

Primjena ultrazvuka u dijagnostici plućne embolije

Križanac, Stefan

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:105:970680>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-03**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Stefan Križanac

**Primjena ultrazvuka u dijagnostici plućne
embolije**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za intenzivnu medicinu Klinike za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Radovana Radonića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

POPIS KRATICA

CD	obojeni dopler (<i>eng. color doppler</i>)
DLP	eng. dose- length product
DV	desni ventrikul
DVT	duboka venska tromboza
ELISA	eng. enzyme-linked immunosorbent assay
INR	međunarodni normalizirani omjer (<i>eng. international normalized ratio</i>)
KBC	klinički bolnički centar
LV	lijevi ventrikul
mGy _{cm}	miligrejcentimetar
MSCT	višeslojna kompjutorizirana tomografija (<i>eng. multislice computed tomography</i>)
mSv	milisivert
NPV	negativna prediktivna vrijednost
OHBP	objedinjeni hitni bolnički prijam
PE	plućna embolija
PPV	pozitivna prediktivna vrijednost
RTG	rendgenografija
UZV	ultrazvuk
VTE	venska tromboembolija
DTP	dijagnostičko- terapijski postupak

SADRŽAJ

1. Sažetak	
2. Summary	
3. Uvod.....	1
3.1. Venska tromboembolija- definicija	1
3.2. Epidemiologija i čimbenici rizika.....	1
3.3. Patofiziologija.....	3
3.4. Klasifikacija plućne embolije i duboke venske tromboze	4
3.5. Klinička slika	5
3.6. Dijagnoza.....	5
3.7. MSCT	7
3.8. Ventilacijsko- perfuzijska scintigrafija.....	7
3.9. Ultrazvuk pluća.....	7
3.10. Liječenje.....	8
4. Ciljevi rada	10
5. Ispitanici i metode	11
5.1. Ispitanici	11
5.2. Metode	11
5.3. Statistička analiza	11
6. Rezultati	12
7. Rasprava	16
8. Zaključci.....	19
9. Zahvale	20
10. Literatura	21
11. Životopis.....	24

1. SAŽETAK

Primjena ultrazvuka u dijagnostici plućne embolije

Stefan Križanac

Venska tromboembolija hitno je stanje koje, ako se rano ne prepozna, rezultira visokim mortalitetom. Plućna embolija treći je najčešći uzrok smrti povezan s kardiovaskularnim bolestima. 90% embolusa potječe od tromba iz dubokog venskog sustava nogu. Zlatni standard za dijagnostiku plućne embolije trenutno je MSCT angiografija. Glavni nedostaci ove metode su zračenje i nefrotoksičnost kontrasta. Zlatni standard za slikovnu dijagnostiku DVT-a je CD UZV dubokih vena nogu. VTE kod hemodinamski stabilnih bolesnika liječimo antikoagulantnim lijekovima.

Cilj istraživanja bio je pokazati u kojem je postotku bolesnika s MSCT angiografijom verificiranom PE moguće CD UZV-om dokazati prisutnost DVT-a.

Ovo retrospektivno presječno istraživanje obuhvatilo je 114 bolesnika hospitaliziranih u Zavodu za intenzivnu medicinu Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, kod kojih je MSCT angiografijom verificirana masivna ili submasivna PE. Svim bolesnicima je, uz MSCT angiografiju, učinjen i UZV pluća, te CD UZV dubokih vena nogu. Svim bolesnicima, koristeći podatke iz otpusnih pisama, izračunali smo Wells score za PE i za DVT. Potom je učinjena deskriptivna statistika. Rezultati našeg istraživanja pokazali su da 66 od 114 bolesnika (57,9%) ima CD UZV-om dokaziv DVT. Obzirom da se za liječenje i DVT-a i PE koriste jednaki lijekovi u jednakim dozama, nameće se pitanje potrebitosti MSCT angiografije.

Ključne riječi: plućna embolija, ultrazvuk pluća, color doppler ultrazvuk dubokih vena nogu, Wells score

2. SUMMARY

Ultrasound in the diagnosis of pulmonary embolism

Stefan Križanac

Venous thromboembolism is an emergency condition that, if not recognized early, results in high mortality. Pulmonary embolism is the third most common cause of death associated with cardiovascular disease. 90% of emboli originate from a thrombus from the deep venous system of the legs. The gold standard for the diagnosis of pulmonary embolism is the MSCT angiography. The main disadvantages of this method are radiation and contrast nephrotoxicity. The gold standard for DVT imaging is CD ultrasound of the deep veins of the legs. VTE in hemodynamically stable patients is treated with anticoagulant drugs.

The aim of the study was to show in what percentage of patients with MSCT angiography- verified PE is possible to prove the presence of DVT by CD ultrasound. This retrospective cross-sectional study included 114 patients hospitalized in the Department of Intensive Care Medicine of the Clinical Hospital Center Zagreb and the Medical Faculty of the University of Zagreb, in whom the massive or submassive PE was verified by MSCT angiography. In addition to MSCT angiography, all patients underwent lung ultrasound and CD ultrasound of the deep veins of the legs. For all patients, using data from discharge letters, we calculated the Wells score for PE and DVT. We performed the descriptive statistical analysis.

The results of our study showed that 66 of 114 patients (57.9%) had CD ultrasound-detectable DVT. Since the same drugs in equal doses are administered to treat both DVT and PE, the question of the need for MSCT angiography in those patients arises.

Keywords: pulmonary embolism, lung ultrasound, color doppler ultrasound of deep leg veins, Wells score

3. UVOD

3.1. Venska tromboembolija- definicija

Venska tromboembolija označava duboku vensku trombozu i plućnu emboliju.

3.2. Epidemiologija i čimbenici rizika

Procijenjena incidencija VTE u općoj populaciji, prema statističkim podacima iz SAD-a iznosi 100/100000 stanovnika, a plućne embolije 90/100000 stanovnika s oko 250000 slučajeva godišnje (1)(2)(3). Međutim, neki navode da studije nakon 2008., koje počinju koristiti CT angiografiju kao zlatni standard za dijagnostiku PE, nedvojbeno pokazuju da je stvarna incidencija znatno veća. Procjene koje slijede, navode incidenciju između 650000 i 900000 bolesnika godišnje u SAD-u (4). Nadalje, incidencija venskih tromboembolijskih događaja u populaciji bolesnika mlađih od 55 godina znatno je veća u osoba ženskog spola (7) U populaciji bolesnika starijoj od 65 godina stopa smrtnosti, kao i incidencija VTE, veća je u osoba muškog spola (5). Međutim, incidencija venskih tromboembolijskih događaja eksponencijalno raste s dobi, neovisno o spolu (4). U Republici Hrvatskoj je tijekom 2011. godine hospitalizirano 1818 bolesnika s dijagnozom plućne embolije (42,4/100000) te je kod 195 bolesnika plućna embolija navedena kao uzrok smrti (4,6/100000) (6).

VTE je multifaktorska bolest na čiji razvitak utječu i geni i okoliš. S obzirom da preko 90% PE dolazi iz tromboziranih velikih vena potkoljenice, možemo reći da se čimbenici rizika koji dovode do nastanka DVT-a, također smatraju čimbenicima rizika za razvoj PE. Čimbenike rizike okvirno možemo podijeliti na nasljedne i stečene. Nasljedne trombofilije očituju se u mlađoj dobi kod više članova obitelji i karakterizirane su ponavljajućim venskim tromboembolijama. Najčešće nasljedne trombofilije su nedostatak proteina C, proteina S, antitrombina, manjak faktora V Leiden i protrombina. Stečene čimbenike rizika najbolje opisuje populacijska studija iz Worcestera, SAD, koja ističe šest čimbenika rizika za razvoj venske tromboembolije: imobilizacija duža od 48 sati tijekom 30 dana koji su prethodili razvoju VTE (45%), hospitalizacija u tromjesečnom periodu prije razvoja VTE (39%), kirurški zahvat u tromjesečnom periodu prije razvoja VTE (34%), maligna bolest (34%), infekcija (34%),

aktualna hospitalizacija (26%). No, 11% od 587 bolesnika nisu imali niti jedan od navedenih čimbenika rizika (7)(6).

