

Analiza učestalosti i ishoda plućne embolije u internističkoj jedinici intenzivnog liječenja

Kanižaj, Lucija

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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:105:011861>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-18**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Lucija Kanižaj

Analiza učestalosti i ishoda plućne embolije u internističkoj jedinici intenzivnog liječenja

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za intenzivnu medicinu Klinike za unutarnje bolesti KBC Sestre milosrdnice, pod vodstvom prof.dr.sc. Vesne Degoricije, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

POPIS KRATICA

PE	plućna embolija
JIL	jedinica intenzivnog liječenja
DVT	duboka venska tromboza
VTE	venski tromboembolizam
PAP	plućni arterijski tlak
PVR	plućna vaskularna rezistencija
DV	desni ventrikul
KOPB	kronična opstruktivna plućna bolest
MSCT	multidetektorska kompjutorizirana tomografija
UZV	ultrazvuk
PESI	(eng. Pulmonary Embolism Severity Index) indeks težine plućne embolije
sPESI	(eng. simplified PESI) pojednostavljeni indeks težine plućne embolije
CTEPH	(eng. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension) kronična tromboembolična plućna hipertenzija
KBC SM	Klinički bolnički centar Sestre Milosrdnice
OHBP	objedinjeni hitni bolnički prijem
LOS	(eng. Length of Stay) dužina boravka
GCS	(eng. Glasgow coma score) Glasgovska ocjenska ljestvica
SAPS II	(eng. Simplified Acute Physiology Score) SAPS II ocjenska ljestvica

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD.....	1
1.1. UČESTALOST I ČIMBENICI RIZIKA	3
1.2. PROGNOZA, LIJEČENJE I ISHOD PLUĆNE EMBOLIJE.....	4
2. HIPOTEZA.....	6
3. CILJEVI RADA.....	7
4. ISPITANICI I METODE.....	8
5. REZULTATI.....	10
6. RASPRAVA.....	15
7. ZAKLJUČCI.....	17
8. ZAHVALE.....	18
9. LITERATURA.....	19
10. ŽIVOTOPIS.....	23

SAŽETAK

Lucija Kanižaj

Analiza učestalosti i ishoda plućne embolije u internističkoj jedinici intenzivnog liječenja

Plućna embolija, zajedno s dubokom venskom trombozom, predstavlja manifestaciju venskog tromboembolizma. Ishod plućne embolije ovisi o težini bolesti i strategiji liječenja. Liječenje plućne embolije potrebno je započeti što je ranije moguće, jer su morbiditet i mortalitet najveći u akutnom razdoblju.

Provedeno je retrospektivno istraživanje među bolesnicima liječenima u Zavodu za intenzivnu medicinu Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice od 1.1.2018. do 31.12.2018. s ciljem analize učestalosti i ishoda plućne embolije u Zavodu.

Istraživanje je obuhvatilo 761 pa među kojima je u 88 bolesnika dokazana akutna plućna embolija. Većina bolesnika (n=79) s plućnom embolijom primljena je iz OHBP-a te se dominantno radilo o osobama ženskog spola (64,8%). Medijan dobi bolesnika iznosio je 74 godine s rasponom od 30 do 91 godina. Zabilježena je statistički značajna razlika ($p=0,002$) medijana dobi koji je kod muškaraca iznosio 66 (30-85) godina, dok je medijan dobi žena 76 (42-91) godina. Najviše zastupljene kronične bolesti bile su arterijska hipertenzija (70,5% bolesnika), periferna arterijska bolesti (38,6% bolesnika), malignitet (28,4% bolesnika) i šećerna bolest (27,3% bolesnika). U odnosu na ukupni mortalitet od 23.4%, mortalitet od plućne embolije bio je 12,5%. Bolesnici koji su preminuli od PE imali su značajno viši SAPS II ($p<0,001$) i značajno niži GCS ($p<0,001$) te su značajno češće liječeni zbog šoka, u usporedbi s onim koji su preživjeli PE ($p<0,001$). Dužina liječenja je iznosila je od 1 do 14 dana, s medijanom od 5 dana.

Plućna embolija ostaje važan klinički problem povezan sa visokom smrtnošću pri čemu su visoka životna dob ispitanika, komorbiditetna stanja i težina kliničke slike uvelike odgovorni za takav ishod. Rezultati istraživanja se uvelike poklapaju s rezultatima većih europskih i svjetskih studija. Od iznimne je važnosti rano prepoznavanje rizika i postavljanje dijagnoze plućne embolije kao i započinjanje liječenja jer je u prvim satima od pojave tog stanja najveća vjerojatnost nepovoljnog ishoda.

KLJUČNE RIJEČI

plućna embolija, jedinica intenzivnog liječenja, ishod bolesti

SUMMARY

Lucija Kanižaj

Incidence and outcome of pulmonary embolism in the medical intensive care unit

Pulmonary embolism, together with deep vein thrombosis, is a manifestation of venous thromboembolism. The outcome of pulmonary embolism depends on the severity of the disease and the treatment strategy. Treatment of pulmonary embolism should be started as early as possible, as morbidity and mortality are the greatest in the acute period.

A retrospective study was conducted among patients treated in Intensive care unit of the Sestre Milosrdnice University Hospital Centre in the period between January 1st 2018 and December 31st 2018. The aim of the study was to analyze the frequency and outcomes of pulmonary embolism in the unit.

The study included 761, including 88 pulmonary acute pulmonary embolism. The majority of patients (n = 79) with pulmonary embolism were admitted from the Emergency Department and were predominantly female (64.8%). The median age of the patients was 74 years with a range of 30 to 91 years. There was a statistically significant difference (p = 0.002) in the median age, which was 66 (30-85) years for men, while the median age for women was 76 (42-91) years. The most common chronic diseases were arterial hypertension (70.5% of patients), peripheral arterial diseases (38.6% of patients), malignancy (28.4% of patients) and diabetes (27.3% of patients). In relation to the total mortality of 23.4%, the mortality from pulmonary embolism was 12.5%. Patients who died from PE had significantly higher SAPS II (p <0.001) and significantly lower GCS (p <0.001) and were significantly more often treated for shock, compared with those who survived PE (p <0.001). The length of stay ranged from 1 to 14 days, with a median of 5 days.

Pulmonary embolism remains an important clinical problem associated with high mortality with the old age of the subjects, comorbid conditions and severity of the clinical picture largely responsible for such an outcome. Our results are consistent with the results of larger European and world studies. Early recognition of the risk and diagnosis of pulmonary embolism as well as the initiation of treatment are extremely important, because in the first hours after the onset of this condition, the probability of an unfavorable outcome is the highest.

KEY WORDS

pulmonary embolism, intensive care unit, outcome

1. Uvod

Plućna embolija (PE), zajedno s dubokom venskom trombozom (DVT), predstavlja manifestaciju venskog tromboembolizma (VTE). Iako se plućnom embolijom može smatrati bilo što što opstruira plućnu arteriju – tumor, masnoća, ugrušak, zrak – najčešće se u kliničkoj praksi PE odnosi na krvni ugrušak koji se smjesti u plućnu cirkulaciju. (1) Najčešće krvni ugrušak nastaje kao trombotični nidus zalistaka dubokih vena donjih ekstremiteta, no ishodišta mogu biti zdjelične i bubrežne vene, vene gornjih ekstremiteta ili desne srčane komore. (2) Embolus je nošen krvnom strujom venske krvi kroz donju šuplju venu u desni atrij, iz desnog atrija putuje u desni ventrikul, potom završava pretežito u velikim ili intermedijarnim ograncima plućnih arterija (65% slučajeva), a manji dio u malim, perifernim ograncima. Pritom su donji plućni režnjevi četiri puta češće sijelo negoli gornji plućni režnjevi. (3)

