskularni zahvat primijenjen kao reperfuzijska terapija prve linije (1,168).

Ukoliko je potrebno i ako za to postoje uvjeti, suportivna terapija uključuje i mehaničku ventilaciju ili čak ECMO. ECMO se pokazao korisnim ako se koristi kao „terapija premoštenja“ do reperfuzije, no ne i kao dugotrajnija samostalna terapija. Bolesnici koji su suviše ugroženi za primjenu reperfuzijske terapije i čak ni uz primjenu ECMO-a ne pokazuju znakove stabilizacije, imaju veoma lošu prognozu (1). Ako se bolesnici stabiliziraju uz primjenu ECMO-a, tada se endovaskularna intervencija ili kirurška embolektomija smatraju reperfuzijskom terapijom prvog izbora (150).

Organizacija interdisciplinarnih timova za skrb o bolesnicima s plućnim embolizmom na razini institucija (eng. Pulmonary embolism response team, PERT), čini se kao najadekvatnija opcija za zbrinjavanje visoko-rizičnih slučajeva.(176)

Kod sumnje na PE u bolesnika koji nisu hemodinamski nestabilni koriste se preddijagnostički alati za procjenu vjerojatnosti postojanja PE, mjerenje D-dimera i CTPA ili ventilacijsko-perfuzijska scintigrafija za konačnu potvrdu bolesti.

U hemodinamski stabilnih bolesnika vrlo je bitno razlučiti bolesnike srednjeg rizika, u kojih je došlo do nastanka srčanog opterećenja, od bolesnika niskog rizika, kod kojih PE nema reperkusije na srčanu funkciju. Bolesnici s PE srednjeg rizika klinički ne moraju pokazivati evidentne znakove kardijalne disfunkcije, zbog čega je nužna daljnja dijagnostika (1). Već neki EKG obrasci mogu sugerirati neadekvatnu srčanu aktivnost (50,51), no TTE, srčani markeri ili CTPA, omogućuju daleko bolju procjenu stanja desnog srca, zbog čega se neka od tih pretraga mora učiniti u svih bolesnika s PE (1). Srednje-rizični bolesnici liječe se primjenom antikoagulansa (kao i bolesnici niskog rizika) jer je za njih rizik od ozbiljnog hemoragijskog incidenta koji donosi sistemska tromboliza veći nego njena korist (1). No, valja imati na umu kako je riječ o bolesnicima u kojih je desno srce pod trajnim opterećenjem sve dok postoji opstrukcija i kako u njih u svakom trenutku može doći do kritičnog iscrpljenja srca i nastupa hemodinamskog kolapsa. Zbog toga im je potreban daljnji nadzor u bolničkom okruženju, barem u vremenu dok primaju inicijalnu antikoagulantnu terapiju. Također, neke

studije naglašavaju izvrstan terapijski ishod kod primjene endovaskularne intervencije u bolesnika sa srednje- rizičnom PE (163). Daljnja istraživanja koja bi definirala točne indikacije za endovaskularnu terapiju u ovih bolesnika, kao i usporedila klinički ishod u bolesnika srednjeg rizika samo uz primjenu antikoagulansa, odnosno uz dodanu endovaskularnu intervenciju, svakako su potrebna (165).

Svi bolesnici s PE moraju nakon incidenta primati antikoagulantnu terapiju u trajanju najmanje 3-6 mjeseci (1,20). Neki bolesnici trebaju i dulju, ekstenziranu primjenu antikoagulansa i u nezanemarivom broju bolesnika, točno određivanje trajanja antikoagulantne terapije je kompleksno pitanje. Kao alternativna opcija za bolesnike s hemoragijskom dijatezom, postoji mogućnost postavljanja vena-cava filtera čija je funkcija sprječavanje recidiva PE. Po isteku 3-6 mjeseci u kojima je bolesnik primao antikoagulantnu terapiju, valja provesti evaluaciju stanja zbog rizika za nastanak CTEPH ili recidiva VTE (1).

Određen postotak bolesnika koje zbog rapidnog nastupa PE nećemo moći zbrinuti jer će promptno nastupiti smrt, svakako će i dalje postojati jer je takva priroda bolesti. Međutim, postotak osoba u kojih je zbog plućne embolije došlo do nastanka nagle srčane smrti je nizak i, preostalom, znatno većem ostatku, dužni smo pružiti najbolju moguću skrb koja se može postići jedino ranim prepoznavanjem ove podmukle bolesti i ispravnim, na vrijeme poduzetim terapijskim postupanjem. Iako su neka terapijska pitanja ( primjena vazodilatatora, idealno individualno trajanje antikoagulantne terapije, indikacije za endovaskularni zahvat u srednje-rizičnih bolesnika) još uvijek neodgovorena i za konačno rješenje treba pričekati buduća vremena, svakako postoje komponente na koje već sada možemo djelovati neovisno o razini zdravstvenog sustava. Razvijanjem svjesnost o nespecifičnosti kliničke prezentacije plućnog embolizma koja će nas nagnati da na ovu bolest uopće i posumnjamo, pažljivim nadzorom i potporom srčanoj funkciji te pravovremenom reperfuzijskom terapijom možemo spriječiti fatalni ishod. Iako kao mladi i neiskusni liječnici, nećemo osobno provoditi embolektomiju ili postavljati ECMO, čak i naizgled trivijalnim postupcima, poput ranog postavljanja sumnje na ovu bolest, oprezne nadoknade volumena i provjere stanja srca u svakog bolesnika s PE, možemo znatno doprinjeti.