Značajno je i da će 60- 80% bolesnika s DVT-om doživjeti PE, ali će kod više od polovice njih proći asimptomatski (8)(9). Ortopedske i neurokirurške operacije kralježnice, kuka, zdjelice te amputacije donjih ekstremiteta povezane su s najvećim rizikom od tromboembolijskih događaja (10)(11).

Dugo poznat čimbenik rizika za razvoj PE su trudnoća i postpartalni period. Relativni rizik za PE i DVT u žena tijekom trudnoće i u postpartalnom periodu iznosi 4,29, a apsolutni rizik 199,7/100000 (3). U postpartalnom periodu godišnja incidencija venskih tromboembolijskih događaja bila je pet puta veća u usporedbi s periodom trudnoće (4).

Maligne bolesti važan su čimbenik rizika za razvoj tromboembolijskih događaja zbog pojačane proizvodnje tkivnog faktora i tumorskog prokoagulanta te zbog česte upotrebe centralnih venskih katetera. Kod ove skupine bolesnika nalazimo visoku prevalenciju VTE, do čak 12% (12).

Važno je napomenuti i terapiju kortikosteroidima kao jedan od bitnih čimbenika rizika za razvoj tromboembolijskih događaja. Veliko populacijsko slučaj - kontrola istraživanje koja je uključilo 38765 VTE slučajeva kroz 6 godina i 387650 kontrola, jasno pokazuje utjecaj terapije kortikosteroidima na razvoj VTE, poglavito PE, s omjerom šansi 4,7 tijekom prvih 30 dana terapije (13)(14). Eksperimentalne studije objašnjavaju ovaj fenomen povećanom koagulabilnošću uslijed povećane produkcije faktora zgrušavanja (15)(16). Brodman i drugi napravili su eksperimentalno istraživanje na 24 zdrava mladića kojima su tijekom 5 dana davali ili 3 g deksametazona ili placebo. Rezultati su pokazali povećanje razine faktora zgrušavanja i fibrinogena u krvi mladića koji su bili na terapiji deksametazonom (17). Važno je spomenuti također da kortikosteriodi blokiraju agregaciju trombocita i prokoagulantno djelovanje leukocita povezano s tkivnim faktorom, što objašnjava i smanjenje omjera šansi za razvoj VTE tijekom vremena kod takvih bolesnika (15).

3.3. Patofiziologija

Prije više od 150 godina, tridesetpetogodišnjak, Rudolf Virchow opisuje klasični trijas venske staze, hiperkoagulabilnosti i ozljede endotela s posljedičnom aktivacijom trombocita koji počinju otpuštati proupalne medijatore koji se vežu na neutrofile i iniciraju ispuštanje njihovog sadržaja s ciljem formiranja vanstanične mreže, poznate kao i neutrofilna vanstanična zamka. Unutar mreže nalaze se histoni koji uzrokuju agregaciju trombocita i dovode do o trombocitima ovisnog nastanka trombina (18) (19). Velike vene natkoljenice, kao i cijeli duboki venski sustav donjih ekstremiteta, izvor su većine plućnih embolusa. Venski zalisci i bifurkacije, kao mjesta najveće venske staze, najčešća su mjesta nastanka tromba (20). Nakon što se ili cijeli ili jedan dio takvog tromba otkine, putuje kroz donju šuplju venu u desni atrij, iz desnog atrija u desni ventrikul, potom u plućnu cirkulaciju gdje se zaglavi i dovodi do akutne plućne embolije. Veći trombi, ili više njih, mogu dovesti do prekida cirkulacije ukoliko se zaglave na bifurkaciji plućne arterije ili u lobarnim granama. Manji trombi dospjet će distalnije, najčešće neće uzrokovati hemodinamske poremećaje, ali mogu dovesti do boli u prsima uslijed upalne iritacije priležeće pleure (4).

Hemodinamske poremećaje uzrokovat će okluzija više od 30% arterijskog stabla. Takvi veliki embolusi mogu dovesti do velikog povećanja vaskularnog otpora koji desni ventrikul ponekad ne može nadvladati. Dekompenzacija desnog ventrikula uz elektromehaničku disocijaciju uzrok je iznenadne srčane smrti kod ovakvih bolesnika. Bolesnici se mogu prezentirati i sinkopom te hipotenzijom i šokom uslijed dekompenzacije desnog ventrikula (21)(22).

Recidivi embolije ili iscrpljenje kompenzacijskih mehanizama desnog ventrikula dovest će do nove hemodinamske nestabilnosti koja se javlja nakon 24-48 sati. Najvjerojatniji mehanizam koji dovodi do toga je akutno tlačno opterećenje koje dovodi do ishemije desnog ventrikula (23)(4).

Klasična klinička slika uvijek uključuje parcijalnu respiratornu insuficijenciju koja nastaje zbog hemodinamskih poremećaja. Nekoliko je čimbenika koji pogoduju nastanku hipoksije: opstrukcija embolusom uz vazokonstrikciju uslijed visoke koncentracije serotonina i drugih vazokonstriktornih agensa može dovesti do ventilacijsko-perfuzijskog nesrazmjera i na mjestima udaljenim od embolusa što objašnjava diskordanciju između male PE i velikog alveolarno-arterijskog O₂ gradijenta; opstrukcija arterijskog stabla s povećanjem mrtvog prostora uz alveolarnu

hipoventilaciju zbog refleksne stimulacije receptora za iritanse dovodi do poremećaja izmjene plinova; povećanje otpora u zračnim putevima zbog konstrikcije malih dišnih puteva (19).

3.4. Klasifikacija plućne embolije i duboke venske tromboze

Plućnu emboliju, ovisno o postotku zahvaćenosti plućne vaskulature, možemo podijeliti u tri skupine: masivnu, submasivnu i plućnu emboliju niskog rizika. Masivna plućna embolija je ona u kojoj je opstruirano barem pola plućne vaskulature i ona čini 5- 10% ukupnog broja slučajeva. Dispneja, cijanoza, izrazita hipotenzija i sinkopa su glavne kliničke oznake masivne plućne embolije. Submasivnu emboliju nalazimo u 20-25% slučajeva. Karakterizirana je normalnim sistoličkim tlakom uz smanjenu funkciju desnog ventrikula. Plućnu emboliju niskog rizika nalazimo kod 65-75% slučajeva. Takvi bolesnici imaju izvrsnu prognozu.

Duboka venska tromboza deset puta češće zahvaća donje ekstremitete od gornjih. DVT gornjih ekstremiteta najčešće nastaje uslijed implantacije stranih tijela kao što su pacemaker, implantabilni srčani defibrilator ili centralni venski kateter. Ishodište DVT-a donjih ekstremiteta najčešće je u venama potkoljenice, otkud tromb dalje propagira prema poplitealnoj, femoralnoj i ilijačnim venama. Tromboza superficijalnih vena nosi određeni rizik zbog mogućnosti propagacije u duboki venski sustav. Najčešće se očituje palpabilnom „vrpcom“, eritemom, bolnošću i nelagodnom (19).