Posljedice plućne embolije očitovat će se s nekoliko patofizioloških poremećaja na kardiovaskularnom i dišnom sustavu. (3) Hemodinamske poremećaje uzrokovat će opstrukcija više od 30% do 50% arterijskog stabla u obliku povišenja plućnog arterijskog tlaka (eng. pulmonary artery pressure, PAP). Osim stupnja mehaničke opstrukcije na porast plućne vaskularne rezistencije (PVR) utjecaj ima hipoksična vazokonstrikcija posredovana oslobađanjem inflamatornih medijatora – tromboksana A₂, histamina i serotonina. (1,4) Važnost PVR je u razini utjecaja na desni ventrikul (DV) i njegova mogućnost kompenzacije, što određuje sam ishod PE. Tanka mišićna stijenka desnog ventrikla teže se prilagođava radnim zahtjevima i retrogradni prijenos porasta tlaka u plućnoj cirkulaciji dovodi do njegove dilatacije, istezanja miocita i smanjenja udarnog volumena. (1,4–6) Zatajenju desne klijetke pridonosi i arterijska hipoksemija (SaO₂ 94-85%) koja je posljedica nesrazmjera ventilacije i perfuzije. (3) Naime, nakon okluzije ogranka plućne arterije dolazi do redistribucije plućnog protoka krvi u ostatak plućne cirkulacije gdje nastaje hiperperfuzija. (7)

Kliničke manifestacije plućne embolije variraju od asimptomatskih u čak 50% slučajeva do iznenadne smrti, ovisno o stupnju opstrukcije plućne vaskulature i kardiovaskularnoj rezervi bolesnika. (8) Simptomi akutne plućne embolije su uglavnom nespecifični, no u većini slučajeva uključuju dispneju (82% bolesnika), bol u prsima (49%), kašalj (20%), presinkopu ili sinkopu (14%) i hemoptizu (7%). (8) Dispneja može biti akutna i ozbiljna u centralnoj PE, dok je kod malih, perifernih PE, često blaga i prolazna. U bolesnika s već postojećim zatajenjem srca ili plućnom bolesti, pogoršanje dispneje može biti jedini simptom koji ukazuje na PE. Bolovi u prsima obično su uzrokovani iritacijom pleure distalnih embolija s plućnim infarktom, a središnje embolije zbog rastezanja većih ogranaka plućne arterije praćene su retrosternalnim bolovima karaktera tipične angine što zahtjeva distinkciju od akutnog koronarnog sindroma ili disekcije aorte. (3,4) Sinkopa može biti inicijalna prezentacija hemodinamski signifikantne PE. (1) Takav

oblik je rijedak, ali ga je važno prepoznati jer implicira na opsežnu PE sa ozbiljno smanjenom hemodinamskom rezervom što može rezultirati fatalnim ishodom. (4) Klinički pregled može otkriti tahikardiju, cijanozu, tahipneju, nisku temperaturu i znakove disfunkcije desnog ventrikla – proširene jugularne vene, trikuspidalnu regurgitaciju i naglašenu plućnu komponentu drugog srčanog tona. (8) Osim već spomenutog mogu se naći simptomi duboke venske tromboze kao što su oticanje nogu, bol i crvenilo. (5) Plućna embolija dijeli znakove i simptome sa drugim stanjima, uključujući ranije spomenuti akutni koronarni sindrom i disekciju aorte te pneumotoraks i upalu pluća. Također valja diferencijalnodijagnostički misliti na tamponadu perikarda, egzacerbaciju KOPB-a, bronhalnu astmu, kongestivno zatajenje srca. Iako samo mali broj slučajeva kod kojih se sumnja na PE, uistinu bude potvrđen, potrebno je isključiti to zbivanje jer 50% neliječenih bolesnika doživljava recidiv bolesti unutar nekoliko dana (3,5)

Kliničkim znakovima i simptomima plućne embolije nedostaje dijagnostička točnost, jer u većini slučajeva nisu dovoljno osjetljivi niti dovoljno specifični za dijagnozu ili isključenje stanja. Predvidljivije bi moglo biti korištenje kombinacije rizičnih čimbenika, znakova i simptoma. (5) Kako bi se ograničila prekomjerna uporaba dijagnostičkih testova razvijeni su bodovni preddijagnostički sustavi za procjenu vjerojatnosti postojanja PE: Wells kriteriji i Geneva bodovni sustav. (9) Nakon primjene bodovnih sustava za procjenu vjerojatnosti, bolesnici se raspoređuju u kategorije malog, srednjeg ili visokog stupnja vjerojatnosti. Bolesnici iz prve dvije skupine upućuju se na određivanje D-dimera, a bolesnici iz treće skupine mogu se poslati izravno na slikovne pretrage prsnog koša. (5,10) D-dimeri su degradacijski produkti fibrina, čiji test ima dobru osjetljivost, no visoka je razina lažno pozitivnih rezultata. U pravilu normalne plazmatske vrijednosti, <500 ng/mL, sugeriraju da je dijagnoza plućne embolije isključena, premda patološki nalaz nije koristan za potvrđivanje PE zbog niske pozitivne prediktivne vrijednosti testa. (9,11) Ostali korišteni laboratorijski testovi uključuju srčani troponin kao marker disfunkcije DV te B-natriuretski peptid (eng. brain natriuretic peptid, BNP) čije vrijednosti rastu rastezanjem miocita. Potonje navedeni koriste se u kombinaciji sa slikovnim metodama jer izolirani ne potvrđuju dijagnozu PE. (1) Rendgenska slika srca i pluća služi nam u svrhu isključivanja drugih uzroka dispneje ili boli u prsima. (11) Slikovna metoda izbora jest multidetektorska kompjutorizirana tomografija (MSCT) angiografija koja omogućuje vizualizaciju plućnog stabla sve do subsegmentalne razine. (4) Prema studiji Steina i suradnika (12) osjetljivost te dijagnostičke metode iznosi 83%, a specifičnost 96%. Čak i negativan nalaz može pomoći u detekciji etiologije patološkog zbivanja. (1) Najšire korištena metoda u dijagnostici plućne embolije je do pojave MSCT-a bila ventilacijsko perfuzijska scintigrafija. (11) Vrijednost te metode je najveća u kombinaciji sa kliničkom procjenom bolesti i danas je uglavnom rezervirana za bolesnike s kontraindikacijom za MSCT, trudnice, mlade, bolesnike sa anafilaksijom izazvanom kontrastom i one s teškom renalnim zatajenjem. (1,4,11) Odabir dijagnostičkih metoda poglavito će ovisiti o

individualnoj prezentaciji plućne embolije. Plućna embolija prezentirana hipotenzijom i šokom predstavlja hitno stanje s izravnom ugroženosti života. Kod tih bolesnika metode izbora su ehokardiografija i CT angiografija. U skupini bolesnika srednjeg i niskog rizika D-dimeri su prva linija dijagnostike, nakon čijeg pozitivnog nalaza slijedi CT angiografija. (11) Ipak, kako bi se bolesnike što manje izlagalo nepovoljnom utjecaju zračenja u obzir treba uzeti manje štetne i jeftinije metode: ultrazvuk vena nogu i ultrazvuk pluća. Prof. Lichtenstein razvio je BLUE protokol (eng. Bedside Lung Ultrasound in Emergency) prema kojem su za plućnu emboliju, profil A u kombinaciji sa UZV nogu pokazali 99% specifičnosti i 81% osjetljivosti. (13) Takav algoritam mogao bi smanjiti potrebu za MSCT angiografijom čija je uporaba praćena velikom iradijacijom.

1.1. Učestalost i čimbenici rizika

Klinički prezentiran kao DVT ili PE, venski tromboembolizam je globalno treći po učestalosti akutni kardiovaskularni sindrom nakon infarkta srca i moždanog udara. (4) Iako je ukupna incidencija VTE vremenski stabilna, doprinos PE ovoj brojci raste, a DVT smanjuje, što je posljedica sve većeg broja nalaza PE pomoću torakalnog CT-a. (5) Prema studiji Wendelboea i Raskoba (14) godišnja incidencija VTE iznosi 79-269/100 000 stanovnika, a plućne embolije od 39/100 000 stanovnika u Hong Kongu do 115/100 000 stanovnika u Sjedinjenim Američkim Državama. Isti izvor navodi kako s porastom životne dobi raste rizik za VTE za do osam puta, uspoređujući četrdesetogodišnjake i starije od 80 godina. (14) Osim različite regionalne i dobne distribucije, prisutna je i razlika u spolovima. U mlađih od 55 godina, incidencija je veća u žena, zatim od 55 – 80 godina u muškaraca, i nakon 80. godine ponovno veća u žena. (14) Procjenjuje se da je ukupna godišnja incidencija venske tromboembolijske bolesti prilagođena dobi i spolu 117 slučajeva na 100 000 opće populacije, pri čemu je 48/100000 DVT, a 69/100000 PE. (15) Statistički podaci iz 2011. godine za Republiku Hrvatsku navode kako je skupina „Plućna bolest srca i bolesti plućne cirkulacije“ (I26 - I28) među kojima je i plućna embolija, uzrok 1818 hospitalizacija (42,4/100000) te 195 smrti (4,6/100 000). (16)

Venski tromboembolizam nastaje u većini slučajeva zbog kombinacije čimbenika rizika koji proizlaze iz Virchowove trijade: staze, ozljede vene ili hiperkoagulabilnosti.. (9) Posljedica je to interakcije dvaju kategorija rizičnih čimbenika: nasljeđenih i stečenih, pri čemu stečeni mogu biti provocirajući koji imaju utjecaj tokom ograničenog vremenskog razdoblja i neprovocirajući čije je djelovanje konstantno u vremenu. (17) Uzevši u obzir kako je plućna embolija komplikacija DVT-a, čimbenici rizika koji potiču nastanak PE istovjetni su onima koji potiču nastanak DVT-a. (11) Genetski čimbenici uobičajeno uključuju poremećaje u proizvodnji ili aktivnosti faktora zgrušavanja: faktor V Leiden, mutacija protrombinskog gena, nedostatak antitrombina, proteina C, proteina S i hiperhomocisteinemija. (17) Faktor V i protein C su najčešći, sa pojavnosti u približno 5% populacije, dok se u oko 2% populacije javlja mutacija

protrombinskog gena. (1) Stečeni čimbenici rizika uključuju čimbenike životnog stila, popratne bolesti i medicinske postupke. Uobičajeni provocirajući čimbenici uključuju operaciju, aktivni karcinom, imobilizaciju, trudnoću, započinjanje hormonske terapije i stalne vaskularne katetere.(17) Uobičajeni neprovocirajući čimbenici uključuju: poodmaklu dob, vensku insuficijenciju, pretilost, reumatološka stanja, sindrom antifosfolipidnih antitijela, kardiovaskularne bolesti, pušenje i prethodni VTE. (17) Unatoč činjenici da se čimbenici rizika venskog tromboembolizma i njegovih manifestacija DVT i PE u velikoj mjeri preklapaju, zabilježene su zapanjujuće razlike kao primjerice faktor V Leiden, pretilost i trauma nogu, koji povećavaju rizik razvoja DVT, ali smanjuju rizik PE. (5) Drugi pak čimbenici rizika kao pneumonija, bolest srpastih stanica i KOPB dovode do većeg rizika PE, a imaju mali ili nikakav utjecaj na DVT. (5)

1.2 Prognoza, liječenje i ishod plućne embolije

Ishod plućne embolije ovisi o težini bolesti i strategiji liječenja, stoga je od iznimne važnosti adekvatna stratifikacija rizika bolesnika s potvrđenom PE koja identificira bolesnike kojima prijeti kratkoročni i dugoročni morbiditet i mortalitet. (5,17) Osim kliničkih, slikovnih i laboratorijskih nalaza, osnovni parametri povezani s otežavajućim uvjetima i komorbiditetima neophodni su za procjenu ukupnog rizika i smrtnosti bolesnika. (4) Glavne odrednice ozbiljnosti VTE su hemodinamska nestabilnost, disfunkcija desnog ventrikla i nekroza srca. (17) Prema smjernicama Europskog kardiološkog društva za dijagnostiku i liječenje plućne embolije iz 2019. godine (4) bolesnici s pozitivnim potonje navedenim parametrima kategorizirani su u mortalitetnu kategoriju visokog rizika i smatra se kako oni imaju najviše koristi od neposrednog reperfuzijskog liječenja. Većina bolesnika se prezentira bez hemodinamske nestabilnosti i potrebna je daljnja stratifikacija u kategorije intermedijarnog i niskog rizika. (5,11) Najčešće se u procjeni rizika još koriste indeks težine plućne embolije (PESI, eng. Pulmonary Embolism Severity Index) i njegova pojednostavljena verzija (sPESI, eng. simplified Pulmonary Embolism Severity Index) koji su najviše istraživani i imaju visoku osjetljivost i negativnu prediktivnu vrijednost od 95% do 99% za predviđanje kratkoročnih ishoda. (1) To je klasifikacijski sustav koji bolesnike svrstava u skupine s obzirom na 11 faktora (7 u pojednostavljenoj verziji) i procjenjuje na taj način vjerojatnost 30-dnevne smrtnosti bolesnika s plućnom embolijom. (4) Danas se preporuča korištenje tih triju kategorija težine PE: visoki rizik, intermedijarni rizik i niski rizik, umjesto masivna (ekvivalentna visokom riziku) i submasivna PE (ekvivalentna intermedijarnom riziku) koji su se nekad koristili. (18)

Liječenje plućne embolije potrebno je započeti što je ranije moguće, a obzirom na stratifikaciju rizika, različito se pristupa različitim kategorijama bolesnika. Za potrebu prijema u jedinicu intenzivnog liječenja (JIL) ne postoje jasne smjernice, no bolesnici s PE visokog rizika,

kao i oni s graničnom hipotenzijom, tahipnejom, tahikardijom, koji imaju potrebu monitiranja trebaju biti primljeni u JIL. (18) Tri su glavne komponente liječenja: kardiopulmonalna potpora, antikoagulacija za sprečavanje produženja trajanja i recidiva te reperfuzija plućne arterije. (6) Kardiopulmonalna potpora vrši se putem primjene inotropa, nadoknadom cirkulirajućeg volumena fiziološkom otopinom i oksigenacijom putem maske (ciljana saturacija je 95-98%). (10,11) Ukoliko desni ventrikl ne reagira odgovarajuće na navedene metode, razmatraju se kirurške opcije ili ekstrakorporalna membranska oksigenacija (eng. extracorporeal membrane oxygenation, ECMO). (6) Inicijalna antikoagulacijska terapija provodi se već prilikom dijagnostičke obrade, ako za to nema strogih kontraindikacija jer učinkovitost iste ovisi o terapijskoj koncentraciji postignutoj u prvih 24 sata liječenja. (10) Preporuke su da se daje subkutani niskomolekularni heparin ili fondaparinux te intravenski nefrakcionirani heparin. (4) Reperfuzijske metode uključuju sistemnu trombolizu s rekombinantnim tkivnim aktivatorom plazminogena (eng. recombinant tissue-type plasminogen activator, rtPA), streptokinazom ili urokinazom, katetersku i kiruršku embolektomiju. (4)

Ishod plućne embolije varira od potpune rezolucije, preko kronične tromboembolične plućne hipertenzije (eng. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH), do smrti. U istraživanju (19) provedenom na 104 bolesnika s plućnom embolijom više od polovice je prijavilo ograničenje svakodnevnih aktivnosti zbog zaostalog umora i gubitka daha, 48% ih je imalo zaostala oštećenja perfuzije, a u 9% je dokazana CTEPH. Ipak, najteži ishod je smrt. Kao što je incidenciju i prevalenciju teško odrediti zbog asimptomatske manifestacije, tako je mjerenje smrtnosti povezane s VTE i PE izazovno jer je smrt multifaktorska te je u većini zemalja niska stopa obdukcija. (14) Koristeći se već spomenutim sPESI bodovnim sustavom može se prognozirati rizik 30-dnevne smrtnosti od 1,0% u niskorizičnim PE u usporedbi sa 10,9% u visokorizičnoj PE. (20) Iako su morbiditet i mortalitet povezani s PE najveći u akutnom razdoblju, ovi se rizici u mnogih bolesnika protežu i van 30-dnevnog perioda. (6) Prvo multinacionalno istraživanje koje je izvjestilo o ishodu PE i identificiralo faktore povezane sa smrću bio je Međunarodni kooperativni registar plućne embolije. (21) Studija je izvjestila ukupnu tromjesečnu smrtnost od 17,4% u kohorti 2454 bolesnika s dijagnozom PE, a nakon isključenja bolesnika kojima je otkrivena tek na obdukciji, procjena smrtnosti je 15,3%. (22) Retrospektivna studija Gupte i suradnika (23) prikazala je povezanost inicijalne prezentacije PE i smrtnosti koja je bila 7,7% u prvih 30 dana, dok je ukupna stopa smrtnosti do kraja praćenja bila je 40,4%. Ukupne stope smrtnosti za masovnu, submasivnu i niskorizičnu PE bile su 71,4%, 44,5% i 28,1%. Osim težine PE, na smrtnost su imali utjecaj neovisni prediktori: dob, broj bijelih krvnih stanica, malignost, dijabetes melitus, bolesti jetre i ženski spol. (23) Vjerojatnost da se dogodi ponovljena epizoda VTE nakon dvije godine je 17,5%, a nakon pet godina 24,5%. (24) U tom slučaju smrtnost iznosi 7%. (23)

4. Hipoteza

Učestalost plućne embolije i smrtnost bolesnika od iste u JIL-u Zavoda za intenzivnu medicinu Klinike za unutarnje bolesti KBC Sestre Milosrdnice ne razlikuje se od podataka u medicinskoj literaturi.

5. Ciljevi rada

Temeljni cilj istraživanja je utvrditi učestalost i ishode plućne embolije u internističkom JIL-u KBC-a Sestre milosrdnice u jednogodišnjem razdoblju.

Specifični ciljevi su:

- ispitati koji su najčešći komorbiditeti kod bolesnika s dijagnozom plućne embolije liječenih u JIL-u u jednogodišnjem razdoblju
- analizirati prema spolu bolesnike s plućnom embolijom liječene u jedinici intenzivnog liječenja
- analizirati bolesnike s plućnom embolijom prema ishodu liječenja u jedinici intenzivnog liječenja

6. Ispitanici i metode

Dizajn istraživanja provedenog u razdoblju od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2018. je retrospektivna opservacijska klinička studija u bolesnika hospitaliziranih u Zavodu za intenzivnu medicinu Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice (KBC SM). Ispitanici su osobe primljene u JIL iz OHBP-a ili drugih odjela bolnice. Naknadno su izdvojeni oni kojima je verificirana embolija arterije pulmonalis u prve tri otpusne dijagnoze.

Anamnezu i klinički pregled obavilo je dvoje liječnika sa specijalizacijom iz interne medicine te intenzivne medicine. Podaci o bolesnicima prikupljeni su anamnezom, a u slučaju poremećaja svijesti heteroanamnezom. Ostali podaci dobiveni su iz zdravstvenih kartona te laboratorijskih i mikrobioloških rezultata testiranja od prvog dana prijema u Zavod do njihovog otpusta ili smrti u Zavodu. Prikupljeni su demografski, socijalni i epidemiološki podaci, povijest kroničnih bolesti, podaci o liječenju u OHBP KBC SM, vitalni znakovi pri prijemu u Zavod, rezultati laboratorijskog testiranja krvi pri prijemu (kompletna krvna slika, protrombinsko vrijeme, fibrinogen, acidobazni status, laktat, ureja, kreatinin, elektroliti, glukoza, bilirubin, alanin transaminaza, aspartat transaminaza, kreatin kinaza, laktat dehidrogenaza, albumin, ukupni proteini, C-reaktivni protein, prokalcitonin), rezultati mikrobiološkog testiranja (krvi, urina, sputuma, aspirata traheje i briseve kože i rana uz kulture i antibiogram), potreba za terapijom inotropima i vazoaktivnim lijekovima, mehaničkom ventilacijom ili hemodijalizom, duljina boravka u Zavodu te krajnji ishod. GCS, SOFA zbroj te SAPS II zbroj (engl. Simplified Acute Physiology Score II - SAPS II) izračunati su za svakog bolesnika koristeći podatke iz vremena prijema u zavod. Bolesnici koji su se oporavili i bili premješteni na drugi odjel ili zavod jer više nisu zahtijevali intenzivno liječenje označeni su kao preživjeli, dok su oni koji su preminuli u Zavodu označeni kao preminuli. Svi navedeni podaci za potrebe ovog istraživanja prikupljeni su iz sustava prijema bolesnika KBC SM (SPP), elektroničkog informacijskog sustava ove ustanove, te upisivani u tablicu u programu Microsoft Excel 2010 (Microsoft, Redmond, Washington, USA). Svaki upis je zatim pojedinačno prekontroliran za moguće pogreške.

Kronične bolesti od interesa za istraživanje bile su arterijska hipertenzija, kardiomiopatija, aterosklerotska bolest koronarnih arterija, aterosklerotska bolest perifernih arterija, šećerna bolest tip 1 i tip 2, cerebrovaskularna bolest, ciroza jetre, kronično zatajenje bubrega, maligne bolesti te KOPB.

Uzorci venske krvi obrađeni su u laboratoriju na standardan način. Uzorci krvi za hematološka testiranja su prikupljeni u epruvete s K3-etilendiamtetraoctenom kiselinom (K3-EDTA) i analizirani koristeći UniCel® DxH™ 800 Coulter® stanični sustav za analizu (Beckman Coulter, Brea, Kalifornija, SAD). Uzorci za koagulacijska testiranja su prikupljeni u epruvete s natrijevim citratom i obrađeni koristeći PCS HP sustav (Siemens Healthineers, Marburg,

Njemačka). Uzorci za standardna biokemijska testiranja prikupljeni su u čiste epruvete bez dodatka, osim onih za laktat koji su prikupljeni u epruvete s natrijevim fluoridom ili kalijevim oksalatom i analizirani pomoću ARCHITECT c8000 (Abbott Laboratories, Abbott Park, Chicago, Illinois, SAD). Uzorci arterijske krvi za procjenu acidobaznog statusa prikupljeni su u šprice obložene heparinom i obrađivani pomoću ABL-90 FLEX analizatora (Radiometer Medical ApS, Brønshøj, Danska).

Dijagnoza plućne embolije potvrđena je angiografijom plućne cirkulacije multidetektorskom kompjuteriziranom tomografijom (Ingenuity Elite CT MRC 880, Koninklijke Philips N.V., Amsterdam, Nizozemska) te je u svakog bolesnika po dolasku snimljen elektrokardiogram (General Electrics Medical Systems, MAC 12000 ST, Milwaukee, USA) i ultrazvuk srca (Acuson-Sequoia C 256, Siemens, Marburg, Njemačka) tijekom inicijalna 24 sata hospitalizacije.

Rang lista najčešćih dijagnoza u JIL-u dobivena je analizom prve tri otpusne dijagnoze svakog bolesnika. S obzirom na to da sve akutne bolesti jednog bolesnika nije bilo moguće prikazati prvim trima dijagnozama, brojevi pojedinačno prebrojenih bolesnika sa sindromom šoka ili bolesnika s infekcijom mokraćnog sustava se razlikuju od onih navedenih u tablici najčešćih dijagnoza.

Kvantitativne varijable su, s obzirom da ne zadovoljavaju Gaussovu raspodjelu, prikazane kao medijan i pripadajući raspon. Za procjenu statističke značajnosti razlike između skupina korišten je Mann-Whitney U-test. Kvalitativne varijable prikazane su frekvencijama i odgovarajućim postotcima. Za procjenu statističke značajnosti razlike između skupina korišten je χ^2 test, a u slučaju apsolutnog broja <5 u pojedinoj skupini, umjesto χ^2 testa, korišten je Fisherov egzaktni test. P vrijednost $<0,05$ smatrana je statistički značajnom. Obrada i statistička analiza podataka učinjeni su pomoću programa Microsoft Excel 2010 (Microsoft, Redmond, Washington, SAD) i IBM SPSS Statistics Version 25 (IBM Corporation, Armonk, New York, SAD).

7. Rezultati

Tijekom ispitivanog razdoblja od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2018. u Zavod za intenzivnu medicinu klinike za unutarnje bolesti KBC SM hospitaliziran je 761 bolesnik. Od toga je u 88 (11,5%) bolesnika dokazana akutna plućna embolija, a među kojima je bio 31 (35,2%) muškarac i 57 (64,8%) žena. Medijan dobi bolesnika iznosio je 74 godine s rasponom 30-91 godina.

Ukupno 79 (89,8%) bolesnika je primljeno iz OHBP-a, a 9 (10,2%) s drugih odjela bolnice. Prema ishodu bolesti, bolesnici su podijeljeni u dvije skupine: preživjeli i umrli. Ukupna smrtnost je bila 12,5% (11 bolesnika), dok je 75 (85,2%) bolesnika otpušteno iz JIL-a na odjel te 2 (2,3%) kući.

Analizom komorbiditetnih bolesti dobiveni su sljedeći rezultati: 62 bolesnika (70,5%) boluje od arterijske hipertenzije, 12 (13,6%) od kardiomiopatije, 9 (10,2%) je preboljelo infarkt srca, 15 (17,0%) je preboljelo cerebrovaskularni inzult, 34 (38,6%) boluje od aterosklerotske bolesti perifernih arterija, 8 (9,1%) od kroničnog opstruktivnog bronhitisa, 24 (27,3%) od šećerne bolesti, 7 (8,0%) od kroničnog bubrežnog zatajivanja i 25 (28,4%) od maligne bolesti. U Tablici 1. prikazana je usporedba navedenih kroničnih bolesti kao i demografskih karakteristika i varijabli procjene liječenja kod preživjelih i preminulih od PE te svih ispitanika s PE.

Tablica 1. Analiza bolesnika s plućnom embolijom prema ishodu liječenja u Zavodu za intenzivno liječenje Klinike za unutarnje bolesti

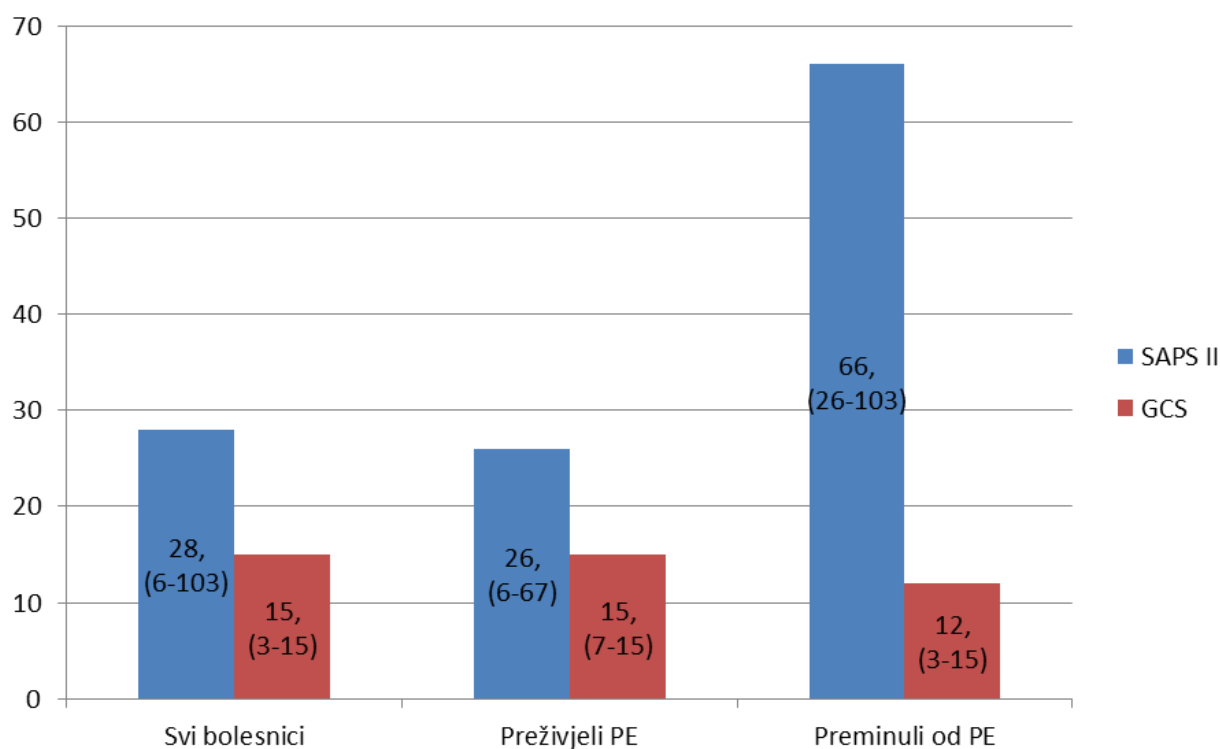
Ime varijable	Svi ispitanici	Preživjeli PE	Preminuli od PE
broj ispitanika (N, %)	88	77 (87,5%)	11 (12,5%)
Demografija			
dob (medijan, raspon)	74 (30-91)	73 (30-91)	82 (34-89)
spol - broj žena (N, %)	57 (64,8%)	49 (63,6%)	8 (72,7%)
Kronične bolesti			
arterijska hipertenzija (N,%)	62 (70,5%)	54 (70,1%)	8 (72,7%)
kardiomiopatija (N,%)	12 (13,6%)	9 (11,7%)	3 (27,3%)
infarkt srca (N,%)	9 (10,2%)	5 (6,4%)	4 (36,4%)
CVI (N,%)	15 (17,0%)	12 (15,6%)	3 (27,3%)
periferna a. bolest (N,%)	34 (38,6%)	29 (37,7%)	5 (45,5%)
KOPB (N,%)	8 (9,1%)	6 (7,8%)	2 (18,2%)
šećerna bolest (N,%)	24 (27,3%)	22 (28,6%)	2 (18,2%)
kronična bubrežna bolest (N,%)	7 (8,0%)	5 (6,5%)	2 (18,2%)
maligna bolest (N,%)	25 (28,4%)	23 (29,9%)	2 (18,2%)
Liječenje			
SAPS II (medijan, raspon), N=72	28 (6-103)	26 (6-67)	66 (26-103)
GCS (medijan, raspon)	15 (3-15)	15 (7-15)	12 (3-15)
dužina liječenja (medijan, raspon)	5 (1-14)	5 (2-14)	1 (1-8)
mehanička ventilacija (N,%)	5 (5,7%)	1 (1,3%)	4 (36,4%)
šok tijekom liječenja (N,%)	5 (5,7%)	1 (1,3%)	4 (36,4%)
pneumonija (N,%)	8 (9,1%)	6 (7,8%)	2 (18,2%)
infekcija mokraćnog sustava (N,%)	25 (28,4%)	22 (28,6%)	3 (27,3%)

Iako je u Tablici 1. vidljivo kako je veći medijan dobi u preminulih od PE kao i veći udio preminulih ženskog spola, nema statistički značajne razlike u dobi u skupini onih koji su preživjeli PE i onih koji su preminuli od PE ($p=0,117$) niti postoji statistički značajna razlika u spolu u skupini onih koji su preživjeli PE i onih koji su preminuli od PE ($p=0,740$).

Arterijska hipertenzija zabilježena je u 8 od 11 preminulih od PE, no nema statistički značajne razlike u njejoj učestalosti u skupini onih koji su preživjeli PE i onih koji su preminuli od PE ($p=1,000$). Također nema statistički značajne razlike u učestalosti šećerne bolesti u skupini onih koji su preživjeli PE i onih koji su preminuli od PE ($p=0,720$). Nije otkrivena ni statistički značajna razlika u učestalosti maligne bolesti u skupini onih koji su preživjeli PE i onih koji su preminuli od PE ($p=0,722$), a razlika u učestalosti drugih kroničnih bolesti između skupina nije testirana jer je i ukupni broj oboljelih s određenim komorbiditetom malen.

Analizom se pokazalo kako se četiri varijable statistički značajno razlikuju u skupini preživjelih i bolesnika umrlih od PE. Bolesnici koji su preminuli od PE imali su značajno viši SAPS II ($p < 0,001$) i značajno niži GCS ($p < 0,001$) u usporedbi s onim koji su preživjeli PE. Usporedba ocjenskih ljestvica prikazana je grafički na Slici 1. Osim toga dokazana je statistički značajno kraća dužina liječenja bolesnika koji su preminuli od PE u usporedbi s onima koji su preživjeli PE ($p < 0,001$). Od ukupno 11 smrtnih ishoda, šest ih se dogodilo u prvih 24 sata od primitka u JIL, dvoje je preminulo nakog jednog dana, i dvoje nakon dva dana, a jedna osoba sedmi dan. Bolesnici koji su preminuli od PE su značajno češće liječeni zbog šoka, u usporedbi s onim koji su preživjeli PE ($p < 0,001$). Niti jedan bolesnik nije primio fibrinolitičku terapiju.

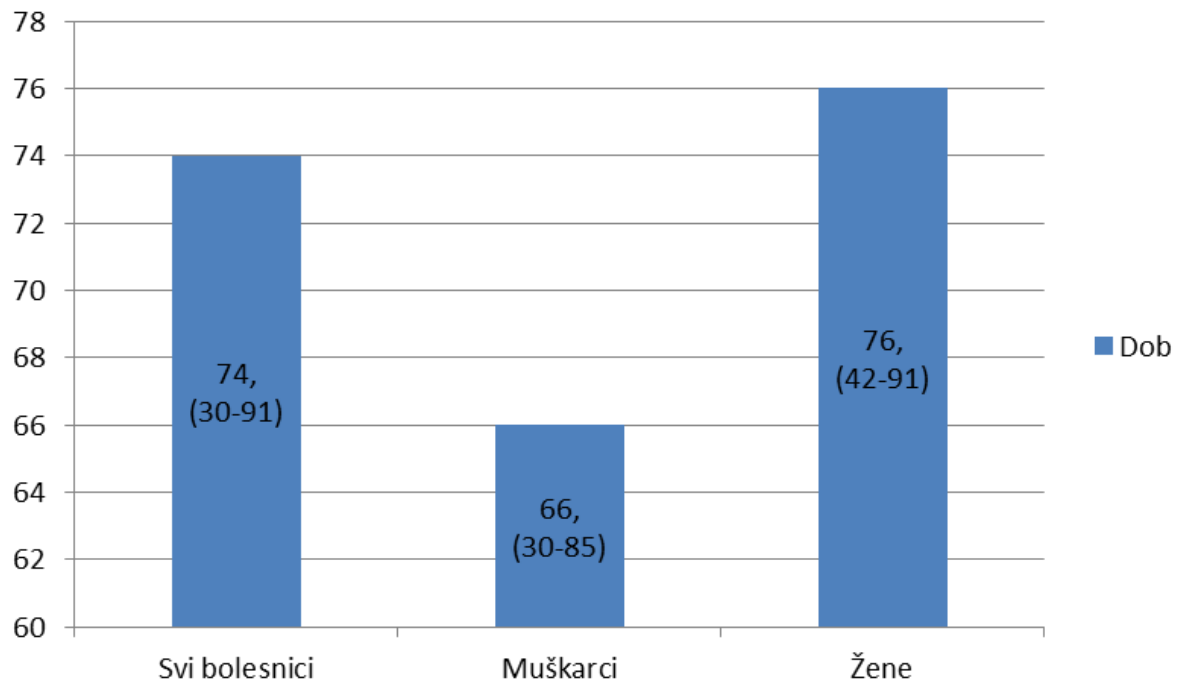
Slika 1. Usporedba vrijednosti ocjenskih ljestvica SAPS II i GCS (medijan, raspon) kod svih bolesnika te između skupine onih koji su preživjeli emboliju a. pulmonalis i onih koji su preminuli od iste bolesti.



Tablica 2. Analiza bolesnika s plućnom embolijom prema spolu

Ime varijable	Svi ispitanici	Muškarci	Žene
broj ispitanika (N, %)	88	31 (35,2%)	57 (64,8%)
Demografija			
dob (medijan, raspon)	74 (30-91)	66 (30-85)	76 (42-91)
Kronične bolesti			
arterijska hipertenzija (N,%)	62 (70,5%)	20 (64,5%)	42 (73,7%)
kardiomiopatija (N,%)	12 (13,6%)	6 (19,4%)	6 (10,5%)
infarkt srca (N,%)	9 (10,2%)	3 (9,7%)	6 (10,5%)
CVI (N,%)	15 (17,0%)	7 (22,6%)	8 (14,0%)
periferna a. bolest (N,%)	34 (38,6%)	10 (32,3%)	24 (42,1%)
KOPB (N,%)	8 (9,1%)	5 (16,1%)	3 (5,3%)
šećerna bolest (N,%)	24 (27,3%)	9 (29,0%)	15 (26,3%)
kronična bubrežna bolest (N,%)	7 (8,0%)	2 (6,5%)	5 (8,8%)
maligna bolest (N,%)	25 (28,4%)	14 (45,2%)	11 (19,3%)
Liječenje			
SAPS II (medijan, raspon), N=72	28 (6-103)	24 (6-90)	34 (18-103)
GCS (medijan, raspon)	15 (3-15)	15 (3-15)	15 (3-15)
dužina liječenja (medijan, raspon)	5 (1-14)	5(1-10)	5 (1-14)
mehanička ventilacija (N,%)	5 (5,7%)	2 (6,5%)	3 (5,3%)
šok tijekom liječenja (N,%)	5 (5,7%)	2 (6,5%)	3 (5,3%)
pneumonija (N,%)	8 (9,1%)	3 (9,7%)	5 (8,8%)
infekcija mokraćnog sustava (N,%)	25 (28,4%)	6 (19,4%)	19 (33,3%)
ishod liječenja (N, %) - smrt	11 (12,5%)	3 (9,7%)	8 (14,0%)

Osim provedene analize ishoda liječenja, proveli smo i analizu prema spolu čiji su rezultati prikazani u Tablici 2. Zabilježena je statistički značajna razlika ($p=0,002$) medijana dobi koji je kod muškaraca iznosio 66 (30-85) godina, dok je medijan dobi žena je 76 (42-91) godina. Na Slici 2 grafički je prikazan medijan dobi svih bolesnika i medijan u različitim spolova. SAPS II pri prijemu kod muškaraca iznosio je 24 (6-90), a kod žena 34 (18-103) što je također statistički značajna razlika ($p<0,001$).



Slika 2. Usporedba medijana dobi svih bolesnika s plućnom embolijom i skupine muškaraca i žena.

8. Rasprava

Jedinica intenzivnog liječenja ima važnu ulogu u skrbi bolesnika s plućnom embolijom, ne samo u pogledu monitoriranja i suportivne terapije, nego i zbog brzo dostupnog intervencijskog pristupa tim bolesnicima. Retrospektivnom analizom provedenom za razdoblje od 1.1. do 31.12.2018. u Zavodu za intenzivnu medicinu Klinike za unutarnje bolesti KBC Sestre milosrdnice zabilježili smo kako je dijagnoza plućne embolije bila unutar deset najčešćih dijagnoza. Plućnu emboliju imalo je 11,5% bolesnika hospitaliziranih u JIL-u. Većina bolesnika (n=79) s plućnom embolijom primljena je iz OHBP-a te se dominantno radilo o osobama ženskog spola (64,8%). Takva spolna distribucija s do 70% ženskih bolesnica zabilježena je i u prethodna dva istraživanja provedena u KBC SM (11,25), no razlikuje se od studija čiji rezultati pokazuju da je više muških bolesnika hospitalizirano i liječeno zbog plućne embolije. (26–28) Analiza plućne embolije po spolu pokazuje statistički značajna razlika medijana dobi (66 godina u muškaraca u usporedbi sa 76 godina u žena).

Ukupna smrtnost u Zavodu te godine iznosila je 23,4%, a smrtnost od plućne embolije bila je 12,5%. Uspoređujući taj podatak s istraživanjima koja su ranije provedena u ovom Zavodu vidljivo je smanjenje smrtnosti od PE u JIL-u koje je iznosila 26,7%, odnosno 18,26%. (11,25) U potonjim istraživanjima kao ni u našem nije primijećena statistička razlika u smrtnosti između muških i ženskih bolesnika. Bahloul i suradnici (27) prikazuju smrtnost od čak 38,6% od PE, no tu treba biti oprezan s usporedbom jer su uključeni bolesnici razvili plućnu emboliju intrahospitalno i težina stanja bolesnika je veća što pokazuje velika potreba (91% bolesnika) za mehaničkom ventilacijom, što je u našem slučaju značajno manje (5,7%). Podatci za Češku (29) tokom dvadestogodišnjem razdoblja govore o nešto nižoj smrtnosti od 7,58%, ali je potrebno uzeti u obzir starost bolesnika jer medijan dobi je iznosio 60,2. Naši bolesnici imali su medijan dobi 74, a oni u skupini s nepovoljnim ishodom 82. Slične razine smrtnosti (11-17%) kao i dob ispitanika koja je uglavnom veća od 60 godina vidljiva je u Danskoj studiji. (26)

Komorbidityetne bolesti su uvelike prisutne u proučavanih bolesnika, s najvećim udjelom arterijske hipertenzije (70,5% bolesnika), periferne arterijske bolesti (38,6% bolesnika), maligniteta (28,4% bolesnika) i šećerne bolesti (27,3% bolesnika). Distribucija kroničnih bolesti je gotovo identična u jednoj od najvećih studija o venskom tromboembolizmu provedenog u Švedskoj (30), kao i u već ranije spomenutom istraživanju provedenom u Zavodu (11). Analizom kroničnih bolesti u skupinama različitih ishoda nijedno od devet komorbidityetnih stanja nije pokazalo statistički značajne rezultate, a mogući razlog tome je kvantitativni manjak proučavanih subjekata.

SAPS II bodovni sustav korišten je u jedinicama intenzivnog liječenja još o 1984. godine i služi za procjenu hospitalnog mortaliteta. Izračunava se iz se iz najgorih vrijednosti 12 rutinskih

fizioloških mjerenja tijekom prva 24 sata prijema bolesnika, podataka o prethodnom zdravstvenom stanju i nekih podataka dobivenih prilikom prijema. Dobiveni rezultat nalazi se u rasponu od 0 do 163. (31) Bolesnici predmetnog istraživanja imali su medijan SAPS II 28, sa rasponom od 6 do 103. Statistički je značajna razlika ($p < 0,001$) bila u skupinama preživjelih i umrlih, pri čemu je kod umrlih zabilježen medijan SAPS II od 66. Ti podaci govore u prilog ove ocjenske ljestvice, kao dobrog prediktivnog alata korištenog u JIL-u. U usporedbi s već spomenutom studijom provedenom u Tunisu (27), gdje je smrtnost iznosila 38,6%, a SAPS II 33, bodovni sustav je pokazao smanjenju prediktivnu jakost što dovodi do zaključka kako je potrebno koristiti više ocjenskih ljestvica kako bismo preciznije procijenili nepovoljan ishod. Kod analize potonjeg bodovnog sustava po spolu rezultati pokazuju statistički značajnu razliku, s medijanom 24 kod muškaraca, a 34 kod žena. Navedeno se objašnjava već prije spomenutom razlikom u dobi.

Od čimbenika koji su također bili povezani sa lošom prognozom izdvajamo nizak GCS (medijan 12 u umrlih) i prisutnost šoka u bolesnika (1/77 (1,3%) vs. 4/11 (36,4%)). Naime obje varijable prikazuju statistički značajne razlike ($p < 0,001$) u bolesnika različitih ishoda.

Na dužinu boravka bolesnika u bolnici nema značajni utjecaj stratifikacija rizika pomoću sPESI sustava, niti druge varijable poput dobi i spola – pokazuje talijanska kohortna studija. (32) U našem istraživanju dužina liječenja je iznosila je od 1 do 14 dana, s medijanom od 5 dana. Iako su podaci pokazali značajnu razliku u preminulih i preživjelih, vjerojatno se radi o sustavnoj pogrešci jer je u preminulih LOS iznosio jedan dan, a razlog tome su veća težina bolesti zbog koje bolesnici umiru u jako ranoj fazi. Kod dužine hospitalizacije bolesnika treba biti oprezan jer je ona povezana sa većom učestalosti nozokomijalnih infekcija kao i povećanim troškovima liječenja.

9. Zaključci

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata može se zaključiti kako je hipoteza o kretanju trendova incidencije i smrtnosti od plućne embolije bila ispravna.

U našoj studiji, većina bolesnika je imala jedno ili više komorbiditetnih stanja, no iako je i u ranije provedenim studijama dokazana povezanost plućne embolije s brojnim rizičnim i prediktivnim čimbenicima, plućna embolija ostaje važan klinički problem povezan sa visokom smrtnošću.

Bez obzira na nedokazanu značajnost razlika dobi u preživjelih i preminulih od plućne embolije, zaključujemo kako je visoka životna dob ispitanika uvelike odgovorna za visoke razine smrtnosti.

Od iznimne je važnosti rano prepoznavanje rizika i postavljanje dijagnoze plućne embolije kao i započinjanje liječenja jer je u prvim satima od pojave tog stanja najveća vjerojatnost nepovoljnog ishoda.

Kod dužine hospitalizacije bolesnika treba biti oprezan jer je ona povezana sa većom učestalosti nozokomijalnih infekcija kao i povećanim troškovima liječenja.

10. Zahvale

Zahvaljujem mentorici prof. dr. sc. Vesni Degoriciji, dr. med., na mentorstvu, iskazanom strpljenju i savjetima tijekom pisanja ovog diplomskog rada. Veliko hvala Ivi Klobučar, dr. med. na statističkoj obradi podataka za potrebe ovog rada.

Zahvaljujem mojoj obitelji na neizmjerne podršci tijekom cijelog puta obrazovanja, a posebno roditeljima koji su mi omogućili da budem to što jesam.

Puno hvala mojim prijateljima koji su vjerovali u mene i ohrabivali me.

11. Literatura

1. Essien E-O, Rali P, Mathai SC. Pulmonary Embolism. *Med Clin North Am.* svibanj 2019.;103(3):549–64.
2. Pulmonary Embolism (PE): Practice Essentials, Background, Anatomy. 03. travanj 2021. [citirano 25. travanj 2021.]; Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/300901-overview>
3. Degoricija, V. Tromboembolija pluća. U: Pavičić A, Šimat B, urednici. *Interna medicina*. 4. izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. str. 620–7.
4. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, i ostali. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 21. siječanj 2020.;41(4):543–603.
5. Huisman MV, Barco S, Cannegieter SC, Le Gal G, Konstantinides SV, Reitsma PH, Rodger M, Vonk Noordegraaf A, Klok FA. Pulmonary embolism. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 May 17;4:18028. doi: 10.1038/nrdp.2018.28.
6. Martinez Licha CR, McCurdy CM, Maldonado SM, Lee LS. Current Management of Acute Pulmonary Embolism. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2020 Apr 20;26(2):65-71. doi: 10.5761/atcs.ra.19-00158.
7. Fernandes CJ, Luppino Assad AP, Alves-Jr JL, Jardim C, de Souza R. Pulmonary Embolism and Gas Exchange. *Respiration.* 2019;98(3):253-262. doi: 10.1159/000501342.
8. Kruger PC, Eikelboom JW, Douketis JD, Hankey GJ. Pulmonary embolism: update on diagnosis and management. *Med J Aust.* 2019 Jul;211(2):82-87. doi: 10.5694/mja2.50233.
9. Ishaaya E, Tapson VF. Advances in the diagnosis of acute pulmonary embolism. *F1000Res.* 2020 Jan 24;9:F1000 Faculty Rev-44. doi: 10.12688/f1000research.21347.1.
10. Degoricija, V. Bol u prsima. U: Degoricija V, ur. *Hitna medicina*, Zagreb: Libar, 2013 str.164-170.
11. Bulj N. Prognostička vrijednost ehokardiografije i plazmatskih razina srčanih biljega u bolesnika s akutnom plućnom embolijom. [disertacija] Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2013.
12. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, LEEPER KV Jr, Popovich J Jr, Quinn DA, Sos TA, Sostman HD, Tapson VF, Wakefield TW, Weg JG, Woodard PK; PIOPED II Investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2006 Jun 1;354(22):2317-27. doi: 10.1056/NEJMoa052367.
13. Lichtenstein DA, Mezière GA. Relevance of Lung Ultrasound in the Diagnosis of Acute Respiratory Failure*: The BLUE Protocol. *Chest.* srpanj 2008.;134(1):117–25.
14. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res.* 2016 Apr 29;118(9):1340-7. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306841.
15. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-

- based study. *Arch Intern Med.* 1998 Mar 23;158(6):585-93. doi: 10.1001/archinte.158.6.585.
16. Kralj V, Sekulić K, Šekerija M. Kardiovaskularne bolesti u Republici Hrvatskoj. Kralj V, ur. [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2013 [citirano 19. svibanj 2021.]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/02/KVBbilden_2011-10-5-2013-3.pdf
 17. Giordano NJ, Jansson PS, Young MN, Hagan KA, Kabrhel C. Epidemiology, Pathophysiology, Stratification, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2017 Sep;20(3):135-140. doi: 10.1053/j.tvir.2017.07.002.
 18. Tapson VF, Weinberg AS. Overview of Management of Intermediate- and High-Risk Pulmonary Embolism. *Crit Care Clin.* 2020 Jul;36(3):449-463. doi: 10.1016/j.ccc.2020.02.003.
 19. Lachant D, Bach C, Wilson B, Chengazi V, Goldman B, Lachant N, Pietropaoli A, Cameron S, James White R. Clinical and imaging outcomes after intermediate- or high-risk pulmonary embolus. *Pulm Circ.* 2020 Sep 21;10(3):2045894020952019. doi: 10.1177/2045894020952019.
 20. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, Otero R, Monreal M, Muriel A, Yusen RD; RIETE Investigators. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2010 Aug 9;170(15):1383-9. doi: 10.1001/archinternmed.2010.199.
 21. Goldhaber SZ, Visani L. The International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest.* 1995 Aug;108(2):302-4. doi: 10.1378/chest.108.2.302.
 22. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet.* 1999 Apr 24;353(9162):1386-9. doi: 10.1016/s0140-6736(98)07534-5.
 23. Gupta R, Ammari Z, Dasa O, Ruzieh M, Burlen JJ, Shunnar KM, Nguyen HT, Xie Y, Brewster P, Chen T, Aronow HD, Cooper CJ. Long-term mortality after massive, submassive, and low-risk pulmonary embolism. *Vasc Med.* 2020 Apr;25(2):141-149. doi: 10.1177/1358863X19886374.
 24. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, Cattelan AM, Polistena P, Bernardi E, Prins MH. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 1996 Jul 1;125(1):1-7. doi: 10.7326/0003-4819-125-1-199607010-00001.
 25. Sharma M, Degoricija V, Legac A, Gradiser M, Vucicević Z. The epidemiology and diagnostic approach to acute pulmonary embolism in the university hospital. *Coll Antropol.* 2009 Mar;33(1):57-63.
 26. Lehnert P, Lange T, Møller CH, Olsen PS, Carlsen J. Acute Pulmonary Embolism in a National Danish Cohort: Increasing Incidence and Decreasing Mortality. *Thromb Haemost.* 2018 Mar;118(3):539-546. doi: 10.1160/TH17-08-0531.
 27. Bahloul M, Regaieg K, Dlela M, Turki O, Nouri H, Bradaii S, Ben Hamida C, Bouaziz NK, Chabchoub I, Haddar S, Chelly H, Bouaziz M. Pulmonary embolism in intensive care units: More frequent or more Known? Prospective study of 75 cases. *Clin Respir J.* 2019 Aug;13(8):513-520. doi: 10.1111/crj.13053.

28. Al Otair H, Chaudhry M, Shaikh S, Bahammam A. Outcome of patients with pulmonary embolism admitted to the intensive care unit. *Ann Thorac Med*. 2009 Jan;4(1):13-6. doi: 10.4103/1817-1737.44779.
29. Belicová M, Ochodnický M, Sadloňová J, Prídavková D, Mokáň M. Pulmonary embolism: retrospective view at known disease. *Vnitr Lek*. 2019.;65(7–8):475–82.
30. Wändell P, Forslund T, Danin Mankowitz H, Ugarph-Morawski A, Eliasson S, Braunschwig F, Holmström M. Venous thromboembolism 2011-2018 in Stockholm: a demographic study. *J Thromb Thrombolysis*. 2019 Nov;48(4):668-673. doi: 10.1007/s11239-019-01966-y.
31. Godinjak A, Iglica A, Rama A, Tančica I, Jusufović S, Ajanović A, Kukuljac A. Predictive value of SAPS II and APACHE II scoring systems for patient outcome in a medical intensive care unit. *Acta Med Acad*. 2016 Nov;45(2):97-103. doi: 10.5644/ama2006-124.165.
32. Donadini MP, Dentali F, Castellaneta M, Gnerre P, La Regina M, Masotti L, Pieralli F, Pomero F, Re R, Guasti L, Ageno W, Squizzato A; LORPELHS study group. Pulmonary embolism prognostic factors and length of hospital stay: A cohort study. *Thromb Res*. 2017 Aug;156:155-159. doi: 10.1016/j.thromres.2017.06.009.

12. Životopis

Lucija Kanižaj rođena je 1996. godine u Bjelovaru. Pohađala je prva tri razreda osnovne škole u Staroj Ploščici, a nastavak osnovnoškolskog obrazovanja bio je u Garešnici gdje je završila i gimnaziju u Srednjoj školi „August Šenoa“. Medicinski fakultet na Sveučilištu u Zagrebu upisala je 2015. godine. Član je vijeća Studentske sekcije za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu od 2020. godine i u sklopu iste sudjelovala je u organizaciji i provođenju projekata. U slobodno vrijeme bavi se čitanjem i umjetničkim radom. Njeni medicinski interesi usmjereni su prema anesteziologiji i transfuziologiji.