## 9. LITERATURA

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J i sur. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543–603.
2. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis Epidemiologic Aspects. 2016;1340–8.
3. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: A joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J*. 2018;39(47):4208–18.
4. Holst AG, Jensen G, Prescott E. Risk factors for venous thromboembolism: results from the Copenhagen City Heart Study. *Circulation* [Internet]. 2010 May 4 [cited 2020 Jun 20];121(17):1896–903. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20404252>
5. Cheuk BLY, Cheung GCY, Cheng SWK. Epidemiology of venous thromboembolism in a Chinese population. *Br J Surg* [Internet]. 2004 Apr 1 [cited 2020 Jun 20];91(4):424–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/bjs.4454>
6. Venous Thromboembolism in Adult Hospitalizations — United States, 2007–2009 [Internet]. [cited 2020 Jun 20]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6122a1.htm>
7. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2014 Nov [cited 2020 Jun 20];34(11):2363–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25304324>
8. Engbers MJ, van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR. Venous thrombosis in the elderly: Incidence, risk factors and risk groups [Internet]. Vol. 8, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. *J Thromb Haemost*; 2010 [cited 2020 Jun 21]. p. 2105–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20629943/>
9. Deitelzweig SB, Johnson BH, Lin J, Schulman KL. Prevalence of clinical venous thromboembolism in the USA: Current trends and future projections [Internet]. Vol. 86, *American Journal of Hematology*. *Am J Hematol*; 2011 [cited 2020 Jun 20]. p. 217–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21264912/>

10. Deitelzweig SB, Lin J, Johnson BH, Schulman KL. Venous thromboembolism in the US: Does race matter? *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2011 Feb [cited 2020 Jun 20];31(2):133–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20658176/>
11. Harjola VP, Mebazaa A, Čelutkienė J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: A statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(3):226–41.
12. Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) - MDCalc [Internet]. [cited 2020 May 15]. Available from: <https://www.mdcalc.com/pulmonary-embolism-severity-index-pesi>
13. Bělohávek J, Dytrych V, Linhart A. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Exp Clin Cardiol*. 2013;18(2):129–38.
14. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JJ, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007 Oct;98(4):756–64.
15. CoDQL - data extraction type 2 [Internet]. [cited 2020 Jun 22]. Available from: [https://apps.who.int/healthinfo/statistics/mortality/causeofdeath\\_query/extract2.php](https://apps.who.int/healthinfo/statistics/mortality/causeofdeath_query/extract2.php)
16. Di Nisio M, van Es N, Büller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet*. 2016;388(10063):3060–73.
17. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *J Am Med Assoc* [Internet]. 2005 Feb 9 [cited 2020 Jun 20];293(6):715–22. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/200333>
18. Essien EO, Rali P, Mathai SC. Pulmonary Embolism. *Med Clin North Am*. 2019;103(3):549–64.
19. Kushner A, West, DO WP, Pillarisetty LS. Virchow Triad [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2019 [cited 2020 Jun 21]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30969519>
20. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing GJ, Kyrle PA. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2020 Jun 20];14(7):1480–3. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.13336>

21. Ouellette DR, Harrington A, Kamangar N. Pulmonary Embolism ( PE ) [Internet]. 2019 [cited 2020 Mar 26]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/300901-overview>
22. Islam MA, Filopei JA, Frank MA, Ramesh NA, Verzosa ST, Ehrlich MA, et al. Pulmonary infarction secondary to pulmonary embolism : An evolving paradigm. *Respirology*. 2018;23:866–72.
23. Fernandes CJ, Paula A, Assad L, Alves-jr L. Pulmonary Embolism and Gas Exchange. *Respiration*. 2019;98(3):1–10.
24. Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH. Blood flow redistribution and ventilation- perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulm Circ*. 2011;1(3):365–76.
25. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: The pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res*. 2000;48(1):23–33.
26. Smulders YM. Contribution of pulmonary vasoconstriction to haemodynamic instability after acute pulmonary embolism Implications for treatment ? *Neth J Med*. 2001;58:241–7.
27. McIntyre K, Sasahara AA, D M. Determinants of Right Ventricular Function and Hemodynamics after Pulmonary Embolism\*. *Chest*. 1974;65(5):534–43.
28. Todd MH, Forrest JB, Cragg DBJ. The effects of aspirin and methysergide on responses to clot-induced pulmonary embolism. *Am Heart J*. 1983;105(5):769–76.
29. Weidner W. EFFECTS OF INDCMETHACIN ON PULMONARY HRMODYNAMICS AND RXTRAVASCULAR LUNG WATER IN SHEEP AFTER PULMONARY MICROEMROLISM W . Jeffrey Weidner , Department of Animal Physiology , University of California , Davis , Davis , California 95616 . ( reprint requests. *Prostagl Med*. 1979;3:71–80.
30. Thompson JA, Millen JE, Glauser FL, Hess ML. Role of 5-HT2 Receptor Inhibition in Pulmonary Embolization - PubMed. *Circ Shock* [Internet]. 1986 [cited 2020 Mar 26];20(4):299–309. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3791578/>
31. Rosoff, CB, Salzman E, Gurewich V. Reduction of Platelet Serotonin and the Response to Pulmonary Emboli - PubMed. *Surgery* [Internet]. 1971 [cited 2020 Mar 26];70:12–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4326431/>
32. Shiels HA, White E. The Frank-Starling mechanism in vertebrate cardiac myocytes. Vol. 211, *Journal of Experimental Biology*. The Company of Biologists Ltd; 2008. p. 2005–13.
33. Bryce YC, Perez-Johnston R, Bryce EB, Homayoon B, Santos-Martin EG. Pathophysiology of