3.5. Klinička slika

Veliki imitator naziv je za veliki broj medicinskih stanja, u koja ubrajamo i plućnu emboliju, koja se očituju nespecifičnim simptomima zbog čega ih je lako zamijeniti s drugim sličnim bolestima. Preko 30% bolesnika s PE neće uopće imati simptome (24). Najčešći simptomi su dispneja, bol u prsima, presinkopa ili sinkopa i hemoptiza (25). Hemodinamska nestabilnost javit će se kod masivne embolije kad su kompenzatorne mogućnosti desnog ventrikula nedovoljne, ali je i minutni volumen lijeve klijetke smanjen zbog izbočenja intraventrikularnog septuma koji otežava punjenje LV-a (22)(21).

Intenzitet dispneje ovisi o postotku zahvaćene plućne vaskulature. Masivnu i submasivnu emboliju karakterizirat će akutna dispneja, dok će kod PE niskog rizika dispneja biti blaga i prolazna. Pogoršanje dispneje kod bolesnika s već postojećom plućnom bolešću ili zatajenjem srca može biti jedini znak novonastale plućne embolije (25).

Bol u prsima javlja se kod iritacije pleure uslijed plućnog infarkta zbog distalnih embolusa. Kod značajne dilatacije desnog ventrikula, bol može imati karakter anginozne boli, a pretpostavlja se da je ishemija miokarda desnog ventrikula uslijed nedovoljnog protoka krvi kroz koronarne žile, uzrok ovakve boli (4)(25).

Prema nedavno objavljenoj studiji, 17% bolesnika sa sinkopom imaju PE, čak bolesnici kod kojih je sinkopa mogla biti objašnjena drugom dijagnozom (26).

Uzimanje anamnestičkih podataka o čimbenicima rizika za VTE značajno olakšava donošenje daljnjih kliničkih odluka. Preko 60% bolesnika imat će neke od ranije opisanih čimbenika rizika (27).

3.6. Dijagnoza

Postavljanje sumnje na plućnu emboliju najznačajniji je korak u dijagnostici plućne embolije jer olakšava odabir i tumačenje dijagnostičkih testova. U 90% slučajeva anamnestički podaci o iznenadno nastaloj dispneji, boli u prsima ili gubitku svijesti u kliničaru će pobuditi sumnju na plućnu emboliju (4). Mala osjetljivost i specifičnost glavni su nedostaci uobičajeno dostupnih testova u ambulantama hitne medicine.

Preko 60% bolesnika imat će abnormalnu saturaciju i hipokapniju (28). Hipoksija, hipokapnija i respiratorna alkalozna je trijas koji bi nas trebao uputiti na plućnu emboliju.

Anomalije na EKG-u ovise o težini bolesti. Blaži oblici bolesti očitovat će se samo kao sinus tahikardija dok kod težih oblika možemo naći klasični S1Q3T3 trijas, inverziju T valova u prva četiri prekordijalna odvoda te potpuni ili nepotpuni blok desne grane. U nekim slučajevima moguće je vidjeti i iznenada nastalu fibrilaciju atrijska koja se pripisuje PE (25).

RTG srca i pluća ne pomaže nam u dijagnostici PE, ali pomaže u isključivanju drugih uzroka dispneje (29).

Postavljanje kliničke sumnje uvelike nam olakšavaju predikcijski modeli od kojih su najčešće korišteni Wellsovi kriteriji i revidirani Ženevski kriteriji. Wellsovi kriteriji predstavljaju zbroj bodova na temelju anamnestički poznatih čimbenika rizika (stariji od 65, maligna bolest, imobilizacija duža od 3 dana ili operativni zahvat u zadnjih mjesec dana, ranija DVT), simptoma (hemoptiza, unilateralna bol donjih ekstremiteta) i kliničkih znakova (tahikardija, bolnost donjih ekstremiteta na palpaciju). Na temelju ovih podataka, model bolesnike sistematizira u tri skupine: niskog, srednjeg i visokog rizika. Ženevski kriteriji koriste slične podatke kako bi bolesnike sistematizirali u dvije skupine: one kod kojih postoji vjerojatnost za dijagnozu PE i one kod kojih ne postoji (19)(4).

Bolesnici koji su svrstani u skupine s određenom vjerojatnošću postojanja dijagnoze PE trebali bi biti detaljnije obrađeni. Laboratorijski, ELISA metodom, uslijed istovremene aktivnosti koagulacijskog i fibrinolitičkog sustava, u plazmi je moguće detektirati D- dimere, razgradne produkte fibrina. Dakle, specifičnost D-dimera za fibrin je visoka. Međutim, specifičnost fibrina za VTE je niska s obzirom da do visokih vrijednosti d-dimera mogu dovesti mnoga druga stanja poput malignoma, infekcija, upala. Iz svega ovog može se zaključiti da je pozitivna prediktivna vrijednost D-dimera za dijagnostiku PE niska. Vrijednosti D-dimera u plazmi manje od 500 ng/mL govore o maloj vjerojatnosti postojanja tromba u krvožilnom sustavu i prema tome je negativna prediktivna vrijednost D-dimera za dijagnostiku PE visoka. Navedeno omogućuje formiranje algoritma prema kojem negativan nalaz D-dimera isključuje dijagnozu plućne embolije, dok pozitivan nalaz zahtjeva daljnju, najčešće slikovnu, dijagnostičku obradu (19)(25)(4).

3.7. MSCT

Multidetektorska kompjuterizirana tomografija trenutno je zlatni standard za dijagnostiku plućne embolije. Primjenom ove tehnologije moguće je direktno vizualizirati tromb u ograncima plućne arterije. Osjetljivost ove metode prema velikim studijama je 83%, a specifičnost 96% (30)(31). Dodatno, MSCT omogućuje i isključivanje drugih dijagnoza koje diferencijalno dijagnostički dolaze u obzir te eventualno otkrivanje drugih patoloških procesa detektiranih kao nus-nalaz, a mogu značajno utjecati na zdravlje bolesnika. Dva su nedostatka ove metode koje je važno spomenuti: izloženost x-zrakama i i toksičnost kontrasta. Ako CT angiografiju pluća usporedimo s jednim izlaganjem zračenju zbog dobivanja RTG slike u jednoj projekciji, onda možemo reći da je dobivanje CT slike ekvivalentno slikanju bolesnika običnim rtg uređajem 800- 1400 puta. Pored toga, doza zračenja CT-a je 100-400 puta veća (32). Komplikacije koje nastaju zbog primjene kontrasta u ovom radu neće biti detaljnije obrađene u ovom radu.

3.8. Ventilacijsko- perfuzijska scintigrafija

Ventilacijsko-perfuzijska scintigrafija je, prije pojave MSCT uređaja, bila široko korištena metoda za dijagnostiku PE. Ukupna doza zračenja prema nekim studijama je dva puta manja nego kod MSCT angiografije pluća (33). Danas se ventilacijsko-perfuzijska scintigrafija najčešće koristi kod dijagnostike PE kod trudnica (25).

3.9. Ultrazvuk pluća

Ultrazvuk je široko dostupan uređaj, međutim, ultrazvuk pluća metoda je koja nije široko korištena. S obzirom da su pluća ispunjena zrakom, nije ih moguće pregledati na način na koji pregledavamo ostale solidne organe. Dok artefakte kod ostalih organa vidimo kao neželjene pojave, kod ultrazvuka pluća upravo artefakti nam omogućuju slikovnu analizu. Ultrazvuk nam omogućuje i isključivanje drugih dijagnoza koje diferencijalno dijagnostički dolaze u obzir. Koristeći ultrazvuk prema BLUE protokolu, kojeg je razvio prof. Danijel Lichtenstein, moguće je utvrditi uzrok akutnog respiratornog zatajenja.

U iznimnim slučajevima ultrazvukom je moguće vidjeti tromb ako je dovoljno velik. Međutim, najčešći nalaz kod plućne embolije su pluća urednog izgleda (lung sliding i A linije), čime isključujemo mnoge druge uzroke dispneje, uz dilataciju desnog ventrikula. Uredan ultrazvučni nalaz pluća, prema BLUE protokolu, zahtjeva ultrazvuk dubokih vena nogu. Nedostatak kompresibilnosti ili smanjen protok kroz vene nogu potvrđen CD UZV-om, uz kliničku sliku tipičnu plućne embolije i uredan ultrazvuk pluća, ima pozitivnu prediktivnu vrijednost 94% (34).

3.10. Liječenje

Liječenje PE i DVT-a, kao sastavnica VTE sindroma, je jednako i uključuje primjenu antikoagulantne terapije. Liječenje možemo podijeliti u tri faze: akutnu fazu tijekom prvih 5- 10 dana, fazu održavanja tijekom sljedećih 3-6 mjeseci te mogući produžetak terapije nakon ovog perioda.

U prvoj fazi liječenja u obzir dolazi niskomolekularni heparin, intravenska primjena nefrakcioniranog heparina i direktni inhibitori faktora Xa rivaroksaban i apiksaban. Prednosti niskomolekularnog heparina pred nefrakcioniranim su jednostavnost primjene, sigurnost i efikasnost. Dok je za nefrakcionirani heparin potrebno mjeriti tromboplastinsko vrijeme i na temelju rezultata prilagođavati dozu, za niskomolekularni heparin koristimo fiksnu dozu određenu prema težini bolesnika. Međutim, kratki poluživot, jednostavnost monitoriranja učinka i mogućnost brzog zaustavljanja antikoagulantnog učinka protamin sulfatom, čine nefrakcionirani heparin iznimno pogodnim za korištenje u fazi trombolize. Klirens kreatinina je još jedan ograničavajući faktor za primjenu niskomolekularnog heparina pa u slučajevima u kojim bolesnici imaju smanjenu funkciju bubrega s klirenskom kreatinina manjim od 30mL/min, trebali bismo posegnuti za nefrakcioniranim heparinom čija koncentracija u krvi ne ovisi značajno o bubrezima. Nakon barem 5 dana preklapanja s antagonistima vitamina K i nakon što uzastopnim mjerenjima potvrdimo da je INR iznad 2.0, moguće je prekinuti terapiju heparinom. S obzirom da antagonisti vitamina K imaju uzak terapijski indeks, posebnu pažnju potrebno je posvetiti učestalnim mjerenjima protrombinskog vremena, odnosno INR-a, jer su poznate mnogobrojne interakcije antagonista vitamina K s drugim lijekovima, hranom i pićem.

Zadnjih desetak godina sve više se upotrebljavaju novi oralni antikoagulansi, kao što su inhibitori trombina dabigatran eteksilat i inhibitori faktora Xa rivaroksaban,

apiksaban i edoksaban. Ovi lijekovi uspjeli su popraviti skoro sve nedostatke antagonista vitamina K: minimalne interakcije s lijekovima i hranom (osim lijekova koji inhibiraju P- glikoprotein i onih koji inhibiraju ili induciraju citokrom p450 3A4, kao što su inhibitori proteaza, antimikotici i antiepileptici); primjena u fiksnoj dozi bez potrebe za laboratorijskim provjerama koagulantne sposobnosti; brzi početak djelovanja i maksimalno djelovanje nakon 2-4 sata s poluživotom od 12 sati; rivaroksaban i apiksaban čak ne zahtijevaju prethodnu primjenu heparina, doduše uz veće doze tijekom prva četiri tjedna. Međutim, odabir lijeka ne ovisi isključivo o farmakodinamici i farmakokinetici, nego i o stanju u kojem se bolesnik nalazi, o znanju i iskustvu liječnika pa i o bolesnikovu informiranom pristanku (35)(19)(25).

4. CILJEVI RADA

Cilj ovog rada bio je utvrditi u kojem smo postotku bolesnika CT angiografiju pluća mogli zamijeniti kombinacijom UZV pluća i CD UZV dubokih vena nogu.

5. ISPITANICI I METODE

5.1. Ispitanici

U našu retrospektivnu analizu uključili smo 114 bolesnika u vremenskom razdoblju od 29.03.2014 do 19.03.2019, kojima je CT angiografijom pluća verificirana masivna ili submasivna plućna embolija te su hospitalizirani u Zavodu za intenzivnu medicinu Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Bolesnici liječeni fibrinolitičkom terapijom su isključeni iz istraživanja.

5.2. Metode

Svih 119 bolesnika pregledani su na OHBP-u KBC-a Zagreb gdje je liječnik na temelju anamneze i kliničkih podataka postavio kliničku sumnju na PE te zatražio MSCT angiografiju.

Ultrazvuk pluća i CD obje noge napravljen je unutar 72 sata od primitka na Zavod za intenzivnu medicinu. Duboki venski sustav donjih ekstremiteta pregledan je od zajedničke femoralne do poplitealnih vena koristeći Color Doppler i kompresijske manevre. Pregled ekstremiteta napravio je radiolog ili intenzivist. Ultrazvuk pluća napravljen je prema protokolu kojeg je postavio dr. Lichtenstein, a napravili su ga intenzivisti po primitku na odjel.

Za procjenu kliničke vjerojatnosti odlučili smo koristiti Wells kriterije (36). Podatke potrebne za izračun za svakog bolesnika pronašli smo u otpusnim pismima u arhivi KBC- a Zagreb.

5.3. Statistička analiza

Za izradu deskriptivne statistike koristili smo Python u kombinaciji s dodatnim paketima za statističku obradu podataka.

6. REZULTATI

Od 114 bolesnika koje smo uključili u istraživanje, bilo je 58 žena (50,88%) i 56 muškaraca (48,12%) (Slika 2.), s prosječnom starošću od 63 godine (od minimalno 22 do maksimalno 92 godine) (Slika 1.). Samo dvije bolesnice u petogodišnjem periodu su umrle, jedna od njih liječena je fibrinolitikom pa nije uključena u ovo istraživanje.