- right ventricular failure in acute pulmonary embolism and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a pictorial essay for the interventional radiologist. Vol. 10, *Insights into Imaging*. Springer Verlag; 2019.
34. Matthews J, McLaughlin V. Acute Right Ventricular Failure in the Setting of Acute Pulmonary Embolism or Chronic Pulmonary Hypertension: A Detailed Review of the Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Curr Cardiol Rev*. 2008 Feb 12;4(1):49–59.
  35. Cerebral Vascular Accident Following a Pulmonary Embolism: Search for the Hidden Patent Foramen Ovale | *Cath Lab Digest* [Internet]. [cited 2020 May 16]. Available from: <https://www.cathlabdigest.com/articles/Cerebral-Vascular-Accident-Following-a-Pulmonary-Embolism-Search-Hidden-Patent-Foramen-Oval>
  36. Begieneman MPV, Van De Goot FRW, Van Der Bilt IAC, Vonk Noordegraaf A, Spreeuwenberg MD, Paulus WJ, et al. Pulmonary embolism causes endomyocarditis in the human heart. *Heart*. 2008;94(4):450–6.
  37. Iwadata K, Doi M, Tanno K, Katsumura S, Ito H, Sato K, et al. Right ventricular damage due to pulmonary embolism: Examination of the number of infiltrating macrophages. *Forensic Sci Int*. 2003 Jul 8;134(2–3):147–53.
  38. Wilkinson IB, Raine T, Wiles K, Goodhart A, Hall C, O'Neill H. Emergencies. Pulmonary embolism (PE). In: *Oxford Handbook of Clinical Medicine*. 10. izd. New York: Oxford University Press; 2017. p. 818–9.
  39. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* [Internet]. 1997;112(4):974–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.112.4.974>
  40. Lobo JL, Zorrilla V, Aizpuru F, Uresandi F, Garcia-Bragado F, Conget F, et al. Clinical syndromes and clinical outcome in patients with pulmonary embolism: Findings from the RIETE registry. *Chest*. 2006;130(6):1817–22.
  41. Rvu JH, Olson EJ, Pellikka PA. Clinical Recognition of Pulmonary Embolism: Problem of Unrecognized and Asymptomatic Cases. Vol. 73, *Mayo Clinic Proceedings*. 1998.
  42. Moser KM, Fedullo PF, Littejohn JK, Crawford R. Frequent Asymptomatic Pulmonary Embolism in Patients With Deep Venous Thrombosis. *JAMA J Am Med Assoc*. 1994 Jan 19;271(3):223–5.
  43. Stein PD, Beemath A, Matta F, Weg JG, Yusen RD, Hales CA, et al. Clinical Characteristics of

- Patients with Acute Pulmonary Embolism: Data from PIOPED II. *Am J Med.* 120(10):871–9.
44. Tubaro Marco, Vranckx Pascal, Price Susanna, Vrints Christiaan, editors. *The ESC Textbook of Intensive and Acute Cardiovascular Care (2 ed.)* [Internet]. Oxford University Press; 2015 [cited 2020 Mar 18]. Available from: <https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780199687039.001.0001/med-9780199687039>
  45. Mohebbali D, Heidinger BH, Feldman SA, Matos JD, Dabreo D, McCormick I, et al. Right ventricular strain in patients with pulmonary embolism and syncope. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2019;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s11239-019-01976-w>
  46. Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, Ciammaichella M, Perlati M, Mumoli N, et al. Prevalence of pulmonary embolism among patients hospitalized for syncope. *N Engl J Med.* 2016;375(16):1524–31.
  47. Oqab Z, Ganshorn H, Sheldon R. Prevalence of pulmonary embolism in patients presenting with syncope. A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2018 Apr 1;36(4):551–5.
  48. Souza CS, Resende FSS, Rodrigues MP. Severe hypoxaemia can predict unfavourable clinical outcomes in individuals with pulmonary embolism aged over 40 years. *Singapore Med J.* 2014 Sep 1;55(9):483–7.
  49. Becattini C, Vedovati MC, Pruszczyk P, Vanni S, Cotugno M, Cimmini LA, et al. Oxygen saturation or respiratory rate to improve risk stratification in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2020 Apr 26];16(12):2397–402. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jth.14299>
  50. Burns E. ECG changes in Pulmonary Embolism • LITFL • ECG Library Diagnosis [Internet]. [cited 2020 Apr 26]. Available from: <https://litfl.com/ecg-changes-in-pulmonary-embolism/>
  51. Shopp JD, Stewart LK, Emmett TW, Kline JA. Findings From 12-lead Electrocardiography That Predict Circulatory Shock From Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *Acad Emerg Med* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2020 Mar 25];22(10):1127–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26394330>
  52. Vanni S, Polidori G, Vergara R, Pepe G, Nazerian P, Moroni F, et al. Prognostic Value of ECG Among Patients with Acute Pulmonary Embolism and Normal Blood Pressure. *Am J Med.* 2009 Mar;122(3):257–64.

53. Bolt L, Lauber S, Limacher A, Samim D, Löwe A, Tritschler T, et al. Prognostic Value of Electrocardiography in Elderly Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Am J Med* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2020 Mar 25];132(12):e835–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31247179>
54. Pollack C V., Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O’Neil BJ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: Initial report of EMPEROR (multicenter emergency medicine pulmonary embolism in the real world registry). *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2011;57(6):700–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.05.071>
55. West J, Goodacre S, Sampson F. The value of clinical features in the diagnosis of acute pulmonary embolism: Systematic review and meta-analysis. *QJM*. 2007;100(12):763–9.
56. Le Gal G, Bounameaux H. Diagnosing pulmonary embolism: Running after the decreasing prevalence of cases among suspected patients. *J Thromb Haemost*. 2004 Aug;2(8):1244–6.
57. PERC Rule for Pulmonary Embolism - MDCalc [Internet]. [cited 2020 May 17]. Available from: <https://www.mdcalc.com/perc-rule-pulmonary-embolism>
58. Wells’ Criteria for Pulmonary Embolism - MDCalc [Internet]. [cited 2020 May 17]. Available from: <https://www.mdcalc.com/wells-criteria-pulmonary-embolism>
59. Geneva Score (Revised) for Pulmonary Embolism - MDCalc [Internet]. [cited 2020 May 17]. Available from: <https://www.mdcalc.com/geneva-score-revised-pulmonary-embolism>
60. Wilkinson IB, Raine T, Wiles K, Goodhart A, Hall C, O’Neill H. Chest medicine. Pulmonary embolism (PE). In: *Oxford Handbook of Clinical Medicine*. 2017. p. 190–1.
61. Kostrubiec M, Pływaczewska M, Jiménez D, Lankeit M, Ciurzynski M, Konstantinides S, et al. The Prognostic Value of Renal Function in Acute Pulmonary Embolism - A Multi-Centre Cohort Study. *Thromb Haemost*. 2019;119(1):140–8.
62. Ouatu A, Tănase DM, Floria M, Ionescu SD, Ambăruș V, Arsenescu-Georgescu C. Chronic kidney disease: Prognostic marker of nonfatal pulmonary thromboembolism. *Anatol J Cardiol*. 2015 Nov 1;15(11):938–43.
63. Righini M, Aujesky D, Roy PM, Cornuz J, De Moerloose P, Bounameaux H, et al. Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2004 Dec 13;164(22):2483–7.
64. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuyssen A, et al. Age-adjusted