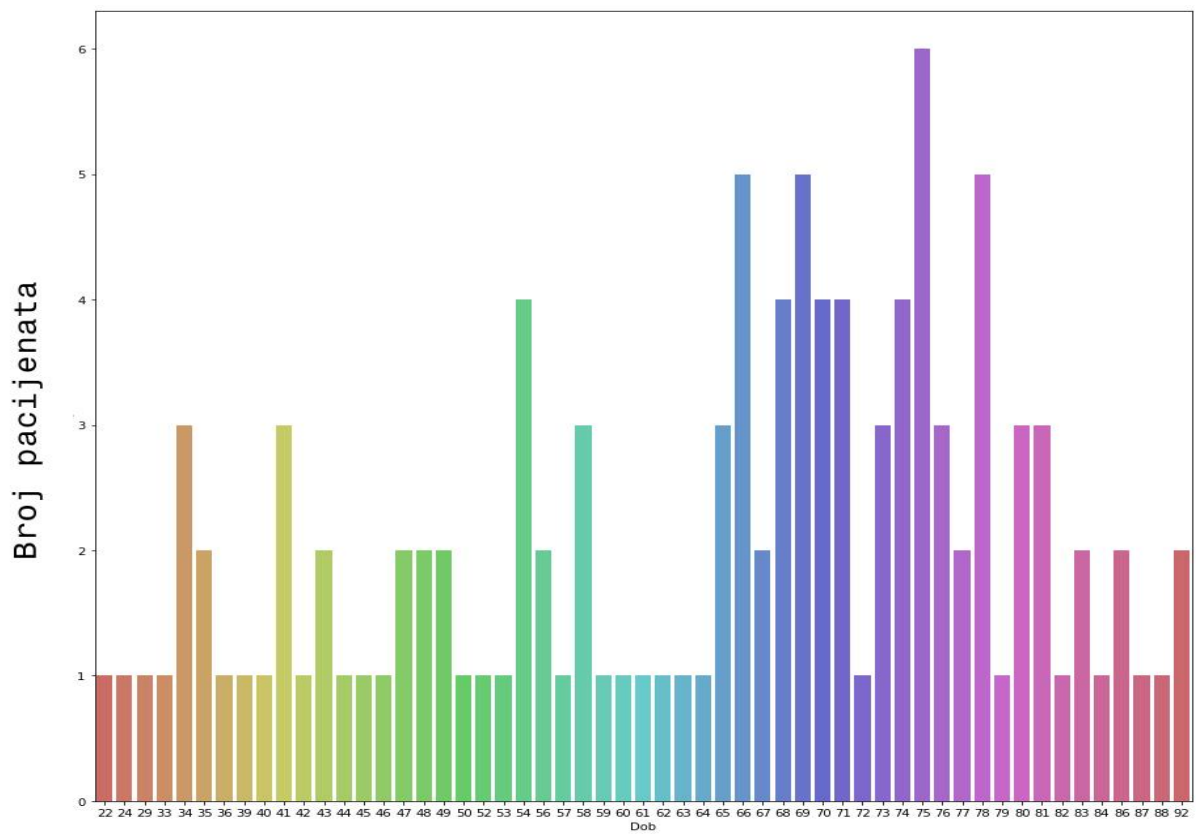
104 od 114 bolesnika (91, 23%) svrstani su, prema Wells modelu za plućnu emboliju, u skupinu s visokom vjerojatnošću, dok je 10 bolesnika (8,77%) svrstano u skupinu s niskom vjerojatnošću (Slika 3.).

Prema Wells modelu za DVT, 81 od 114 bolesnika svrstani su u skupinu s visokom vjerojatnošću (71,05%), a 33 bolesnika (28,95%) su u skupini s niskom vjerojatnošću (Slika 4.).

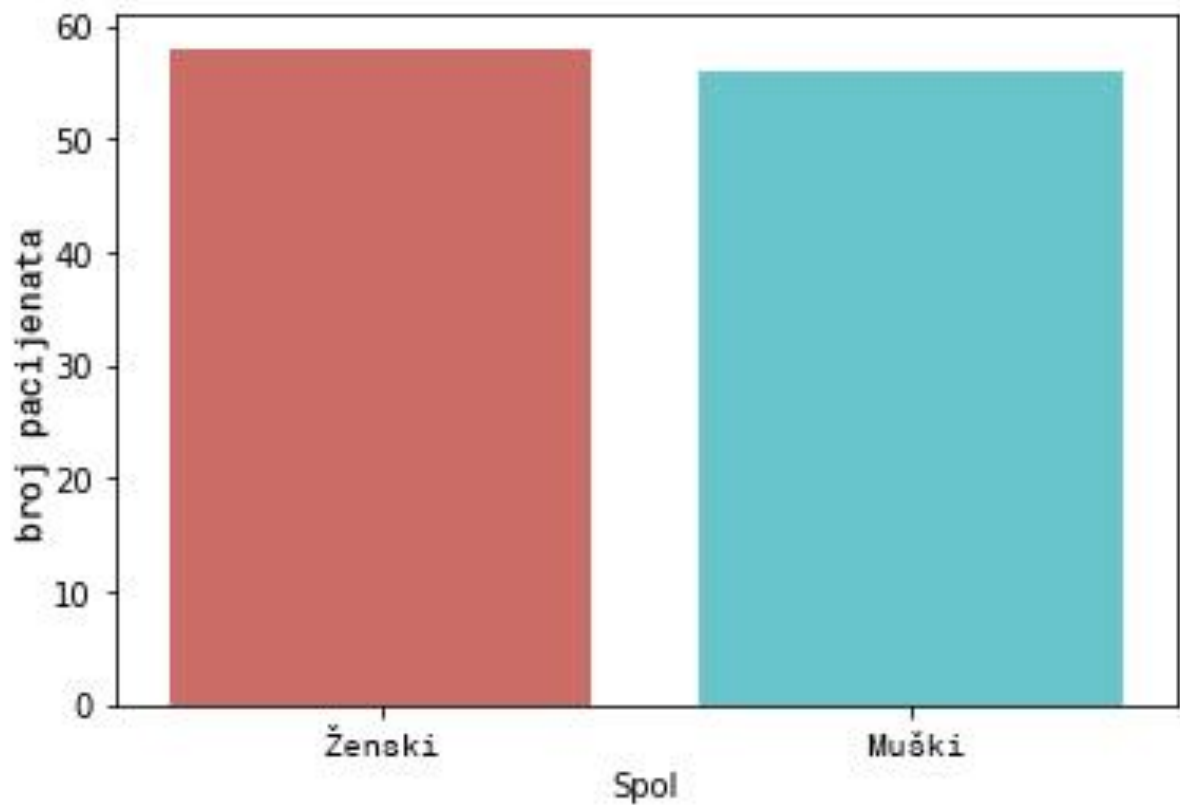
U sljedećem koraku bolesnike smo podijelili u dvije skupine: bolesnici s pozitivnim nalazom CD UZV-a dubokih vena donjih ekstremiteta i bolesnici s negativnim nalazom. Statističkom obradom pokazali smo da je specifičnost Wells DVT-a 50%, senzitivnost 86,36%, PPV 70,37%, NPV 72,73% (Slika 5.).

105 od 114 bolesnika imali su A linije na UZV pluća, 7 bolesnika imali su A linije sa fokalnim nalazima B linija, dok smo kod 2 bolesnika pronašli difuzno B linije.

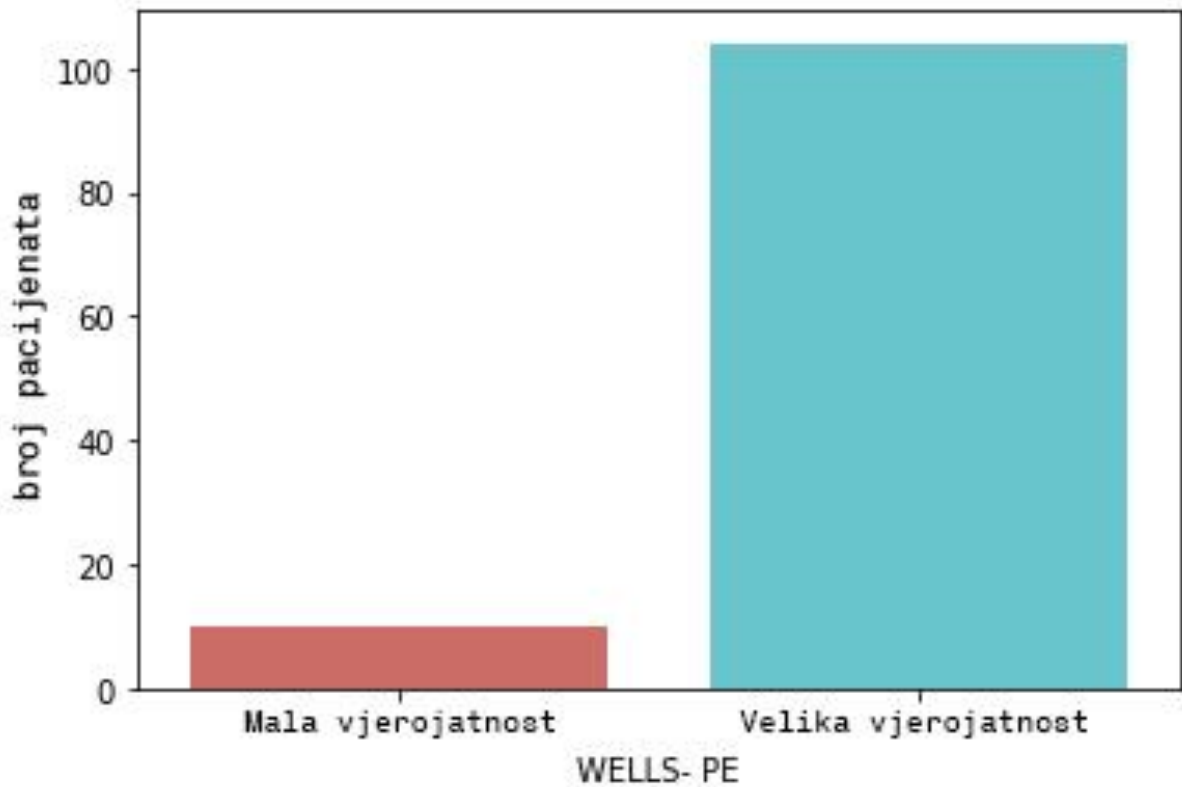
Color doppler ultrazvuk dubokih vena donjih ekstremiteta bio je pozitivan kod 66 od 114 bolesnika (57, 9%) (Slika 6.).



Slika 1. Raspodjela bolesnika po dobi



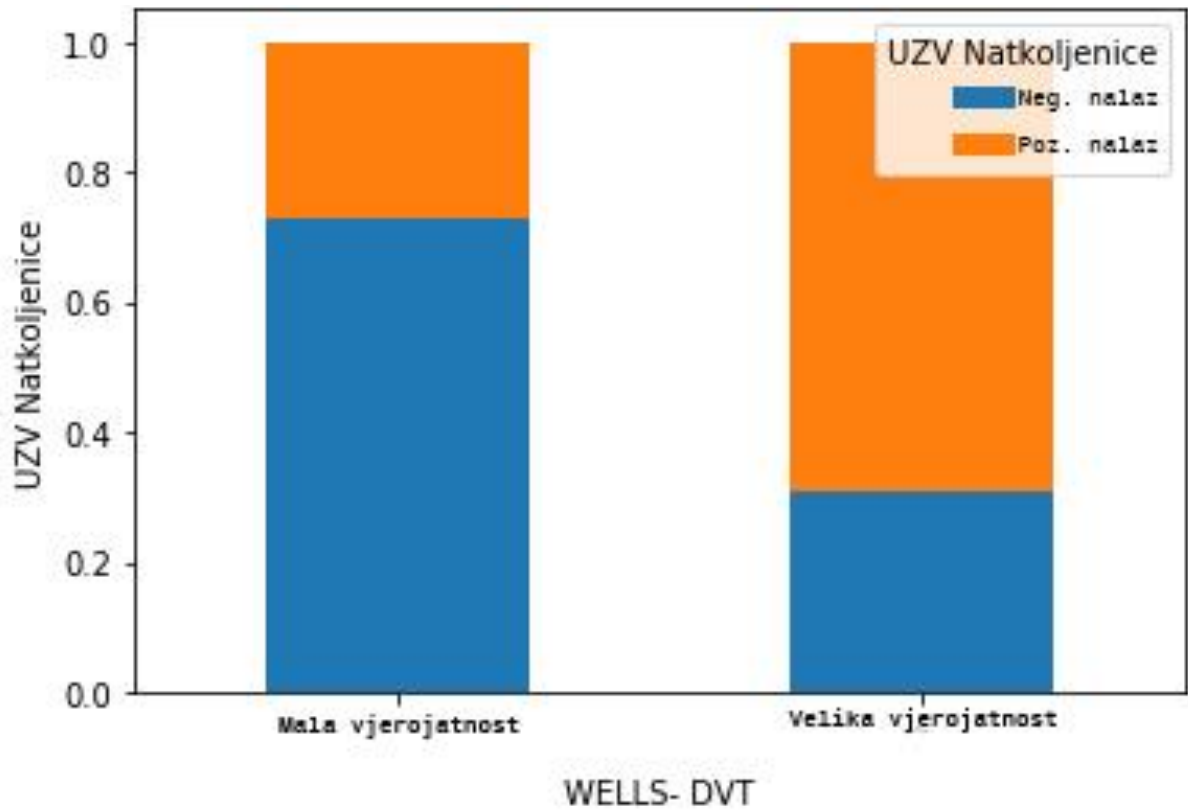
Slika 2. Raspodjela bolesnika po spolu



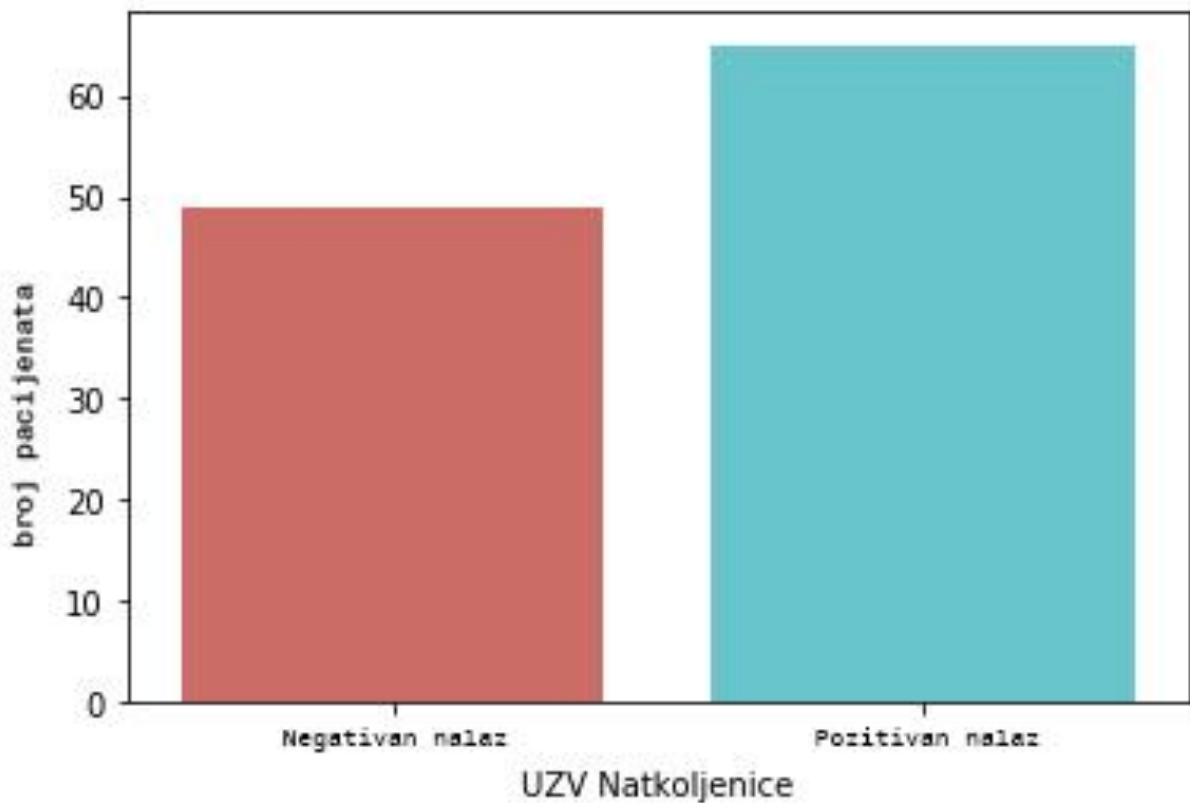
Slika 3. Raspodjela bolesnika u dvije skupine na temelju Wells modela za plućnu emboliju