- D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: The ADJUST-PE study. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2014 Mar 19;311(11):1117–24.
65. Kaeberich A, Seeber V, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuß G, et al. Age-adjusted hsTnT cut-off value for risk stratification of pulmonary embolism ERJ Express. *Eur Respir J* [Internet]. 2015 [cited 2020 May 4]; Available from: <http://ow.ly/FmcZI>
  66. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic Value of Troponins in Acute Pulmonary Embolism. *Circulation* [Internet]. 2007 Jul 24 [cited 2020 May 3];116(4):427–33. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.680421>
  67. Bajaj A, Saleeb M, Rathor P, Sehgal V, Kabak B, Hosur S. Prognostic value of troponins in acute nonmassive pulmonary embolism: A meta-analysis. Vol. 44, *Heart and Lung: Journal of Acute and Critical Care.* Mosby Inc.; 2015. p. 327–34.
  68. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, Pruszczyk P, et al. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified pulmonary embolism severity index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: A prospective validation study. *Circulation* [Internet]. 2011 Dec 13 [cited 2020 May 4];124(24):2716–24. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.051177>
  69. Planinc D. Racionalna dijagnostika zatajivanja srca. *Medix.* 2014;XX(112):103–14.
  70. McKie PM, Burnett JC. NT-proBNP: The Gold Standard Biomarker in Heart Failure. Vol. 68, *Journal of the American College of Cardiology.* Elsevier USA; 2016. p. 2437–9.
  71. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M, Hamon M. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: A meta-analysis. *Crit Care.* 2011 Mar 28;15(2):R103.
  72. Agterof MJ, Schutgens REG, Snijder RJ, Epping G, Peltenburg HG, Posthuma EFM, et al. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. *J Thromb Haemost.* 2010 Jun;8(6):1235–41.
  73. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Kuhnert K, Hasenfuß G, et al. Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2014;43(6):1669–77.
  74. Rezar R, Jirak P, Gschwandtner M, Derler R, Felder TK, Haslinger M, et al. Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein (H-FABP) and Its Role as a Biomarker in Heart Failure: What Do We Know So Far? *J Clin Med.* 2020;9(1):164.

75. Otaki Y, Watanabe T, Takahashi H, Hirayama A, Narumi T, Kadowaki S, et al. Association of heart-type fatty acid-binding protein with cardiovascular risk factors and all-cause mortality in the general population: The Takahata study. *PLoS One* [Internet]. 2014 May 21 [cited 2020 May 6];9(5):e94834. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24847804>
76. Bajaj A, Rathor P, Sehgal V, Shetty A, Kabak B, Hosur S. Risk stratification in acute pulmonary embolism with heart-type fatty acid-binding protein: A meta-analysis [Internet]. Vol. 30, *Journal of Critical Care*. W.B. Saunders; 2015 [cited 2020 May 6]. p. 1151.e1-1151.e7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26111917>
77. Cameron P, Jelinek G, Kelly A-M, Murray L, Brown AFT. Pulmonary embolism. In: *Textbook of adult emergency medicine E-Book*. Churchill Livingstone; 2011. p. 232–8.
78. Sharma R, Knipe H. Westermark sign | *Radiopaedia.org* [Internet]. [cited 2020 May 1]. Available from: <https://radiopaedia.org/articles/westermark-sign-1>
79. Bell DJ. Signs of pulmonary embolus on chest radiography | *Radiology Reference Article* | *Radiopaedia.org* [Internet]. [cited 2020 May 1]. Available from: <https://radiopaedia.org/articles/signs-of-pulmonary-embolus-on-chest-radiography?lang=us>
80. Bettmann MA, White RD, Woodard PK, Abbara S, Atalay MK, Dorbala S, et al. ACR Appropriateness Criteria® Acute Chest Pain—Suspected Pulmonary Embolism. *J Thorac Imaging*. 2012;27(2):W28–31.
81. Evangelista A, Flachskampf FA, Erbel R, Antonini-Canterin F, Vlachopoulos C, Rocchi G, et al. Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(8):645–658.
82. Pérez-Casares A, Cesar S, Brunet-Garcia L, Sanchez-de-Toledo J. Echocardiographic evaluation of pericardial effusion and cardiac tamponade. Vol. 5, *Frontiers in Pediatrics*. Frontiers Media S.A.; 2017.
83. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233–71.
84. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, Dzikowska-Diduch O, Zdończyk O, Kozłowska M, et al. Echocardiographic Pattern of Acute Pulmonary Embolism: Analysis of 511 Consecutive Patients. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(9):907–13.

85. Geva T. MRI is the preferred method for evaluating right ventricular size and function in patients with congenital heart disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(1):190–7.
86. Von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Tkachenko V, Winter L, Rieger J, Thalhammer C, Hezel F, et al. Assessment of the right ventricle with cardiovascular magnetic resonance at 7 Tesla. *J Cardiovasc Magn Reson* [Internet]. 2013 Mar 14 [cited 2020 Apr 4];15(1):23. Available from: <http://jcmr-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/1532-429X-15-23>
87. Barthélémy R, Roy X, Javanainen T, Mebazaa A, Chousterman BG. Comparison of echocardiographic indices of right ventricular systolic function and ejection fraction obtained with continuous thermodilution in critically ill patients. *Crit Care* [Internet]. 2019 Sep 13 [cited 2020 Apr 4];23(1):312. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-019-2582-7>
88. Schmid E, Hilberath JN, Blumenstock G, Shekar PS, Kling S, Shernan SK, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) predicts poor outcome in patients undergoing acute pulmonary embolectomy. *Hear lung Vessel* [Internet]. 2015 [cited 2020 Apr 4];7(2):151–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26157741>
89. Modin D, Møgelvang R, Andersen DM, Biering-Sørensen T. Right Ventricular Function Evaluated by Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion Predicts Cardiovascular Death in the General Population. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2019 May 21 [cited 2020 Apr 4];8(10):e012197. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31088196>
90. Ciurzyński M, Kurnicka K, Lichodziejewska B, Kozłowska M, Pływaczewska M, Sobieraj P, et al. Tricuspid regurgitation peak gradient (TRPG)/tricuspid annulus plane systolic excursion (TAPSE): — A novel parameter for stepwise echocardiographic risk stratification in normotensive patients with acute pulmonary embolism —. *Circ J*. 2018;82(4):1179–85.
91. Bell DJ, Carroll D, et al. 60/60 sign (echocardiography). *Radiology Reference Article*. Radiopaedia.org [Internet]. [cited 2020 Apr 7]. Available from: <https://radiopaedia.org/articles/6060-sign-echocardiography>
92. McConnell M V., Solomon SD, Rayan ME, Come PC, Goldhaber SZ, Lee RT. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 1996 Aug 15;78(4):469–73.
93. Casazza F, Bongarzone A, Capozzi A, Agostoni O. Regional right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism and right ventricular infarction. *Eur J Echocardiogr*. 2005 Jan;6(1):11–4.

94. Barrios D, Rosa-Salazar V, Morillo R, Nieto R, Fernández S, Zamorano JL, et al. Prognostic Significance of Right Heart Thrombi in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2017 Feb 1;151(2):409–16.
95. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 Mar 6 [cited 2020 Apr 14];358(10):1037. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra072753>
96. Nazerian P, Volpicelli G, Gigli C, Lamorte A, Grifoni S, Vanni S. Diagnostic accuracy of focused cardiac and venous ultrasound examinations in patients with shock and suspected pulmonary embolism. *Intern Emerg Med*. 2018 Jun 1;13(4):567–74.
97. Sachithanandan A, Jasid AM, Zakaria Z, Rapi M. The contemporary role of transoesophageal echocardiography in emergency surgery for massive pulmonary embolism. *Med J Malaysia*. 2013;68(6):475–6.
98. Pruszczyk P, Kuch-Wocial A, Szulc M, Torbicki A, Pacho R. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart*. 2001 Jun 1;85(6):628–34.
99. Alexiou C, Henderson RA, Richens D. Pulmonary embolism and impending paradoxical embolism: A role for transesophageal echocardiography? *Clin Cardiol*. 1998;21(5):363–4.
100. Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice E-Book - Robert Resnik, Charles J. Lockwood, Thomas Moore, Michael F Greene, Joshua Copel, Robert M Silver - Google Knjige [Internet]. [cited 2020 Apr 13]. Available from: <https://books.google.hr/books?id=AY5nDwAAQBAJ&pg=PA982&lpg=PA982&dq=CTPA+replaced+TEE&source=bl&ots=WOJf4fLjtE&sig=ACfU3U2mPkb9R8iEifl4zKz6uWnbGaKeSA&hl=hr&sa=X&ved=2ahUKEwi3oLja6uXoAhUyxosKHRUAD9kQ6AEwAXoECAsQKg#v=onepage&q=CTPA replaced TEE&f=false>
101. Nesheiwat Z, Ghanim M, Eid J, Patel N, Burmeister C, Eltahawy E. Case Report Gag Reflex-Mediated Restoration of Sinus Rhythm during TEE Probe Insertion for Atrial Fibrillation: A Word of Caution. 2020 [cited 2020 Apr 13]; Available from: <https://doi.org/10.1155/2020/6398196>
102. Hahn RT, Abraham T, Adams MS, Bruce CJ, Glas KE, Lang RM, et al. Guidelines for performing a comprehensive transesophageal echocardiographic examination: Recommendations from the american society of echocardiography and the society of cardiovascular anesthesiologists. Vol. 118, *Anesthesia and Analgesia*. 2014. 21–68 p.
103. Wiant AM, Amesur NB, Zajko AB. Pulmonary Angiography Technique Technique: Vascular

- Access, Catheter Selection, Intracardiac and Intrapulmonary Catheter Manipulation [Internet]. [cited 2020 Apr 24]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/2116480-technique#c4>
104. Digumarthy SR, Abbara S, Chung JH. Problem Solving in Chest Imaging E-Book [Internet]. [cited 2020 Apr 25]. Available from: <https://books.google.hr/books?id=OzaBDwAAQBAJ&pg=PA85&lpg=PA85&dq=ctpa+technique+book&source=bl&ots=3LRIEY0vTk&sig=ACfU3U311SYxmcGrPAfMtowINitvAbhc2w&hl=hr&sa=X&ved=2ahUKEwi3oOuRj4LpAhUB5KYKHeVHABkQ6AEwDnoECAQQAQ#v=onepage&q=ctpa+technique+book&f=false>
  105. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2006 Jun 1;354(22):2317–27.
  106. Huisman M V. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *J Am Med Assoc*. 2006 Jan 11;295(2):172–9.
  107. Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B, Sanchez O, Konstantinides S V, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* [Internet]. 2019 [cited 2020 Apr 29];40(11):902–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30590531>
  108. Etesamifard N, Shirani S, Jenab Y, Lotfi-Tokaldany M, Pourjafari M, Jalali A. Role of clinical and pulmonary computed tomography angiographic parameters in the prediction of short- and long-term mortality in patients with pulmonary embolism. *Intern Emerg Med*. 2016 Apr 1;11(3):405–13.
  109. Deng F, Lawrence N. V/Q scan | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org [Internet]. [cited 2020 May 13]. Available from: <https://radiopaedia.org/articles/vq-scan-2>
  110. Murphy A, Jones J. Tc-99m DTPA | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org [Internet]. [cited 2020 May 13]. Available from: <https://radiopaedia.org/articles/tc-99m-dtpa?lang=us>
  111. Parker JA, Coleman RE, Grady E, Royal HD, Siegel BA, Stabin MG, et al. SNM practice guideline for lung scintigraphy 4.0. *J Nucl Med Technol*. 2012 Mar 1;40(1):57–65.
  112. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, Matta F, Hull R, Goodman L. Acute pulmonary embolism: Sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study.

- Radiology. 2008 Mar 1;246(3):941–6.
113. Memon HA, Lin CH, Guha A. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Pearls and Pitfalls of Diagnosis [Internet]. Vol. 12, Methodist DeBakey cardiovascular journal. Methodist DeBakey Heart & Vascular Center; 2016 [cited 2020 Jun 21]. p. 199–204. Available from: </pmc/articles/PMC5344469/?report=abstract>
  114. Simplified PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) - MDCalc [Internet]. [cited 2020 May 15]. Available from: <https://www.mdcalc.com/simplified-pesi-pulmonary-embolism-severity-index>
  115. Barco S, Hamidreza Mahmoudpour S, Planquette B, Sanchez O, Konstantinides S V, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. [cited 2020 May 16]; Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-abstract/40/11/902/5263773>
  116. O'Driscoll BR, Howard LS, Earis J, Mak V. British Thoracic Society Guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *BMJ Open Respir Res.* 2017;4(1):1–20.
  117. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, et al. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: A consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur J Heart Fail.* 2015 Jun 1;17(6):544–8.
  118. Masip J, Peacock WF, Price S, Cullen L, Martin-Sanchez FJ, Seferovic P, et al. Indications and practical approach to non-invasive ventilation in acute heart failure. *Eur Heart J.* 2018;39(1):17–25.
  119. Friedman O, Horowitz JM, Ramzy D. Advanced Cardiopulmonary Support for Pulmonary Embolism. *Tech Vasc Interv Radiol* [Internet]. 2017;20(3):179–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.tvir.2017.07.007>
  120. Wilkinson IB, Raine T, Wiles K, Goodhart A, Hall C, O'Neill H. Drugs and the nervous system. In: *Oxford Handbook of Clinical Medicine.* 2017. p. 449.
  121. Hiemstra B, Koster G, Wetterslev J, Gluud C, Jakobsen JC, Scheeren TWL, et al. Dopamine in critically ill patients with cardiac dysfunction: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2019 Apr 1;63(4):424–37.
  122. Bangash MN, Kong ML, Pearse RM. Use of inotropes and vasopressor agents in critically ill

- patients. Vol. 165, *British Journal of Pharmacology*. Wiley-Blackwell; 2012. p. 2015–33.
123. Jentzer JC, Coons JC, Link CB, Schmidhofer M. Pharmacotherapy Update on the Use of Vasopressors and Inotropes in the Intensive Care Unit. Vol. 20, *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. SAGE Publications Ltd; 2015. p. 249–60.
  124. Rui Q, Jiang Y, Chen M, Zhang N, Yang H, Zhou Y. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of cardiogenic shock. Vol. 96, *Medicine (United States)*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017.
  125. Po D, Smjernica T. Mjesto levosimendana u liječenju akutnog zatajenja srca. :117–20.
  126. Kerbaul F, Gariboldi V, Giorgi R, Mekkaoui C, Guieu R, Fesler P, et al. Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism-induced right ventricular failure. *Crit Care Med*. 2007 Aug;35(8):1948–54.
  127. Nieminen MS, Altenberger J, Ben-Gal T, Böhmer A, Comin-Colet J, Dickstein K, et al. Repetitive use of levosimendan for treatment of chronic advanced heart failure: Clinical evidence, practical considerations, and perspectives: An expert panel consensus. *Int J Cardiol*. 2014 Jun 15;174(2):360–7.
  128. Packer M, Colucci W, Fisher L, Massie BM, Teerlink JR, Young J, et al. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Hear Fail*. 2013 Apr;1(2):103–11.
  129. Piper PJ, Vane JR, Wyllie JH. Inactivation of Prostaglandins by the Lungs. *Nature*. 1970;225(5233):600–4.
  130. Lyhne MD, Kline JA, Nielsen-kudsk JE, Andersen A. Pulmonary vasodilation in acute pulmonary embolism – a systematic review. 2020;
  131. Wang T, El Kebir D, Blaise G. Inhaled nitric oxide in 2003: A review of its mechanisms of action [Internet]. Vol. 50, *Canadian Journal of Anesthesia*. Canadian Anaesthetists' Society; 2003 [cited 2020 Jun 21]. p. 839–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14525827/>
  132. Kline JA, Puskarich MA, Jones AE, Mastouri RA, Hall CL, Perkins A, et al. Inhaled nitric oxide to treat intermediate risk pulmonary embolism: A multicenter randomized controlled trial. *Nitric Oxide - Biol Chem* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2020 Jun 21];84:60–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30633959/>
  133. Matot I, Gozal Y. Pulmonary Responses to Selective Phosphodiesterase-5 and

- Phosphodiesterase-3 Inhibitors. *Chest* [Internet]. 2004 Feb 1 [cited 2020 Jun 21];125(2):644–51. Available from: <http://journal.chestnet.org/article/S0012369215318754/fulltext>
134. Kooter AJ, IJzerman RG, Kamp O, Boonstra AB, Smulders YM. No effect of epoprostenol on right ventricular diameter in patients with acute pulmonary embolism: A randomized controlled trial. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2010 Mar 30 [cited 2020 Jun 21];10(1):18. Available from: <https://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2466-10-18>
135. Lewis GD, Bloch KD, Semigran MJ. Pulmonary thromboembolism superimposed on a congenital ventricular septal defect in a 50-year old man: Inhaled nitric oxide and sildenafil to the rescue. *Cardiol Rev* [Internet]. 2004 Jul [cited 2020 Jun 21];12(4):188–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15191635/>
136. Naik SS, Sudhir V, Arvinda HR, Radhakrishnan M, Rao GSU. Embolisation of pulmonary vasculature during endovascular therapy—a case report. *Child’s Nerv Syst* [Internet]. 2015 Sep 10 [cited 2020 Jun 21];31(9):1607–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25939718/>
137. Summerfield DT, Desai H, Levitov A, Grooms DA, Marik PE. Inhaled nitric oxide as salvage therapy in massive pulmonary embolism: A case series. *Respir Care* [Internet]. 2012 Mar [cited 2020 Jun 21];57(3):444–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22005573/>
138. Meneveau N, Guillon B, Planquette B, Piton G, Kimmoun A, Gaide-Chevronnay L, et al. Outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of high-risk pulmonary embolism: A multicentre series of 52 cases. *Eur Heart J*. 2018;39(47):4196–204.
139. Meneveau N, Guillon B, Planquette B, Piton G, Kimmoun A, Gaide-Chevronnay L, et al. Outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of high-risk pulmonary embolism: a multicentre series of 52 cases. *Eur Heart J*. 2018 Dec;39(47):4196–204.
140. Kattan J, González Á, Castillo A, Caneo LF. Oxigenação por membrana extracorpórea neonatal e pediátrica em países emergentes da América Latina. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2017;93(2):120–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2016.10.004>
141. Bartlett R. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in adults - UpToDate [Internet]. [cited 2020 Jun 19]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/extracorporeal-membrane-oxygenation-ecmo-in-adults>
142. Kmiec L, Philipp A, Floerchinger B, Lubnow M, Unterbuchner C, Creutzenberg M, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for massive pulmonary embolism as bridge to therapy.



- ASAIO J. 2020;(December 2017):146–52.
143. Banfi C, Pozzi M, Siegenthaler N, Brunner ME, Tassaux D, Obadia JF, et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation: Cannulation techniques. *J Thorac Dis.* 2016;8(12):3762–73.
  144. Elbadawi A, Mentias A, Elgendy IY, Mohamed AH, Syed MHZ, Ogunbayo GO, et al. National trends and outcomes for extra-corporeal membrane oxygenation use in high-risk pulmonary embolism. *Vasc Med (United Kingdom)* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2020 Jun 21];24(3):230–3. Available from: [/pmc/articles/PMC6527463/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6527463/?report=abstract)
  145. Zangrillo A. The criteria of eligibility to the extracorporeal treatment. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth* [Internet]. 2012 [cited 2020 Jun 19];4(4):271–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23441290>
  146. Weinberg A, Tapson VF, Ramzy D. Massive Pulmonary Embolism : Extracorporeal Membrane Oxygenation and Surgical Pulmonary Embolectomy. 2017;1(212):66–72.
  147. Task A, Members F, Konstantinides S, Germany C, France ND, Uk DF, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology ( ESC ). 2014;
  148. Cossette B, Pelletier MÉ, Carrier N, Turgeon M, Leclair C, Charron P, et al. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: A cohort study in the context of a quality improvement initiative. *Ann Pharmacother.* 2010 Jun;44(6):994–1002.
  149. Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, Fabris F. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: A prospective cohort study. *Blood.* 2005 Nov;106(9):3049–54.
  150. Konstantinides S V., Meyer G, Bueno H, Galié N, Gibbs JSR, Agno W, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS): supplementary data. *Eur Heart J.* 2020;41(4):543–603.
  151. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. [cited 2020 Jun 10]; Available from: [www.NOACforAF.eu](http://www.NOACforAF.eu)

152. Pan KL, Singer DE, Ovbiagele B, Wu YL, Ahmed MA, Lee M. Effects of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: A systematic review and meta-analysis. Vol. 6, *Journal of the American Heart Association*. John Wiley and Sons Inc.; 2017.
153. Clinical Excellence Commission. Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant (NOAC) Guidelines, Updated July 2017 [Internet]. Sydney; 2017 [cited 2020 Jun 10]. Available from: <http://www.cec.health.nsw.gov.au/>
154. Antithrombotic therapy for surgical prosthetic heart valves and surgical valve repair: Indications - UpToDate [Internet]. [cited 2020 Jun 10]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/antithrombotic-therapy-for-surgical-prosthetic-heart-valves-and-surgical-valve-repair-indications>
155. Suggestions for Conversion To/From Apixaban | Anticoagulation Services [Internet]. [cited 2020 Jun 10]. Available from: <https://depts.washington.edu/anticoag/home/content/suggestions-conversion-tofrom-apixaban>
156. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliani M, Miccio M, et al. Extended Oral Anticoagulant Therapy after a First Episode of. 2013;19–26.
157. Mohammadi E, Seyedhosseini-Ghaheh H, Mahnam K, Jahanian-Najafabadi A, Mir Mohammad Sadeghi H. Reteplase: Structure, Function, and Production. *Adv Biomed Res*. 2019;8(1):19.
158. Mundada L V., Prorok M, DeFord ME, Figuera M, Castellino FJ, Fay WP. Structure-Function Analysis of the Streptokinase Amino Terminus (Residues 1-59). *J Biol Chem*. 2003 Jul 4;278(27):24421–7.
159. Rivera-Bou W, Cabañas J, Villanueva S. Thrombolytic Therapy: Background, Thrombolytic Agents, Thrombolytic Therapy for Acute Myocardial Infarction [Internet]. [cited 2020 Jun 11]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/811234-overview#a2>
160. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 1997 Jul 15;80(2):184–8.
161. Marti C, John G, Konstantinides S, Combescure C, Sanchez O, Lankeit M, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. [cited 2020 Jun 11]; Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-abstract/36/10/605/514452>

162. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1402–11.
163. Kuo WT, Banerjee A, Kim PS, De Marco FJ, Levy JR, Facchini FR, et al. Pulmonary embolism response to fragmentation, embolectomy, and catheter thrombolysis (PERFECT): Initial results from a prospective multicenter registry. In: *Chest*. American College of Chest Physicians; 2015. p. 667–73.
164. Pei DT, Liu J, Yaqoob M, Ahmad W, Bandedali SS, Hamzeh IR, et al. Meta-Analysis of Catheter Directed Ultrasound- Assisted Thrombolysis in Pulmonary Embolism. *Am J Cardiol* [Internet]. 2019;124(9):1470–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.07.040>
165. Furfaro D, Stephens RS, Streiff MB, Brower R. Catheter-directed thrombolysis for intermediate-risk pulmonary embolism. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2020 Jun 21];15(2):134–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29073366/>
166. Sarkar M, Prabhu V. Basics of cardiopulmonary bypass. *Indian J Anaesth*. 2017;61(9):760–7.
167. Saxena P, Smail H, McGiffin DC. Surgical Techniques of Pulmonary Embolectomy for Acute Pulmonary Embolism. *Oper Tech Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2016;21(2):80–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.optechstcvs.2017.02.001>
168. Fukuda I, Daitoku K. Surgical Embolectomy for Acute Pulmonary Thromboembolism. 2017;10(2):1–8.
169. Salsano A, Sportelli E, Olivieri G, Di Lorenzo N, Borile S, Santini F. RVAD Support in the Setting of Submassive Pulmonary Embolism. *J Extra Corpor Technol*. 2017;4(49):304–6.
170. Keeling WB, Sundt T, Leacche M, Okita Y, Binongo J, Lasajanak Y, et al. Outcomes After Surgical Pulmonary Embolectomy for Acute Pulmonary Embolus: A Multi-Institutional Study. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2016;102(5):1498–502. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.05.004>
171. Minakawa M, Fukuda I, Miyata H, Motomura N, Takamoto S, Taniguchi S, et al. Outcomes of pulmonary embolectomy for acute pulmonary embolism. *Circ J*. 2018;82(8):2184–90.
172. Aklog L. Emergency surgical pulmonary embolectomy. *Semin Vasc Med*. 2001;1(2):235–46.

173. Lee T, Itagaki S, Chiang YP, Egorova NN, Adams DH, Chikwe J. ADULT : PULMONARY EMBOLUS Survival and recurrence after acute pulmonary embolism treated with pulmonary embolectomy or thrombolysis in New York State , 1999 to 2013. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2018;155(3):1084-1090.e12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.07.074>
174. Chaves RC de F, Rabello Filho R, Timenetsky KT, Moreira FT, Vilanova LC da S, Bravim B de A, et al. Oxigenação por membrana extracorpórea: revisão da literatura. *Rev Bras Ter intensiva*. 2019;31(3):410–24.
175. MRC Dyspnoea scale / MRC Breathlessness scale - Research - Medical Research Council [Internet]. [cited 2020 Jun 22]. Available from: <https://mrc.ukri.org/research/facilities-and-resources-for-researchers/mrc-scales/mrc-dyspnoea-scale-mrc-breathlessness-scale/>
176. McFadden PM, Ochsner JL. A history of the diagnosis and treatment of venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ochsner J* [Internet]. 2002 [cited 2020 Jun 22];4(1):9–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22822308>

## 10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 25. listopada 1995. u Varaždinu.

Završila sam Osnovnu školu Trnovec i Osnovnu glazbenu školu u Varaždinu, glavni predmet klavir. Srednjoškolsko obrazovanje stekla sam u Prvoj gimnaziji Varaždin prema programu za opće gimnazije.

Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2014. godine. Tijekom studija imala sam se prilike upoznati s laboratorijskim radom na Katedri za medicinsku biologiju u sklopu projekata koji su istraživali polimorfizme povezane s neplodonošću u albanskoj populaciji, imunohistokemijska obilježja difuznih gastričnih karcinoma te genetske i epigenetske alteracije u osoba s aortalnom stenozom. Za vrijeme druge i treće godine studija obavljala sam dužnost demonstratora na istoj Katedri. Prvu publikaciju objavila sam u Gyrusu, stručnom studentskom časopisu za neuroznanost, a kasnije sam postala i jedan od urednika časopisa. Trenutno izvršavam funkciju zamjenice glavne urednice.

Rekreativno se bavim biciklizmom i planinarenjem. Aktivno čitam, pišem i govorim engleski jezik, a pasivno se služim i njemačkim.

Moji medicinski interesi usmjereni su prema internoj medicini, onkologiji i psihijatriji.

## 11. ZAHVALA

Najprije, hvala mojim dragim roditeljima na zaista utopističkom djetinjstvu i odrastanju, tijekom kojeg sam, bez ijedne brige i svijesti o grubosti životnog realiteta, mogla biti u potpunosti posvećena vlastitim interesima i obrazovanju. Njihova ljubav, požrtvornost i tolerancija, daleko prelaze granice „osiguravanja osnovnih životnih potreba“ kao roditeljske dužnosti. U svakom trenutku postajem sve svjesnija vlastite privilegije što sam rođena upravo kao njihovo dijete i što upravo oni brinu o meni.

Hvala Denisu na konstantnoj emocionalnoj podršci i ekspresnom rješavanju neočekivanih i zahtjevnih situacija- kako životnih, tako i onih konkretno vezanih uz ovaj rad.

Hvala Anamariji što je praktično pripomogla da se spomenute situacije uistinu i riješe.

Hvala Petri, Idi, Dini, Tomislavu i Luki što su mi neizmjereno olakšali plovidbu medicinskim vodama i što me iz dana u dan podsjećaju koliki je životni blagoslov pronaći istinske prijatelje.

Hvala i svim ostalim, neimenovanim članovima obitelji, prijateljima, kolegama i profesorima koji su na bilo koji način pomogli u realizaciji ovog rada.

I na kraju, ali nikako najmanje važno, hvala mojoj mentorici što me podnosila i pomogla mi da ovaj rad, ali i drugi projekti, ipak ispadnu relativno pristojno, unatoč mojoj perzistentnoj smotanosti.