Slika 4. Raspodjela bolesnika u dvije skupine na temelju Wells modela za duboku vensku trombozu



Slika 5. Korelacija nalaza UZV natkoljenice i Wells modela za DVT



Slika 6. Raspodjela bolesnika na temelju nalaza UZV-a dubokih vena donjih ekstremiteta

7. RASPRAVA

Ovim istraživanjem pokušali smo prikazati korisnost ultrazvučnog pregleda u dijagnostici plućne embolije. CT angiografija trenutno je zlatni standard za dijagnostiku ove bolesti i omogućuje nam direktnu vizualizaciju mjesta na kojem je došlo do prekida plućne cirkulacije (25). Jednom kad je CT-om verificirana PE (u nastavku teksta govorim isključivo o hemodinamski stabilnim bolesnicima koje nećemo liječiti fibrinolizom), bolesnika liječimo antikoagulantnom terapijom.

Prvi korak u dijagnostičkom algoritmu postavljanje je kliničke sumnje, u čemu nam uvelike pomažu prethodno razvijeni i testirani modeli za procjenu vjerojatnosti dijagnoze na temelju podataka iz anamneze i kliničkog statusa (25)(4). U ovom istraživanju koristili smo Wells model za PE i DVT, čije vrijednosti smo računali na temelju podataka iz povijesti bolesti. 104 od 114 bolesnika (91, 23%) svrstani su u kategoriju s visokom vjerojatnošću za PE. Specifičnost od 50% i senzitivnost od 86,36% za Wells DVT potvrđuju rezultate dobivene u sličnim istraživanjima (37). U dokumentaciji niti za jednog bolesnika nismo pronašli prethodno izračunate vrijednosti niti jednog modela predviđenog za procjenu vjerojatnosti dijagnoze PE i DVT-a. Smatramo kako je ovo prva loša karika u lancu odlučivanja koji će posljedično dovesti do pretjerane upotrebe MSCT angiografije.

Ako uzmemo u obzir da 90% embolusa potječe od DVT-a donjih ekstremiteta (4), dokaz DVT-a CD UZV-om dubokih vena nogu, uz kliničku sliku tipičnu za PE i nakon što smo UZV-om pluća isključili druge najčešće uzroke dispneje, ujedno nam je i indirektni dokaz postojanja PE. DVT verificiran CD UZV-om (s ili bez respiratornih simptoma) liječili bismo antikoagulantnom terapijom (25). Senzitivnost od 96,5% i specifičnost od 94% čine CD UZV izuzetno pogodnom metodom za slikovnu dijagnostiku DVT-a donjih ekstremiteta (38). S obzirom da i DVT i PE liječimo jednakim lijekovima u jednakim dozama, postavlja se pitanje potrebitosti direktnog dokazivanja PE MSCT angiografijom i opravdanosti izlaganja bolesnika x- zrakama. Prema dobivenim rezultatima vidljivo je da, ako bismo primijenili ovu logiku na bolesnike koje smo uključili u istraživanje, MSCT angiografija kod 66 od 114 bolesnika (57,9%) bila je nepotrebna i nije utjecala na terapijski plan. Dakle, 66 od 114 bolesnika nepotrebno smo izložili x-zrakama. Nedostatak jasnog uniformnog algoritma kojeg bi se trebali

pridržavati svi liječnici dovodi do nekritičke upotrebe dijagnostičkih mogućnosti koje su nerijetko štetne za bolesnika. Mišljenja smo kako bi trebalo provesti opsežno istraživanje koje bi trebalo obuhvatiti sve bolesnike podvrgnute MSCT angiografiji u određenom vremenskom periodu, s ciljem prikaza u kojoj mjeri se MSCT angiografija, koja bi primarno trebala biti slikovna metoda za potvrdu dijagnoze, zapravo koristi kao defanzivna metoda za isključenje dijagnoze za koju ionako imamo slabu kliničku sumnju.

Kod 2 bolesnika UZV-om pluća pronašli smo B- linije koje su nekarakteristične za PE, dok smo kod svih drugih pronašli A linije i A linije s fokalnim nalazom B linija, oba nalaza karakteristična za PE. Ovo nam je nedvojbeni dokaz za isključenje drugih najčešćih uzroka dispneje pa samim tim i najčešćih diferencijalnih dijagnoza koje idu uz PE (39).

Povijesti bolesti bolesnika kod kojih smo UZV-om pluća pronašli B linije ponovno smo pregledali i utvrdili da se PE kod oba bolesnika komplicirala bakterijskom superinfekcijom. Oba bolesnika liječena su antikoagulantnom terapijom, bez primjene fibrinolitika, i oba su imali pozitivne ishode.

Tijekom petogodišnjeg perioda preminula su samo dva bolesnika s dijagnozom PE. Oba bolesnika imala su značajne, od ranije poznate, komorbiditete. Jedna bolesnica bila je duže vrijeme nepokretna zbog politraume nakon koje je kirurški liječena, a po primitku je dijagnosticirana urinarna infekcija koja na kraju dovodi do sepse, septičkog šoka i smrti. Drugom bolesniku antikoagulantna terapija uzrokovala je nastanak intrakranijalnog krvarenja. Razlog ovako niskoj smrtnosti možda leži u broju kreveta u jedinicama intenzivnog liječenja po broju stanovnika. Naime, u Gradu Zagrebu aktivne su četiri tercijarne ustanove što omogućuje primitak, ne samo hemodinamski nestabilnih, nego i lakših slučajeva na odjele intenzivne skrbi.

Ultrasonografija metoda je koja uvelike ovisi o iskustvu operatera i zahtjeva određeni trening. Rezultati ovog istraživanja su bazirani na nalazima liječnika koji imaju dugogodišnje iskustvo u ultrazvučnim pregledima. Za uvođenje ultrasonografije u rutinsku praksu liječnika koji rade u hitnim medicinskim prijemima bilo bi potrebno obučiti liječnike i provesti određenu evaluaciju tog znanja kako bi se broj lažno negativnih i lažno pozitivnih nalaza sveo na minimum. Edukacija liječnika hitne medicine za obavljanje UZV pregleda pluća i dubokih vena nogu dovela bi do značajnog rasterećenja radiologa zbog smanjenja potrebe za CT angiografskim

pregledima, do značajnog smanjenja troškova, ali, još važnije, dovela bi do smanjenja nepotrebnog zračenja bolesnika.

8. ZAKLJUČCI

Ovo istraživanje potvrdilo je korisnost Wells kriterija za PE i DVT kod postavljanja kliničke sumnje i usmjeravanja liječnika u dijagnostici i liječenju.

UZV pluća u kombinaciji s CD UZV-om dubokih vena donjih ekstremiteta može koristiti u dijagnostici masivne i submasivne plućne embolije i prepoloviti potrebu za MSCT angiografijom i nepotrebnim zračenjem bolesnika svrstanih u kategoriju s visokom vjerojatnošću prema nekom od dostupnih modela za procjenu vjerojatnosti.

Nedostatna edukacija liječnika o štetnostima zračenja, komplikacijama primjene kontrasta i mogućnostima ultrazvuka tijekom šestogodišnjeg osnovnog medicinskog obrazovanja, u kombinaciji s nepostojanjem jasnog dijagnostičkog algoritma, dovodi do pretjerane upotrebe MSCT angiografije. Posljedice toga su generiranje dodatnih troškova zdravstvenom sustavu, povećanje listi čekanja i štetno djelovanje na zdravlje bolesnika.

9. ZAHVALE

Zahvaljujem svom mentoru prof. dr. sc. Radovanu Radoniću na predloženoj temi, pomoći oko metodologije rada, svim korisnim savjetima i beskrajnom strpljenju tijekom nebrojenih telefonskih poziva tijekom pisanja ovog rada. Svojim predanim radom sa studentima, dodatno me zainteresirao za internu medicinu na čemu sam mu iznimno zahvalan.

Hvala kolegi Domagoju Lasiću i doc. dr. sc. Mariu Šekeriji na pomoći u obradi podataka.

Hvala dr. Pavi Žaniću za sve što me naučio, za strpljenje i prijateljstvo tijekom svih ovih godina.

Hvala mojim roditeljima, bratu i sestri, prijateljima i kolegama koji su uvijek bili uz mene.

10. LITERATURA

1. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998;158(6):585–93.
2. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):3–14.
3. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: Implications for prevention and management. *Vein B.* 2007;21(1):323–30.
4. Bulj, Nikola U of Z. Središnja medicinska knjižnica. 2013.
5. Horlander KT, Mannino DM, Leeper K V. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: An analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med.* 2003;163(14):1711–7.
6. Kralj, Verica; Sekulić, Kristina; Šekerija M. *Kardiovaskularne bolesti u Republici Hrvatskoj.* 2013;
7. Spencer FA, Emery C, Joffe SW, Pacifico L, Lessard D, Reed G, et al. Incidence rates, clinical profile, and outcomes of patients with venous thromboembolism. The Worcester VTE study. *J Thromb Thrombolysis.* 2009;28(4):401–9.
8. Dalen JE. Pulmonary embolism: What have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest.* 2002;122(4):1440–56.
9. Epstein JI, Walsh PC, Brendler CB, Blebea J, Ewald S. Ciently. Asymptomatic Pulmonary embolism complicating Deep Vein Thrombosis. 1994;2012.
10. Sobieraj DM, Lee S, Coleman CI, Tongbram V, Chen W, Colby J, et al. Prolonged versus standard-duration venous thromboprophylaxis in major orthopedic surgery a systematic review. *Ann Intern Med.* 2012;156(10):720–7.
11. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost.* 2003;90(3):446–55.
12. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Kayali F, Skaf E, Olson RE. Pulmonary embolism as a cause of death in patients who died with cancer. *Am J Med.* 2006;119(2):163–5.
13. SINASI OZSOYLU. Effects of corticosteroids on coagulation of the Blood. © 1962 Nature Publishing Group. *Nature.* 1962;195:1214–5.

14. Sigrun A. Johannesdottir OMD. Use of Glucocorticoids and Risk of Venous Thromboembolism. *JAMA Intern Med.* 2013;173(9):743–52.
15. Dekkers OM, Zaane BVAN, Nur E, Squizzato A, Bu HR. Systematic review on the effect of glucocorticoid use on procoagulant , anti-coagulant and fibrinolytic factors. *J Thromb Haemost.* 2010;8:2483–93.
16. Squizzato A, Gerdes VEA, Ageno W, Büller HR. The coagulation system in endocrine disorders: A narrative review. *Intern Emerg Med.* 2007;2(2):76–83.
17. Brotman DJ, Girod JP, Posch A, Jani JT, Patel J V., Gupta M, et al. Effects of short-term glucocorticoids on hemostatic factors in healthy volunteers. *Thromb Res.* 2006;118(2):247–52.
18. Makelburg A. *Clinical Challenges in Venous Thromboembolism.* University of Groningen; 2014.
19. Jameson; Fauci; Kasper; Hauser; Longo; Harrison principles of internal medicine - Google Scholar.
20. van Langevelde K, Šrámek A, Vincken PWJ, van Rooden JK, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Finding the origin of pulmonary emboli with a total-body magnetic resonance direct thrombus imaging technique. *Haematologica.* 2013;98(2):309–15.
21. Mcintyre KM. The Hemodynamic Response to Pulmonary Embolism in Patients Without Prior Cardiopulmonary Disease. :288–94.
22. Molloy WD, Lee KY, Girling L, Schick U, Prewitt RM. Treatment of shock in a canine model of pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis.* 1984;130(5):870–4.
23. Zochios V, Jones N. Acute right heart syndrome in the critically ill patient. *Hear lung Vessel.* 2014;6(3):157–70.
24. Stein PD, Matta F, Musani MH, Diaczok B. Silent Pulmonary Embolism in Patients with Deep Venous Thrombosis: A Systematic Review. *Am J Med.* 2010;123(5):426–31.
25. Konstantinides S V., Meyer G, Bueno H, Galié N, Gibbs JSR, Ageno W, et al. 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.
26. 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.

27. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(SUPPL. 23):4–8.
28. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H, et al. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(6):2105–8.
29. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism: Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest*. 2000;118(1):33–8.
30. Lassen, Michael;Gallus, Alexander;Raskob G. New England Journal NFL.pdf. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2487–98.
31. Eng J, Krishnan JA, Segal JB, Bolger DT, Tamariz LJ, Streiff MB, et al. Accuracy of CT in the diagnosis of pulmonary embolism: A systematic literature review. *Am J Roentgenol*. 2004;183(6):1819–27.
32. Mayo J, Thakur Y. Pulmonary CT angiography as first-line imaging for PE: Image quality and radiation dose considerations. *Am J Roentgenol*. 2013;200(3):522–8.
33. Tromeur C, Pol LM Van Der, Roux P Le, Salaun P, Leroyer C, Couturaud F, et al. Computed tomography pulmonary angiography versus ventilation-perfusion lung scanning for diagnosing pulmonary embolism during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. 2019;104(1).
34. Lichtenstein DA. Whole body ultrasonography in the critically ill. *Whole Body Ultrason Crit Ill*. 2010;1–326.
35. Di Nisio M, van Es N, Büller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet*. 2016;388(10063):3060–73.
36. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: Increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost*. 2000;83(3):416–20.
37. Essien EO, Rali P, Mathai SC. Pulmonary Embolism. *Med Clin North Am*. 2019;103(3):549–64.
38. Goodacre S, Sampson F, Thomas S, van Beek E, Sutton A. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Med Imaging*. 2005;5:1–13.
39. Lichtenstein D. *General ultrasound in the critically ill*. 2002, Springer

Životopis

Rođen sam 1994. godine u SR Njemačkoj. Završio sam Osnovnu školu „13. rujan“ i Srednju školu „Nikola Šop“ u Jajcu, Bosna i Hercegovina. Potom sam upisao Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Zadnje dvije godine sudjelovao sam u izradi nekoliko znanstvenih radova na Klinici za bolesti srca i krvnih žila.

Zadnju godinu sudjelujem u izradi opsežnog istraživanja o dijagnostičkom algoritmu za plućnu emboliju, čiji dio su i rezultati prikazani u ovom diplomskom radu.

Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom.