

Prognostička vrijednost ehokardiografije i plazmatskih razina srčanih biljega u bolesnika s akutnom plućnom embolijom

Bulj, Nikola

Doctoral thesis / Disertacija

2013

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:105:207758>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

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





Središnja medicinska knjižnica

Bulj, Nikola (2013) *Prognostička vrijednost ehokardiografije i plazmatskih razina srčanih biljega u bolesnika s akutnom plućnom embolijom*. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.

<http://medlib.mef.hr/1976>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Nikola Bulj

**PROGNOSTIČKA VRIJEDNOST EHOKARDIOGRAFIJE I
PLAZMATSKIH RAZINA SRČANIH BILJEGA U BOLESNIKA
S AKUTNOM PLUĆNOM EMBOLIJOM**

DISERTACIJA



Zagreb, 2013.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Nikola Bulj

**PROGNOSTIČKA VRIJEDNOST EHOKARDIOGRAFIJE I
PLAZMATSKIH RAZINA SRČANIH BILJEGA U BOLESNIKA
S AKUTNOM PLUĆNOM EMBOLIJOM**

DISERTACIJA



Zagreb, 2013.

Disertacija je izrađena na Klinici za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra *Sestre milosrdnice*.

Voditeljica rada: prof. dr. sc. Vesna Degoricija, dr. med.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	6
1.1. POVIJESNI PREGLED.....	6
1.2. EPIDEMIOLOGIJA I ČIMBENICI RIZIKA.....	8
1.4. PATOFIZIOLOGIJA PLUĆNE MEBOLIJE.....	13
1.5. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOZA BOLESTI.....	14
1.5.1. KOMPRESIJSKA DOPLER SONOGRAFIJA.....	17
1.5.2. VENTILACIJSKO-PERFUZIJSKA SCINTIGRAFIJA PLUĆA.....	18
1.5.3. MULTIDETEKTORSKA KOMPJUTERIZIRANA TOMOGRAFIJA.....	18
1.6. PROCJENA TEŽINE PLUĆNE EMBOLIJE.....	20
1.7. DIJAGNOSTIČKO-TERAPIJSKE STRATEGIJE.....	21
1.7.1. SUMNJA NA PLUĆNU EMBOLIJU VISOKOG RIZIKA.....	21
1.7.2. SUMNJA NA PLUĆNU EMBOLIJU SREDNJEG I NISKOG RIZIKA.....	21
1.8. STRATEGIJA LIJEČENJA BOLESNIKA S AKUTNOM PLUĆNOM EMBOLIJOM.....	22
1.8.1. LIJEČENJE BOLESNIKA S PLUĆNOM EMBOLIJOM VISOKOG RIZIKA.....	22
1.8.2. LIJEČENJE BOLESNIKA S PLUĆNOM EMBOLIJOM SREDNJE VISOKOG I NISKOG RIZIKA.....	23
1.8.3. DUGOTRAJNA ANTIKOAGULANTNA TERAPIJA I SEKUNDARNA PROFILAKSA.....	24
1.9. DISFUNKCIJA DESNOG VENTRIKULA U PLUĆNOJ EMBOLIJI.....	26
1.9.1. DESNI VENTRIKUL – ANATOMIJA I FUNKCIJA.....	26
1.9.2. EHOKARDIOGRAFIJA U PROCJENI DISFUNKCIJE DESNOG VENTRIKULA.....	28
1.9.3. NATRIJURETIČKI PEPTIDI.....	31
1.9.4. SRČANI TROPONIN.....	34
2. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	37
2.1. HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA.....	37
2.2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	37
3. BOLESNICI I METODE.....	38
3.1. KRITERIJI UKLJUČIVANJA U ISTRAŽIVANJE.....	38
3.2. PROTOKOL I PLAN ISTRAŽIVANJA.....	39
3.3. STATISTIČKA ANALIZA.....	42
4. REZULTATI.....	43
4.1. KLINIČKE KARAKTERISTIKE BOLESNIKA UKLJUČENIH U ISTRAŽIVANJE.....	43
4.2. RAZLIKE U PREŽIVLJAVANJU BOLESNIKA OBZIROM NA TEŽINU BOLESTI.....	50
4.3. EHOKARDIOGRAFIJA U PROCJENI TEŽINE BOLESTI I ISHODA BOLESNIKA S AKUTNOM PLUĆNOM EMBOLIJOM.....	51
4.4. BNP U PROCJENI TEŽINE BOLESTI I ISHODA BOLESNIKA S AKUTNOM PLUĆNOM EMBOLIJOM.....	53
4.5. NT-PROBNP U PROCJENI TEŽINE BOLESTI I ISHODA BOLESNIKA S AKUTNOM PLUĆNOM EMBOLIJOM.....	58
4.6. SRČANI TROPONIN T U PROCJENI TEŽINE BOLESTI I ISHODA BOLESNIKA S AKUTNOM PLUĆNOM EMBOLIJOM.....	66
4.7. DISFUNKCIJA DESNOG VENTRIKULA U HEMODINAMSKI STABILNIH BOLESNIKA.....	75
4.7.1. EHOKARDIOGRAFIJA U PROCJENI DISFUNKCIJE DESNOG VENTRIKULA U HEMODINAMSKI STABILNIH BOLESNIKA S PLUĆNOM EMBOLIJOM.....	76
4.7.2. BNP U PROCJENI DISFUNKCIJE DESNOG VENTRIKULA U HEMODINAMSKI STABILNIH BOLESNIKA S PLUĆNOM EMBOLIJOM.....	80
4.7.3. NT-PROBNP U PROCJENI DISFUNKCIJE DESNOG VENTRIKULA U HEMODINAMSKI STABILNIH BOLESNIKA S PLUĆNOM EMBOLIJOM.....	83
4.7.4. SRČANI TROPONIN T U PROCJENI DISFUNKCIJE DESNOG VENTRIKULA U HEMODINAMSKI STABILNIH BOLESNIKA S PLUĆNOM EMBOLIJOM.....	88
4.7.5. EHOKARDIOGRAFIJA I BNP U PROCJENI DISFUNKCIJE DESNOG VENTRIKULA U HEMODINAMSKI STABILNIH BOLESNIKA S PLUĆNOM EMBOLIJOM.....	92
4.7.6. EHOKARDIOGRAFIJA I NT-PROBNP U PROCJENI DISFUNKCIJE DESNOG VENTRIKULA U HEMODINAMSKI STABILNIH BOLESNIKA S PLUĆNOM EMBOLIJOM.....	93
5. RASPRAVA.....	97
5.1. EHOKARDIOGRAFIJA U PROCJENI DISFUNKCIJE DESNOG VENTRIKULA I ISHODA BOLESNIKA S PLUĆNOM EMBOLIJOM.....	98
5.2. NATRIJURETIČKI PEPTIDI U PROCJENI DISFUNKCIJE DESNOG VENTRIKULA I ISHODA BOLESNIKA S PLUĆNOM EMBOLIJOM.....	100
5.3. SRČANI TROPONIN T U PROCJENI DISFUNKCIJE DESNOG VENTRIKULA I ISHODA BOLESNIKA S PLUĆNOM EMBOLIJOM.....	105

6. ZAKLJUČCI	108
7. SAŽETAK	110
8. SUMMARY	112
9. LITERATURA	114
10. POPIS PRILOGA	132
10.1. POPIS TABLICA	132
10.2. POPIS GRAFIKONA	137
10.3. POPIS KRATICA	137
11. ŽIVOTOPIS	139

1. UVOD

1.1. Povijesni pregled

Iako je plućna tromboembolija široko raširena bolest, prvi opisi bolesti javljaju se tek oko 11. stoljeća u spisima indijske i kineske medicine. Tako indijski liječnik i kirurg Sushruta ostavlja prvi pisani trag tromboembolijske bolesti opisujući bolesnikovu kliničku sliku riječima: „oteknute i bolne noge koje je teško liječiti“.

Početak 19. stoljeća (1819. godine) Laënnec piše o „plućnoj apopleksiji“ navodeći da je „bolest koju ovako nazivam učestala, iako su njezine karakteristike potpuno nepoznate“.¹ Devet godina kasnije Cruveilhier prvi put dokumentira patološki nalaz embolusa u plućnim arterijama.² Unatoč značajnim otkrićima, niti Laënnec, niti Cruveilhier nisu pretpostavili uzročno-posljedičnu vezu između duboke venske tromboze i embolizacije plućnih arterija.

Godine 1846. Rudolf Virchow, tada tridesetpetogodišnjak, opisao je klasični trijas krvne staze, ozljede stijenke krvne žile i hiperkoagulabilnosti te njihove povezanosti s razvojem venske tromboze.³ Ta je povezanost vjerojatno jedna od najdugovječnijih teza u medicini uopće i temelj je današnjih shvaćanja o čimbenicima rizika bolesti. Prisutnost čimbenika rizika povećava kliničku sumnju na postojanje venske tromboze i posljedične plućne embolije (danas obuhvaćenih skupnim nazivom venski tromboembolizam – VTE), kao i potrebu za uvođenjem profilaktičke terapije u visokorizičnih bolesnika.

Beniamino Luzzatto opisao je 1880. godine najmanje 160 slučajeva plućne embolije u članku naslovljenom „Embolija plućne arterije“ u kojem ističe povećanu sklonost embolizaciji donjih plućnih reznjeva uz značajnu ulogu krvne staze i prisutnost ranije srčano-žilne bolesti kao čimbenika rizika.⁴

Početak 20. stoljeća Trendelenburg pokušava prve pulmonalne embolektomije, ali bez većeg uspjeha (100% smrti prilikom operacija).⁵ Ipak, 1924. godine, Trendelenburgov student Kirschner obavlja prvu uspješnu embolektomiju kod bolesnika s akutnom plućnom embolijom – postupak koji će se početi rutinski primjenjivati u SAD-u tek od 1958. godine!⁶ Plućna embolija smatrala se kirurškom bolesti sve do sredine 30-tih godina 20. stoljeća kada se paradigma mijenja uvođenjem heparinske terapije.

Prvi dijagnostički postupci u bolesnika s plućnom embolijom počinju 1931. godine prvim snimkama angiografija plućnih arterija (Moniz i suradnici).⁷ Godine 1940. švedski kirurg Gunnar Bauer uvodi venografiju kao dijagnostičku metodu duboke venske tromboze.⁸ Iste te godine istraživači Hampton i Castleman opisuju radiološke znakove plućne embolije i plućnog infarkta koji će kasnije u medicinsku terminologiju ući kao Hamptonov znak. Gunnar Bauer je također i jedan od pionira heparinske terapije kod bolesnika s venskim tromboembolizmom, iako je heparin otkriven tridesetak godina ranije (1916. godine otkrio ga je McLean, tada još student medicine).⁹

Dijagnostika plućne embolije dramatično se popravlja nakon 1960. godine kada dolazi do značajnog napretka postojećih tehnoloških mogućnosti i uvođenja novih tehnologija, u prvom redu radioloških. Tako Williams, Sasahara i njihovi suradnici započinju primjenu selektivne pulmonalne angiografije u svrhu dijagnosticiranja plućne embolije, a 1967. godine Stein i suradnici opisuju angiografske znakove plućne embolije zaključujući da su intraluminalni „defekti punjenja“ i „prekidi kontinuiteta“ (eng. *vessel cutoff*) tipični angiografski pokazatelji bolesti.¹⁰⁻¹²

Radionuklidni dijagnostički postupci koji su se sredinom 60-tih godina prošlog stoljeća polako počeli uvoditi u kliničku praksu, revolucionarizirat će dijagnostiku i potaknuti nova razmišljanja o terapiji plućne embolije. Wagner je 1964. godine postavio dijagnozu plućne embolije kod čovjeka koristeći radioizotopne tehnike (obilježavanje makroagregata humanih albumina radioizotopima).¹³ Razvoj ventilacijsko-perfuzijskih radioizotopnih snimanja nastavio se tijekom sedamdesetih kada počinju i prvi eksperimenti s fibrinolitičkom terapijom streptokinazom (otkrivenom još 30-ih godina). Godine 1977. Američka organizacija za hranu i lijekove (FDA, eng. *Food and Drug Administration*) odobrava protokol za primjenu streptokinaze u liječenju plućne embolije, a godinu dana poslije sličan protokol donosi se i za uporabu urokinaze. PIOPED studija 1990. godine dokazuje podjednaku učinkovitost ventilacijsko-perfuzijske scintigrafije pluća u usporedbi s klasičnom pulmonalnom angiografijom u dijagnostici bolesnika s plućnom embolijom, čime scintigrafija postaje zlatni standard u dijagnostici bolesti.¹⁴ Od sredine 90-ih godina počinje razvoj multidetektorske višeslojne kompjuterizirane tomografije (eng. MSCT – *multislice computed tomography*) u dijagnostici plućne embolije. Neprestani tehnološki razvoj uređaja, bolja podnošljivost metode te kraće vrijeme snimanja brzo su MSCT angiografiju učinile široko dostupnom i raširenom dijagnostičkom metodom koja od 2005. godine predstavlja zlatni standard u dijagnostici plućne embolije. Istodobno s dijagnostičkim, razvijale su se i

terapijske mogućnosti, prvo pripravcima konvencionalnog heparina, potom oralnih antikoagulansa, niskomolekularnih heparina i prvih fibrinolitika. Temelji današnjeg liječenja bolesnika s plućnom embolijom zasnivaju se na kontinuiranom praćenju ovih bolesnika u jedinicama intenzivne skrbi te uporabe novijih antikoagulansa i fibrinolitika iz grupe rekombinantnih aktivatora tkivnog plazminogena.

1.2. Epidemiologija i čimbenici rizika

Plućna tromboembolija je po učestalosti treća kardiovaskularna bolest današnjice, odmah nakon akutnog infarkta miokarda i cerebrovaskularnog infarkta. Stopa smrtnosti plućne embolije nadmašuje onu miokardnog infarkta zbog težeg otkrivanja bolesti i izostanka jasnih smjernica u liječenju pojedinih podgrupa bolesnika.¹⁵

Procijenjena incidencija plućne embolije u općoj populaciji, prema statistikama iz SAD-a, iznosi 1/1000 s oko 250 000 slučajeva godišnje.¹⁶⁻¹⁸ Studije vođene poslije 2008. godine, a koje su koristile kompjuteriziranu tomografiju kao zlatni standard u dijagnostici plućne embolije, nagovijestile su da je stvarna incidencija još i veća.^{19, 20} Novo svjetlo u shvaćanju stvarne rasprostranjenosti bolesti predstavlja i činjenica da su obdukcijske studije utvrdile jednak broj slučajeva plućne embolije broju koji su tijekom liječenja bolesnika utvrdili kliničari. Ta su saznanja dovela do procjene od oko 650 000 do 900 000 bolesnika s fatalnim ili nefatalnim venskim tromboembolizmom godišnje u SAD-u.²¹ Incidencija venskog tromboembolizma nije se značajnije mijenjala tijekom posljednjih 25 godina. Stvarnu incidenciju bolesti bit će još teže procijeniti s obzirom na tendenciju pada broja obdukcija. U longitudinalnoj 25-godišnjoj studiji u razdoblju od 1966. do 1990. godine stopa obdukcija u SAD-u pala je s 55% na 30% i pokazuje daljnju tendenciju pada.¹⁶

U bolesnika s dubokom venskom trombozom, plućna je embolija prisutna u 60-80% slučajeva iako je više od polovice bolesnika asimptomatska.^{22, 23} U hospitaliziranih bolesnika plućna embolija predstavlja treći uzrok smrti s najmanje 650 000 slučajeva godišnje. Obdukcijske studije pokazale su da je oko 60% bolesnika umrlih u bolnici imalo plućnu emboliju, od čega kod njih 70% bolest nije prepoznata. Prospektivna istraživanja pokazala su da je 10-13% bolesnika koji su tijekom bolničkog liječenja ležali više od tjedan dana imalo duboku vensku trombozu. Nadalje, duboka venska tromboza bila je dokazana u 29-33% bolesnika liječenih u jedinicama intenzivnog liječenja, u 20-26% bolesnika s respiratornim

bolestima koji su u krevetu mirovali više od 3 dana, te u čak 48% asimptomatskih bolesnika nakon operacija aortokoronarog premoštenja. Plućna embolija uzrokom je do 15% svih postoperativnih smrti. Amputacije donjih ekstremiteta, operacije kuka, zdjelice i kralješnice udružene su s najvećim rizikom.^{24, 25}

Podaci o tome je li muški spol nezavisni čimbenik rizika za razvoj plućne embolije još su uvijek kontradiktorni. Ipak, analiza mortaliteta provedena u SAD-u ukazala je na činjenicu da je stopa smrtnosti bolesnika od plućne embolije oko 20-30% veća u muškoj populaciji.¹⁸ Incidencija venskih tromboembolijskih događaja u starijoj muškoj populaciji također je veća nego u ženskoj. U populaciji bolesnika mlađih od 55 godina incidencija plućne embolije bila je veća u žena. Procjenjuje se da je ukupna godišnja spolno i dobno prilagođena incidencija venske tromboembolijske bolesti 117 slučajeva na 100 000 opće populacije.¹⁶ Prospektivna kohortna studija medicinskih sestara utvrdila je povezanost između veće incidencije idiopatske plućne embolije i većeg broja sati sjedenja tjedno. Žene koje su sjedile 40 i više sati tjedno imale su dvostruko veći rizik plućne tromboembolije u usporedbi sa ženama koje su na radnom mjestu sjedile kraće od 10 sati tjedno.²⁶

Prevalencija plućne embolije značajno se povećava u starijoj populaciji.²⁷ Stopa incidencije duboke venske tromboze i plućne embolije eksponencijalno raste s dobi u oba spola. Srednja dob bolesnika s plućnom embolijom je 62 godine, a oko 65% bolesnika starije je od 60 godina. Incidencija je osam puta veća u bolesnika starijih od 80 godina u usporedbi s onima mlađim od 50 godina.²⁸⁻³⁰ Točna dijagnoza plućne embolije u starijih bolesnika postavlja se rjeđe nego u mlađih bolesnika jer se respiratorni simptomi često shvaćaju kao kronični. Čak i kada se postavi točna dijagnoza, često se ne provodi optimalna terapija s obzirom na povišene rizike krvarenja u ovoj grupi bolesnika.

Populacijske studije vođene od 1966. do 1995. godine istraživale su pojavnost duboke venske tromboze i plućne embolije u žena tijekom trudnoće i postpartalnom periodu. Relativni rizik iznosio je 4,29, a ukupna incidencija VTE-a (apsolutni rizik) bila je 199,7 događaja na 100 000 žena. U postpartalnom periodu godišnja incidencija bila je pet puta veća u usporedbi s trudnicama. Incidencija DVT-a bila je tri puta veća od PE-a (151,8 nasuprot 47,9 događaja/100 000 žena).^{17, 31} Plućna embolija bila je manje učestala tijekom trudnoće u usporedbi s postpartalnim periodom (10,6 nasuprot 159,7 događaja/100 000 žena). U pregledu teških opstetričkih komplikacija od 1998. do 2005. godine uočena je povećana učestalost plućne embolije, a što je povezano s povećanim brojem poroda dovršenih carskim rezom.³²

Uporaba oralnih kontraceptiva najčešći je uzrok VTE-u u mlađih žena. Rizik je najviši tijekom prva četiri mjeseca uzimanja terapije, a snižava se tri mjeseca nakon prestanka uzimanja terapije.³³ Uporaba hormonske nadomjesne terapije, kao što je pokazano u više studija, značajno (do 2 puta) povećava rizik nastanka VTE-a. Rizik je najveći tijekom prve godine liječenja i dodatno je povišen kod starijih, pretilih i bolesnica s ranijim VTE-om ili dokazanom trombofilijom.³⁴⁻³⁷

Plućna embolija odnosno VTE multifaktorijalna je bolest koja je rezultat više genetskih i okolišnih čimbenika koji su u interakciji. S obzirom na to da je plućna embolija najčešće komplikacija DVT-a, čimbenici rizika koji potiču nastanak DVT-a često se smatraju i onima koji utječu na pojavu plućne embolije. Smatra se da većina bolesnika s VTE-om, a prema rezultatima PIOPED II (eng. *Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis II*) studije ima barem jedan detektabilni čimbenik rizika za razvoj bolesti.³⁸ Prema rezultatima ICOPER studije (eng. *International Cooperative Pulmonary Embolism Registry*) određene razlike ipak postoje jer je oko 20% bolesnika uključenih u studiju imalo plućnu emboliju nepoznatog uzroka (idiopatska PE).³⁹ Čimbenike rizika za nastanak VTE-a načelno bi se moglo podijeliti u nasljedne i stečene. Nasljedne trombofilije češće se javljaju u mlađoj dobi, u više članova obitelji, karakterizirane su ponavljajućim i idiopatskim VTE-om ili recidivnim spontanim pobačajima. Najčešće nasljedne trombofilije uključuju mutacije faktora V Leiden i protrombina te deficijencije proteina C, proteina S i antitrombina.⁴⁰

Stečeni čimbenici rizika za razvoj VTE-a višestruko su učestaliji od nasljednih. Oni u prvom redu uključuju visoku dob, raniji VTE, malignu bolest, imobilizaciju, traumu, kirurške zahvate i hospitalno liječenje. Mnogi bolesnici s VTE-om često imaju udruženo više čimbenika rizika, što je i pokazala populacijska studija iz Worcestera, SAD (*Worcester Venous Thromboembolism trial*) vođena tijekom 1999. godine na 587 bolesnika s VTE.⁴¹ Studija je istaknula šest predisponirajućih faktora za razvoj VTE-a: imobilizacija duža od 48 sati tijekom 30 dana koji su prethodili razvoju VTE-a (45%), hospitalizacija u tromjesečnom periodu prije razvoja VTE-a (39%), kirurški zahvat u tromjesečnom periodu prije razvoja VTE-a (34%), maligna bolest (34%), infekcija (34%), aktualna hospitalizacija (26%). Samo 11% bolesnika s VTE-om nije imalo niti jedan od navedenih čimbenika rizika, dok je 36% imalo 1-2 čimbenika rizika, a njih čak 53% imalo je više od tri čimbenika rizika.⁴²

Bolesnici s malignom bolesti su često u hiperkoagulabilnom stanju zbog produkcije prokoagulantnih proteina kao što su tkivni faktor i tzv. cancer procoagulant. Klinički

manifestni VTE uočava se u oko 5% ovih bolesnika i često je uzrokom nepovoljnih ishoda bolesti, poglavito u starijih bolesnika kao i u bolesnika s uznapredovalom bolesti (npr. karcinomom pankreasa).⁴³ Rizik tromboze u ovih bolesnika dodatno povećava prisutnost centralnih venskih katetera. Prevalencija VTE-a kod ove skupine bolesnika doseže i do 12%. Velika većina malignih oboljenja udruženih s tromboembolijskim događajima klinički su evidentna i dijagnosticirana u vrijeme pojave VTE-a.^{44,45} Prema studiji provedenoj u Danskoj 78% malignih oboljenja bilo je dijagnosticirano prije tromboembolijskog događaja. Najčešća sijela karcinoma u vrijeme dijagnoze VTE-a prema spomenutoj studiji bila su: pluća (17%), gušterača (10%), debelo crijevo i rektum (8%), bubreg (8%) te prostata (7%).⁴⁶

Tromboembolijski rizik značajno je povišen u kirurških bolesnika, poglavito ortopedskih, neurokirurških te kod vaskularnih i onkoloških kirurških operativnih zahvata. Čimbenici rizika u ovoj grupi bolesnika su visoka dob, raniji VTE, prisutnost maligne ili srčane bolesti, trombofilija, kao i produljeno vrijeme imobilizacije, operacije i/ili anestezije. Tromboprofilaksa značajno reducira incidenciju simptomatskog VTE-a tijekom hospitalizacije, a incidencija simptomatskog nefatalnog ili fatalnog VTE-a tijekom praćenja u trajanju od 3 mjeseca postoperativno iznosi 2,2%.^{24, 47-50}

Rizik tromboze značajno je povišen kod većih ozljeda.⁵¹ Prema studijama, rizik DVT-a traumatiziranih bolesnika može doseći do 58%.^{52, 53} Mehanizmi aktivacije koagulacijske kaskade nakon traume ili kirurških zahvata nisu sasvim razjašnjeni, ali pretpostavlja se da uključuju poremećen venski odtok krvi, poremećaje fibrinolize, imobilizaciju, otpuštanje tkivnog faktora i smanjenu produkciju endogenih antikoagulanasa kao što je antitrombin.⁵⁴

Imobilizacija, poglavito tijekom hospitalizacije zbog zatajenja srca, infarkta miokarda ili cerebrovaskularnog inzulta također značajno povećava rizik nastanka VTE-a, dominantno uslijed staze krvi u dubokim venama, najčešće potkoljenica.^{55, 56} Produženo sjedenje i putovanje također povećavaju incidenciju VTE-a, čak i do 3 puta. Stanja se u anglosaksonskoj literaturi kolokvijalno nazivaju „e-thrombosis“ (produljeno sjedenje pred kompjutorom) i „economy class syndrome“ (dugačka putovanja avionom).⁵⁷⁻⁵⁹

Pridružene bolesti, najčešće kardiovaskularne, također predstavljaju čimbenike rizika za nastanak VTE-a. Zatajenje srca predstavlja hiperkoagulabilno stanje koje može rezultirati stvaranjem intrakardijalnih tromba, ali i DVT-a (poglavito u slučajevima zatajivanja desnog ventrikula). Čini se da i aterosklerotska bolest predstavlja čimbenik rizika za nastanak VTE-a. Metaanaliza kardiovaskularnih rizika bolesnika s VTE-om izdvojila je sljedeće čimbenike rizika: debljinu 2,3% (95% CI 1.7-3.2), hipertenziju 1.5% (95% CI 1.2-1.8), dijabetes melitus

1.4% (95% CI 1.1-1.8), pušenje 1.2% (95% CI 0.95-1.5) te hiperkolesterolemiju 1.2% (95% CI 0.67-2.0).⁶⁰⁻⁶²

Bubrežne bolesti (kronično zatajenje bubrega, nefrotski sindrom, transplantirani bubreg), antifosfolipidni sindrom, jetrene bolesti, mijeloproliferativne bolesti, hiperviskozni sindromi također predstavljaju stanja s povišenim rizikom za nastanak VTE-a.⁶³⁻⁶⁵

1.3. Tijek bolesti i prognoza

Budući da je plućna embolija najčešće klinička komplikacija DVT-a, klinički tijek bolesti potrebno je razmatrati u sklopu sindroma VTE. Većina bolesnika sa simptomatskim DVT-om ima proksimalni (natkoljениčni) DVT, a oko 50% ovih bolesnika komplicira se razvojem plućne embolije.^{22, 66, 67} Prognoza bolesnika s plućnom embolijom u prvom redu ovisi o pravovremenom prepoznavanju i liječenju te prisutnim komorbiditetima. Plućna embolija javlja se 3 do 7 dana nakon početka DVT-a i može biti fatalna unutar jednog sata od nastupa simptoma u oko 10% bolesnika, što je često čini klinički neprepoznom. Oko 30% bolesnika naknadno umire, najčešće zbog recidiva.⁶⁸ Većina smrtnih slučajeva (više od 90%) javlja se u neliječenih bolesnika.⁶⁹ Manje od 10% svih smrti javlja se u liječenih bolesnika. Važno je istaknuti da antikoagulantna terapija značajno reducira mortalitet (manje od 5%). Plućna embolija s razvojem šoka ili hipotenzije javlja se u oko 5-10% bolesnika, a u oko 50% bolesnika (bez pokazatelja šoka ili hipotenzije) uz pokazatelje disfunkcije desnog ventrikula. Ukupna jednogodišnja smrtnost prema rezultatima PIOPED studije bila je oko 24%. Ipak, stopa recidiva je visoka i doseže 30% u razdoblju praćenja od 10 godina.¹⁴

Nakon plućne embolije, kompletna rezolucije defekata perfuzije nastupa u oko 2/3 slučajeva.⁷⁰ Bez adekvatne antikoagulantne terapije oko 50% bolesnika sa simptomatskim proksimalnim DVT-om ili plućnom embolijom razvija recidiv unutar tri mjeseca. Kod bolesnika koji su proveli antikoagulantno liječenje u trajanju 3-12 mjeseci, rizik potencijalno smrtonosne plućne embolije iznosi 0.19-0.49 slučajeva na 100 bolesnika.⁷¹

U kronične komplikacije VTE-a ubrajaju se sindrom venske staze (posttrombotski sindrom), venski ulkus i kronična tromboembolijska plućna hipertenzija. Ukupna incidencija sindroma venske staze i venskog ulkusa u SAD-u je 76,1 odnosno 18,0 na 100 000 ljudi godišnje. Bolesnici s VTE-om imaju 17 puta veći rizik nastanka sindroma venske staze. Dvadesetogodišnja kumulativna incidencija sindroma venske staze nakon VTE-a i proksimalnog DVT-a iznosila je oko 25% odnosno 40%, dok je kod venskog ulkusa iznosila oko 3,7%.⁷²⁻⁷⁴ Kronična tromboembolijska plućna hipertenzija definira se kao rezidualna

plućna hipertenzija, odnosno srednje vrijednosti tlaka u plućnoj arteriji više od 25 mmHg koje su prisutne 6 mjeseci nakon postavljanja dijagnoze. Incidencija kronične tromboembolijske plućne hipertenzije u bolesnika s potvrđenom plućnom embolijom iznosi 2-4%.^{75, 76}

1.4. Patofiziologija plućne embolije

Većina plućnih embolusa nastaje u dubokom venskom bazenu donjih ekstremiteta. Ileo-femorale vene su izvor većine klinički prepoznatih plućnih embolija. Procjenjuje se da 50-80% ilijačnih, femoralnih i poplitealnih tromba nastaje ispod razine poplitealne vene u potkoljnicama, odakle proksimalno propagiraju. Ipak, potkoljnenični se trombi većinom spontano otapaju i samo oko 20-30% njih se spontano šire u natkoljnicu ukoliko se ne liječe. Trombi najčešće nastaju na mjestima venske staze kao što su venski zalisci i bifurkacije.⁷⁷

Nakon što doputuju u plućnu arteriju veći se trombi mogu zaglaviti na bifurkaciji glavne plućne arterije ili lobarnih grana i tako dovesti do hemodinamskih poremećaja. Manji trombi putuju distalnije i najčešće dovode do pojave pleuritične boli u prsima, vjerojatno uslijed upalne iritacije priležeće plure. Plućni infarkt uzrokuje oko 10% tromba, najčešće u bolesnika kod kojih je od ranije utvrđeno postojanje srčano-žilnih bolesti. Većina plućnih embolusa češće zahvaća donje plućne režnjeve.⁷⁸

Posljedice plućne embolije dominantno su hemodinamske i postaju očite kada je više od 30-50% plućnog arterijskog stabla okludirano embolusima.⁷⁹ Veliki i/ili višestruki embolusi mogu akutno značajno povisiti plućnu vaskularnu rezistenciju koju desni ventrikul ne može akutno kompenzirati. Kod ovih bolesnika najčešća klinička slika je ona iznenadne srčane smrti, uglavnom zbog elektromehaničke disocijacije. Bolesnici se, također, mogu prezentirati sinkopom i/ili sistemskom hipotenzijom i šokom zbog akutnog zatajenja desnog ventrikula čemu dodatno pridonosi i disfunkcija lijevog ventrikula uslijed izbočenja interventrikularnog septuma i posljedičnog malog udarnog, odnosno minutnog volumena.⁸⁰

Kod bolesnika koji prežive prvu epizodu hemodinamski nestabilne plućne embolije dolazi do neurohumoralne, u prvom redu simpatičke aktivacije. Inotropna i kronotropna stimulacija prema Frank-Starlingovu mehanizmu rezultiraju povišenim tlakom u plućnoj arteriji čime se uspostavlja perfuzija u plućnom arterijskom stablu koje nije zahvaćeno embolijom, održava se punjenje lijevog ventrikula i njegov minutni volumen. Na ovaj se način, uz perifernu vazokonstrikciju, stabilizira i održava sistemski tlak i perfuzija.⁸¹ Ovo je posebno važno za održavanje koronarne perfuzije desnog ventrikula. Ipak, vrijednosti tlaka

koje akutno može generirati desni ventrikul, ne prelaze vrijednosti 40-50 mmHg s obzirom da se radi dominantno o volumenu ovisnoj srčanoj šupljini.⁷⁹

Ponovljena hemodinamska destabilizacija može nastupiti obično nakon 24 do 48 sati, najčešće zbog recidiva embolije ili popuštanja desnog ventrikula zbog nemogućnosti kompenzatornih inotropnih i kronotropnih mehanizama da održe funkciju desnog ventrikula kroz duže vrijeme, čak i u odsutnosti recidivnih embolijskih događaja.⁸² Disfunkcija desnog ventrikula najvjerojatnije se pogoršava uslijed nesrazmjera između povećane potrebe za kisikom i smanjene koronarne perfuzije. Uz akutno tlačno opterećenje dolazi dakle i do ishemije desnog ventrikula čime se njegova funkcija dodatno pogoršava.⁸³

Respiratorna insuficijencija u bolesnika s plućnom embolijom u prvom je redu posljedica hemodinamskih poremećaja. Nekoliko je čimbenika koji pridonose hipoksiji tijekom epizode plućne embolije. Sniženi minutni volumen rezultira povećanom desaturacijom miješane venske krvi koja ulazi u plućnu cirkulaciju. Reducirani protok u embolijom zahvaćenim područjima s jedne i povećani protok u embolijom nezahvaćenim dijelovima plućnog arterijskog bazena s druge strane dovode do nesrazmjera ventilacije i perfuzije čime se dodatno pogoršava hipoksemija. Kod otprilike trećine bolesnika, zbog akutne plućne hipertenzije dolazi do inverznog desno–lijevog spoja na razini foramena ovale, dodatne desaturacije arterijske krvi odnosno hipoksemije.⁸⁴

Manji i distalniji trombi, iako ne dovode do težih hemodinamskih posljedica, mogu izazvati alveolarnu pulmonalnu hemoragiju s posljedičnim hemoptizama, pleuritisom i manjim pleuralnim izljevom (plućni infarkt). Iako je njihov utjecaj na plućnu izmjenu plinova najčešće zanemariv, mogu biti od većeg značaja kod onih bolesnika koji od ranije boluju od neke plućne ili srčano-žilne bolesti.

1.5. Klinička slika i dijagnoza bolesti

Plućna embolija je bolest s velikom kliničkom varijabilnošću. Specifični simptomi i znakovi bolesti slični su i podjednako učestali kao i u bolesnika s drugim oboljenjima. Veliki klinički pokus PIOPED II (eng. *Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis II*) pružio je najbolji uvid u kliničku varijabilnost bolesti i ukazao na sljedeću pojavnost simptoma i znakova u bolesnika s plućnom embolijom koji nisu bolovali od drugih srčanih ili plućnih oboljenja.³⁸

- Najučestaliji simptom bolesti bila je dispneja (73%) u miru ili naporu, zatim pleuralna bol (44%), kašalj (34%), ortopneja (28%), sviranje u prsima (21%) te bolnost i otok potkoljenica i/ili natkoljenica (44%). Nastup dispneje bio je najčešće iznenadan, unutar nekoliko sekundi (46% bolesnika) ili minuta (26%).
- Najučestaliji znakovi bolesti bili su tahipneja (54%), tahikardija (24%), hropci (18%), oslabljen šum disanja (17%), naglašen II ton nad pulmonalnim ušćem (15%) i distenzija jugularnih vena (14 %).
- Cirkulatorni kolaps zabilježen je u 8% bolesnika. U ovoj grupi bolesnika dispneja i tahipneja bile su najučestaliji simptomi (82%, odnosno 91% bolesnika) uz kliničke znakove akutnog zatajivanja desnog srca kao što su desnostrani protodijastolički galop (S3), patološko odizanje desnog parasternalnog prostora te povišen tlak u jugularnim venama.
- Simptomi i znakovi DVT-a donjih ekstremiteta također su bili izraženi (47%). Najčešće su se javljali edemi, otvrdnuće donjih ekstremiteta, crvenilo i bolnost ekstremiteta.

Važno je istaknuti da je plućna embolija često asimptomatska bolest. Na ovu činjenicu ukazuje pregled 28 studija koje su među 5233 bolesnika s DVT-om pronašli njih 1665 (32%) s asimptomatskom plućnom embolijom.⁸⁵

Procjena vjerojatnosti plućne embolije od najvećeg je kliničkog značaja prilikom tumačenja dijagnostičkih testova i odabira daljnje dijagnostičke obrade. U 90% slučajeva klinička sumnja na plućnu emboliju postavlja se temeljem anamnestičkih podataka o iznenadno nastaloj dispneji, tahipneji, boli u prsima ili gubitku svijesti. Sinkopa je rijetki, ali važan simptom bolesti jer odražava smanjenu hemodinamsku rezervu bolesnika. U najvećem broju slučajeva udružena je s hipotenzijom i pokazateljima šoka.

Uobičajeni dijagnostički testovi koji se koriste u ambulancama hitne medicinske pomoći nisu od velike pomoći u dijagnosticiranju plućne embolije zbog svoje male osjetljivosti i specifičnosti. Rendgenska slika srca i pluća je često patološki izmijenjena i može pokazivati atelektaze, pleuralni izljev, podignutu hemidijafragmu, ali ovi nalazi nisu specifični za plućnu emboliju.⁸⁶ Ipak, vrijednost rendgenske slike srca i pluća daje dodatne informacije prilikom isključivanja drugih uzroka dispneje ili grudne boli. Plinske analize krvi i pulsna oksimetrija imaju ograničenu ulogu u dijagnosticiranju plućne embolije. Nalaz često upućuje na hipoksemiju, hipokapniju i respiratornu alkalozu, ali ovaj tipični trijas se ne viđa

često.⁸⁷ Na primjer, masivna plućna embolija s hipotenzijom i respiratornim kolapsom može uzrokovati hiperkapniju i kombiniranu respiratornu i metaboličku acidozu (povećana produkcija laktata) s tim da hipoksemija može biti minimalno izražena ili uopće ne mora biti prisutna. Oko 18% bolesnika s plućnom embolijom ima parcijalni tlak kisika arterijske krvi između 85 i 105 mmHg.⁸⁸

Elektrokardiografski znakovi naprezanja desnog ventrikula kao što su inverzija T vala u odvodima V1 do V4, QR uzorak u prvom prekordijalnom odvodu, klasični trijas S1Q3T3 (duboki S u prvom standardnom odvodu uz Q zubac i negativni T val u trećem standardnom odvodu) te novonastali kompletni ili inkompletni blok desne grane nisu dijagnostički specifični za plućnu emboliju, ali mogu pomoći u usmjeravanju kliničke obrade u smjeru točne dijagnoze.^{89, 90} Opisane elektrokardiografske promjene udružene su s težim kliničkim oblicima bolesti i mogu se uočiti u disfunkciji desnog ventrikula uzrokovanog i drugim oboljenjima.

Uloga plazmatskih vrijednosti D-dimera u dijagnostici VTE-a opsežno je istraživana posljednjih godina.⁹¹ D-dimeri predstavljaju razgradne produkte fibrina i mogu se detektirati u plazmi u prisutnosti akutno nastalog tromba zbog istovremene aktivacije koagulacijskog i fibrinolitičkog sustava. Stoga, normalne plazmatske vrijednosti D-dimera (<500 ng/mL) govore u prilog male vjerojatnosti DVT-a ili plućne embolije, odnosno negativna prediktivna vrijednost D-dimera je visoka. S druge strane, iako su D-dimeri visoko specifični za fibrin, specifičnost fibrina za VTE je niska obzirom da se povišena produkcija fibrina vidi u mnogim drugim stanjima kao što su kronična upala, maligna oboljenja, infekcije, nekroze, disekcija aorte, tako da je pozitivna prediktivna vrijednost D-dimera niska zbog čega im je uloga u dijagnostici plućne embolije mala.⁹² Postoji više vrsta eseja za određivanje D-dimera s različitim karakteristikama. Kvantitativni enzimski vezani imunoapsorbirajući (ELISA) esej ima osjetljivost oko 95% i specifičnost oko 40%. U odjelima hitne pomoći negativan ELISA D-dimer test može isključiti plućnu emboliju u oko 30% bolesnika bez dodatne dijagnostičke obrade. Zaključno, negativan nalaz D-dimera mjeren visokosenzitivnim esejom može isključiti plućnu emboliju kod bolesnika s niskim i srednje visokim stupnjem kliničke sumnje.^{91, 93}

Unatoč ograničenoj osjetljivosti i specifičnosti simptoma, znakova i uobičajenih laboratorijskih i slikovnih pretraga, kombinacije ovih nalaza, bilo od strane kliničara ili u sklopu različitih predikcijskih modela, omogućuju probir onih bolesnika koji imaju povećanu

vjerojatnost bolesti i samim tim usmjeravaju daljnju dijagnostičko-terapijsku strategiju. Najčešće korišteni model predložio je Wells sa suradnicima.⁹⁴ Ovaj klinički model zapravo predstavlja zbroj bodova koje kliničari donose na temelju predisponirajućih faktora (dobi >65 godina, ranije DVT, prijeloma ili operacije unutar mjesec dana, maligne bolesti), simptoma (hemoptize i unilateralne boli donjih ekstremiteta) te kliničkih znakova (tahikardija, bolnost donjih ekstremiteta na palpaciju). Na temelju bodovnog sustava bolesnike se sistematizira u tri skupine vjerojatnosti plućne embolije: skupinu niskog, srednjeg i visokog rizika. Model je jednostavan i primjenjiv u svakodnevnoj kliničkoj praksi, ali se pokazalo da reproducibilnost varira među ispitivačima.⁹⁵ Revidirani Ženevski kriteriji također se široko koriste, poglavito u Europi.^{96, 97} Radi se o jednostavnom, uglavnom klinički orijentiranom modelu (također uključuje čimbenike rizika, simptome i znakove bolesti) koji je standardiziran i lako primjenjiv u svakodnevnoj praksi. Prema ovom modelu vjerojatnost plućne embolije može se podijeliti u dvije skupine: bolesnici kod kojih je dijagnoza plućne embolije vjerojatna i bolesnici kod kojih nije. Korištenjem obaju spomenutih modela pokazalo se da od svih oboljelih s kliničkom sumnjom na plućnu emboliju njih oko 10% ima malu vjerojatnost plućne embolije, 30% srednje visoku vjerojatnost dok 65% bolesnika ima visoku kliničku vjerojatnost bolesti.

1.5.1. Kompresijska dopler sonografija

Imajući na umu da oko 90% plućnih embolija ishodište ima u DVT-u donjih ekstremiteta, dijagnostika DVT-a zauzima značajno mjesto u dijagnostici plućne embolije kao dijela sindroma VTE-a.⁹⁷ Kompresijska dopler sonografija potpuno je istisnula venografiju u dijagnostici DVT-a zahvaljujući svojoj visokoj osjetljivosti (95%) i specifičnosti (90%) poglavito u dijagnostici natkoljениčnih tromboza.⁹⁸ U bolesnika s plućnom embolijom kompresijska dopler sonografija dokazala je DVT u oko 30-50% slučajeva.⁹⁹ Kod visoke kliničke sumnje može se izvesti skraćeni ciljani sonografski pregled prepona i poplitealne jame gdje na pozitivni nalaz upućuje izostanak kompresibilnosti dubokih vena. Visoka specifičnost kompresijske dopler sonografije u bolesnika s plućnom embolijom dokazana je u prospektivnoj studiji u kojoj je kod 524 bolesnika učinjena kompresijska dopler sonografija i CT angiografija plućne arterije. Osjetljivost kompresijske dopler sonografije na prisutnost plućne embolije bila je 39% dok je specifičnost iznosila 99%.^{100, 101}

Recentno, sve se više govori o CT venografiji kao jednostavnoj metodi dijagnostike DVT-a koju se često može kombinirati s MSCT angiografijom plućnih arterija. Kombinacija navedenih metoda povećala je osjetljivost na plućnu emboliju s 83% na 90%, dok je specifičnost bila ista (oko 95%).¹⁰¹

1.5.2. Ventilacijsko-perfuzijska scintigrafija pluća

Ventilacijsko-perfuzijska scintigrafija pluća do pojave multidetektorske kompjuterizirane tomografije predstavljala je najšire korištenu metodu u dijagnostici plućne embolije. Evaluacija točnosti i preciznosti metode provedena je u velikom kliničkom pokusu PIOPED (eng. Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis) gdje je ventilacijsko-perfuzijska scintigrafija uspoređivana s tadašnjim zlatnim standardom, angiografijom plućne arterije.¹⁴

Dijagnostička vrijednost metode bila je najbolja kada se ventilacijsko-perfuzijska scintigrafija kombinirala s kliničkom procjenom vjerojatnosti bolesti. Bolesnici s visokom kliničkom sumnjom i visokom vjerojatnošću plućne embolije na ventilacijsko-perfuzijskom scintigramu pluća imali su 95% vjerojatnosti plućne embolije. S druge strane, kod onih koji su imali malu kliničku sumnju i malu vjerojatnost plućne embolije na scintigramu vjerojatnost embolije iznosila je svega 4%.¹⁴

Stoga su se nalazi scintigrafije klasificirali u četiri podgrupe nalaza: normalan ili skoro normalan nalaz, niska, srednje visoka i visoka vjerojatnost plućne embolije. Uredan nalaz scintigrafije praktički isključuje postojanje bolesti.¹⁰² Visoka učestalost nedijagnostičkih scintigrafskih nalaza sa srednje visokom vjerojatnošću bila je predmetom kritike zbog potrebe za daljnjim dijagnostičkim postupcima. Novije metode, kao što su SPECT (eng. *single photon emission computed tomography*) povećale su dijagnostičku točnost i smanjile učestalost nedijagnostičkih nalaza.¹⁰³

1.5.3. Multidetektorska kompjuterizirana tomografija

Razvojem multidetektorske kompjuterizirane tomografije s visokom prostornom i vremenskom razlučivošću i kvalitetnijim prikazom plućne arterije, CT angiografija postala je metodom izbora u dijagnostici plućne embolije u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Metoda

omogućuje izravnu vizualizaciju ugruška najmanje do segmentalne razine ogranaka plućne arterije i ima osjetljivost oko 83% i specifičnost 96%.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ Nadalje, ovom metodom mogu se dokazati i druge patologije kod bolesnika s dispnejom ili bolovima u prsima.

Kod bolesnika s niskom ili srednje visokom kliničkom sumnjom u Wellsovom modelu negativni nalaz CT angiografije imao je visoku negativnu prediktivnu vrijednost za plućnu emboliju (96%, odnosno 89%), kao i visoku pozitivnu prediktivnu vrijednost kod bolesnika s visokom vjerojatnošću embolije (92-96%).^{106, 107}

Veliki broj CT angiografija otvorio je i nekoliko nedoumica. Otvoreno ostaje pitanje 1-5% bolesnika kojima se na CT angiografiji plućne arterije otkrije jedan subsegmentalni tromb.¹⁰⁸ Pozitivna prediktivna vrijednost ovog nalaza je mala, a studije ishoda pokazale su da su bolesnici koji nisu bili tretirani antikoagulantnim lijekovima imali benigni tijek.¹⁰⁹ Kod ove skupine bolesnika predlaže se učiniti kompresijsku dopler sonografiju radi isključivanja DVT-a. Za sada ne postoji jasan stav kako liječiti bolesike sa subsegmentalnom plućnom embolijom i negativnim nalazom kompresijske sonografije što implicira potrebu za dodatnim istraživanjima.

Vrijednosti CT angiografije plućne arterije i ventilacijsko-perfuzijske scintigrafije pluća u dijagnostici plućne embolije izravno su uspoređene u kliničkoj studiji koja je uključila 1417 bolesnika s visokom sumnjom na plućnu emboliju.¹¹⁰ Prevalencija plućne embolije bila je slična u obje grupe i iznosila je 19% u CT grupi i 14% u grupi s ventilacijsko-perfuzijskom scintigrafijom. Među bolesnicima kod kojih je isključena plućna embolija, incidencija plućne embolije tijekom tromjesečnog perioda praćenja bila je podjednaka (0,6% nasuprot 1%). Ovi podaci sugeriraju da CT angiografija plućne arterije nije inferiorna ventilacijsko-perfuzijskoj scintigrafiji pluća u isključivanju plućne embolije.

Uporaba angiografije plućne arterije magnetskom rezonancom u dijagnostici plućne embolije ograničena je zbog brojnih artefakata tijekom snimanja, ali tehnološki razvoj novih uređaja mogao bi u bliskoj budućnosti ponuditi ohrabrujuće rezultate i učiniti metodu dostupnijom.¹¹¹⁻¹¹³ Angiografija pulmonalne arterije pouzdana je, ali invazivna metoda dijagnostike plućne embolije. Danas se najčešće koristi u slučajevima kada su rezultati neinvazivnih pretraga dvojbeni te kod intervencijskih postupaka u liječenju plućne embolije.

1.6. Procjena težine plućne embolije

Težinu plućne embolije trebalo bi u prvom redu razmatrati u svjetlu individualne procjene rizika ranog mortaliteta, a ne anatomskih pokazatelja zahvaćenosti plućne arterije i njezinih organaka. Stoga su smjernice Europskoga kardiološkog društva za dijagnostiku i liječenje plućne embolije preporučile napuštanje dosadašnjih, često nejasnih podjela na masivnu, submasivnu i nemasivnu plućnu emboliju. Prema navedenim smjericama, težina plućne embolije može se stratificirati u nekoliko razreda ovisno o riziku ranog mortaliteta (definiranog kao intrahospitalna smrt ili smrt unutar 30 dana od početnog događaja) temeljenog na prisutnosti pokazatelja rizika. Pokazatelji rizika se, iz praktičnih razloga, mogu podijeliti u tri grupe:

- Klinički: šok i hipotenzija (definirana kao sistemski tlak niži od 90 mmHg ili pad tlaka za više od 40 mmHg tijekom 15 minuta koji nije uzrokovan novonastalom aritmijom, hipovolemijom ili sepsom).
- Disfunkcija desnog ventrikula (dokazana ehokardiografijom ili CT angiografijom te porastom B natriuretičkog peptida (BNP – eng. *Brain Natriuretic Peptide*) ili N terminalnog pro-natriuretičkog peptida (NT-proBNP).
- Biljezi nekroze miokarda: srčani troponin T ili I.

Uzimajući u obzir navedene pokazatelje težine bolesti bolesnici s plućnom embolijom mogu se svrstati u grupu onih s visokim rizikom (procijenjeni rani mortalitet veći od 15%) dok oni koji ne pripadaju navedenoj skupini mogu dalje biti svrstani u grupe sa srednje visokim (intermedijarnim) rizikom (rizik ranog mortaliteta 3-15%) i niskim rizikom (rani mortalitet manji 1%).¹¹⁴ Plućna embolija visokog rizika predstavlja hitno stanje koje zahtijeva neodložnu dijagnostičku i terapijsku strategiju. Dijagnoza plućne embolije srednje visokog rizika postavlja se temeljem dokaza disfunkcije i/ili nekroze desnog ventrikula pri čemu je dovoljan pozitivan jedan od gore navedenih pokazatelja. Spomenuti pokazatelji disfunkcije i/ili nekroze negativni su u bolesnika s embolijom niskog rizika.

1.7. Dijagnostičko-terapijske strategije

1.7.1. Sumnja na plućnu emboliju visokog rizika

Plućna embolija visokog rizika zbog hipotenzije i šoka predstavlja hitno stanje prvog reda jer je život bolesnika izravno ugrožen. Stupanj kliničke sumnje u jedinicama hitne medicinske pomoći obično je visok, a diferencijalna dijagnoza uključuje kardiogeni šok, akutnu valvularnu patologiju, srčanu tamponadu i disekciju aorte. Stoga se, s kliničkog stajališta, ehokardiografija čini najrazumnijom dijagnostičkom metodom u akutnoj fazi bolesti jer potvrđuje ili isključuje navedene druge uzroke hemodinamske nestabilnosti, ali i ukazuje na pokazatelja akutno tlačno opterećenog desnog ventrikula. Kod izrazito nestabilnih bolesnika, ukoliko druge metode nisu dostupne, dijagnoza plućne embolije može se postaviti isključivo ehokardiografijom. Ako je postignuta klinička stabilizacija bolesnika, konačna dijagnoza postavlja se uporabom CT angiografije.

1.7.2. Sumnja na plućnu emboliju srednjeg i niskog rizika

CT angiografija postala je prevladavajuća metoda u dijagnostici plućne embolije. Ventilacijsko-perfuzijska scintigrafija pluća ostaje dobra alternativa, ali se danas rjeđe primjenjuje zbog velikog broja nejasnih rezultata. U inicijalnom pristupu bolesnicima u hitnoj službi klinička evaluacija i određivanje D-dimera čine se prvim logičnim korakom čime se plućna embolija isključuje u oko 30% bolesnika, a tromjesečni tromboembolijski rizik neliječenih bolesnika iznosi svega 1%. Vrijednosti D-dimera ne treba određivati u onih bolesnika kod kojih je klinička vjerojatnost bolesti visoka zbog niske negativne prediktivne vrijednosti. U većini centara CT angiografija predstavlja drugu liniju dijagnostike u bolesnika s pozitivnim nalazom D-dimera i niskom kliničkom sumnjom i prvu liniju u onih s visokom kliničkom sumnjom. Dijagnoza plućne embolije dokazuje se slikovnim prikazom tromba u plućnoj arteriji i njenim ograncima do razine segmentalnih ogranaka. Kao što je ranije navedeno, negativan nalaz CT angiografije s visokom sigurnošću isključuje postojanje bolesti.

1.8. Strategija liječenja bolesnika s akutnom plućnom embolijom

1.8.1. Liječenje bolesnika s plućnom embolijom visokog rizika

Prilikom liječenja bolesnika s plućnom embolijom visokog rizika, inicijalna stabilizacija od najvećeg je značenja i zahtijeva potencijalnu respiratornu i hemodinamsku potporu te uvođenje empirijske antiokoagulantne terapije. Neodloživa oksigenacija putem maske obvezna je kod svih bolesnika s pokazateljima hipoksemije. Teška hipoksemija ili razvoj respiratorne insuficijencije indiciraju intubaciju i eventualnu mehaničku ventilaciju bolesnika, pri čemu treba imati na umu da se prilikom intubacije i mehaničke ventilacije funkcija desnog ventrikula može dodatno pogoršati. O hemodinamskoj potpori treba uvijek razmišljati u stanjima teške hipotenzije i šoka. Intravenska nadoknada volumena je terapija prvog izbora što je pokazala jedna manja studija bolesnika s plućnom embolijom i kardijalnim indeksom $<2,5$ L/min/m². Administracija 500 ml dekstrana u toj je studiji povisila srednje vrijednosti kardijalnog indeksa sa 1,6 na 2,0 L/min/m².¹¹⁵ Prilikom nadoknade tekućine (obično fiziološke otopine) također je potreban oprez zbog povećane napetosti stijenki desnog ventrikula i mogućeg nesrazmjera potrošnje i zahtjeva za kisikom. Preporučuje se primjena 500- 1000 ml tekućine tijekom inicijalnog, stabilizirajućeg perioda liječenja.¹¹⁶ Ukoliko se ovim mjerama ne uspije u hemodinamskoj stabilizaciji bolesnika, indicirana je uporaba inotropnih lijekova. U kliničkoj praksi najčešće su u upotrebi noradrenalin, dobutamin i dopamin. Nisu provedeni odgovarajući klinički pokusi koji bi odgovorili na pitanje optimalne vazopresorne terapije u bolesnika s plućnom embolijom kompliciranom šokom.

Empirijsku antikoagulantnu terapiju potrebno je uvesti bez odlaganja kod svih bolesnika nevezano uz trajanje dijagnostičke obrade, pri čemu treba procijeniti potencijalne rizike krvarenja. Smjernice Europskoga kardiološkog društava preporučuju intravensku primjenu nefrakcioniranog heparina s obzirom da nisu provedeni klinički pokusi s niskomolekularnim heparinima i fondaparinuksom u ovoj skupini bolesnika.¹¹⁴ Kao što je navedeno, terapiju treba uvesti što prije jer je učinkovitost najveća u prva 24 sata koliko je najčešće i potrebno da se uspostave ciljne vrijednosti aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTV). Analiza kliničkih studija pokazala je da je rizik recidiva plućne embolije iznosio 25% ukoliko vrijednosti aPTV-a nisu bile u terapijskim rasponima unutar inicijalna 24 sata od uvođenja heparinske terapije.¹¹⁷

Brojni dokazi podupiru primjenu trombolize u usporedbi s monoterapijom heparinom u cilju brže i potpunije razgradnje tromba, uspostave sistoličkog tlaka i oporavka funkcije

desnog ventrikula. Ipak, njezin utjecaj na rano i kasno preživljavanje još nije potpuno razjašnjen dijelom zbog manjeg broja ispitanika u studijama, nejasnih definicija stabilnih i nestabilnih bolesnika, kao i primjene različitih protokola. Međutim, novije metaanalize koje su istraživale podgrupu bolesnika s plućnom embolijom visokog rizika pokazale su značajnu redukciju recidiva plućne embolije i mortaliteta povezanog s njom u grupi bolesnika liječenih trombolizom u usporedbi s monoterapijom heparinom.¹¹⁸ Studije s alteplazom nisu pokazale povećanu incidenciju velikih krvarenja, poglavito intrakranijalnih.¹¹⁹ Stoga je postignut konsenzus da bi u bolesnika s plućnom embolijom visokog rizika trebalo pokušati rekanalizacijsku terapiju i to u prvom redu trombolitičku.

Kontraindikacije za primjenu trombolize mogu biti apsolutne: hemoragijski moždani udar ili moždani udar nepoznate prirode, ishemični moždani udar u zadnjih 6 mjeseci, oštećenje ili neoplazma središnjeg živčanog sustava, nedavna teža trauma/kirurški zahvat/ozljeda glave unutar 3 tjedna, gastrointestinalno krvarenje unutar mjesec dana, poznato aktivno krvarenje) i relativne: tranzitorna ishemijska ataka u zadnjih 6 mjeseci, peroralna antikoagulantna terapija, trudnoća ili ako je od poroda prošlo manje od 1 tjedan, nekompresibilna ubodna mjesta, traumatska reanimacija, refraktorna hipertenzija (sistolčki krvni tlak >180 mmHg), uznapredovala jetrena bolest, infektivni endokarditis, aktivni peptički vrijed.

U bolesnika s apsolutnim kontraindikacijama za primjenu trombolize ili u onih kod kojih provedena tromboliza nije dovela do hemodinamskog oporavka, kirurška embolektomija predstavlja sljedeću liniju liječenja. Ukoliko embolektomija nije izvediva, može se razmotriti kateterska embolektomija ili fragmentacija. Učinkovitost i sigurnost navedenih postupaka potrebno je još provjeriti kroz kliničke studije.

1.8.2. Liječenje bolesnika s plućnom embolijom srednje visokog i niskog rizika

Preporuke Europskoga kardiološkog društva naglašavaju da je potrebno bez odgode započeti s antikoagulantnom terapijom u bolesnika s visoko i srednje vjerojatnom PE dok je dijagnostička obrada još u tijeku. Niskomolekulski heparin ili fondaparinuks je preporučeni oblik početnog liječenja za većinu bolesnika s PE-om koji nije visokog rizika. Rutinska uporaba trombolize u bolesnika koji nisu visokorizični ne preporučuje se, no može biti

razmotrena u pojedinim bolesnika srednjeg rizika. Trombolitička terapija nije indicirana kod niskorizičnih bolesnika. Kod bolesnika s visokim rizikom od krvarenja i kod bolesnika s teškom bubrežnom insuficijencijom, nefrakcionirani heparin s ciljnim vrijednostima aPTV-a >1,5-2,5x od normale preporučuje se kao oblik početnog liječenja. Početnu terapiju s nefrakcioniranim heparinom, niskomolekulskim heparinom ili fondaparinuksom treba nastaviti najmanje 5 dana te je potom zamijeniti antagonistima vitamina K, ali tek nakon što su dosegnute ciljne vrijednosti INR-a tijekom najmanje 2 uzastopna dana.

1.8.3. Dugotrajna antikoagulantna terapija i sekundarna profilaksa

Cilj je dugotrajne profilaktičke terapije antagonistima vitamina K prevencija recidiva tromboembolijskih događaja i treba se provoditi u većine bolesnika nakon početnog događaja. Niskomolekulatni heparin može biti korišten kao alternativa u bolesnika s aktivnom malignom bolesti. Ciljna vrijednost INR-a trebala bi se u ovih bolesnika održavati oko 2,5 (raspon 2,0-3,0). Većina studija koje su istraživale ovu problematiku bila je vođena kod bolesnika s DVT-om, dok je jedna bila fokusirana na bolesnike s plućnom embolijom. Jedna od navedenih studija pokazala je 20% stopu recidiva tijekom tromjesečnog praćenja bolesnika s preboljelom trombozom koji nisu dobivali dugotrajnu antikoagulantnu profilaksu.¹²⁰ Druge su studije pokazale da je stopa recidiva bila veća ukoliko se terapija provodila tijekom 4-6 tjedana u usporedbi sa standardnom dužinom liječenja od 3-6 mjeseci.¹²¹ Nadalje, provedeno je više kliničkih pokusa koji su istraživali trajanje oralne antikoagulantne terapije, a čiji bi se zaključci mogli sažeti u sljedećih nekoliko činjenica:

- trajanje terapije ne bi trebalo biti ograničeno na 4-6 tjedana u bolesnika s VTE-om nepoznata uzroka (idiopatski VTE)
- rizik recidiva VTE bio je sličan u grupi bolesnika kod kojih je antikoagulantna terapija prekinuta nakon 6-12 mjeseci u sporedbi s onom koja je trajala 3 mjeseca
- neograničeno, dugotrajno antikoagulantno liječenje reducira rizik recidiva VTE-a za oko 90%, ali nosi rizike većih krvarenja.^{122, 123}

Pri uvođenju antikoagulantne terapije potrebno je odvagati potencijalne rizike krvarenja s jedne i rizik recidiva VTE-a s druge strane. Aktivna maligna bolest predstavlja veliki rizični čimbenik za recidiv VTE-a s oko 20% ponavljanih VTE-a nakon početnog događaja, zbog čega se u ovih bolesnika preporučuje dugotrajna (najčešće doživotna)

sekundarna profilaksa oralnim antikoagulansima. Dugotrajna profilaksa preporučuje se i kod bolesnika s nasljednim trombofilijama.

Procjena rizika recidivirajućih VTE-a u bolesnika s idiopatskim VTE-om puno je složenija i predstavlja značajan klinički problem. Prilikom odluke o uvođenju i trajanju oralne antikoagulantne terapije sljedeći čimbenici rizika mogu pomoći u identificiranju bolesnika s povišenim rizikom (relativni rizik 1,5-2,0): raniji VTE, antifosfolipidni sindrom, muški spol, nasljedne trombofilije, rezidualni tromb u proksimalnim dubokim venama nogu. Pokazalo se da dodatni rizik nosi i ehokardiografijom dokazana perzistentna disfunkcija desnog ventrikula prilikom otpusta bolesnika. S druge strane, čini se da negativan test D-dimera mjesec dana po prekidu terapije oralnim antikoagulansima ima određenu protektivnu ulogu s obzirom da relativni rizik iznosi svega 0,4. Bolesnici s prvom epizodom idiopatskog VTE-a morali bi biti liječeni oralnim antikoagulansima najkraće kroz tri mjeseca nakon čega bi trebalo reevaluirati kliničku vjerojatnost retromboze, te donijeti odluku o daljnjoj terapiji. Bolesnici s recidivirajućim idiopatskim VTE-om trebali bi doživotno uzimati oralne antikoagulanse.

Kod bolesnika s reverzibilnim čimbenicima rizika za razvoj VTE-a (kirurški zahvat, trauma, ležanje u bolnici, terapija estrogenima i trudnoća) preporučuje se sekundarna prevencija u trajanju od 3 mjeseca.

Kao što je navedeno, prilikom uvođenja antikoagulantne terapije potrebno je procijeniti rizik krvarenja kod svakog bolesnika. Najčešći rizični čimbenici su: visoka dob (poglavito iznad 75 godina), ranije gastrointestinalno krvarenje, hemoragijski moždani udar, kronična bubrežna i jetrena bolest, pridružena antiagregacijska terapija, loša kontrola i praćenje antikoagulacijskih parametara. Potreba za redovitim mjerenjima protrombinskog vremena, odnosno INR-a često predstavlja zapreku optimalnom terapijskom odgovoru. U tijeku su studije učinkovitosti novijih antikoagulantnih lijekova, inhibitora aktiviranog faktora X (rivoroxabam i apixabam) i selektivnih inhibitora trombina (dabigatran) kod kojih nije potrebno kontrolirati spomenute laboratorijske parametre.

1.9. Disfunkcija desnog ventrikula u plućnoj emboliji

1.9.1. Desni ventrikul – anatomija i funkcija

Desni ventrikul predstavlja srčanu strukturu u koju se putem gornje i donje šuplje vene preko desnog atrija ulijeva sistemska venska krv koja potom plućnom arterijom odlazi u pluća gdje se oksigenira. Anatomski je desni ventrikul položen neposredno iza prsne kosti i tradicionalno se može podijeliti u tri segmenta: 1) ulazni segment koji se sastoji od trikuspidne valvule, korda tendineja i papilarnih mišića, 2) trabekulirani vršak i 3) infundibulum ili konus koji se nastavlja na izlazni trakt i pulmonalnu valvulu.¹²⁴ Prisutnost infundibuluma jedna je od značajki koja anatomski razlikuje desni od lijevog ventrikula što može biti od velike koristi u dijagnostici pojedinih prirodnih grešaka srca. Struktura i funkcija desnog i lijevog ventrikula uvelike se razlikuju prvenstveno zbog kompleksnih hemodinamskih razlika u plućnom, odnosno sistemskom arterijskom krvotoku. Plućna cirkulacija predstavlja vaskularni sustav niskog otpora (oko 1/6 sistemskog) visoke rastezljivosti stijenki krvnih žila koji je sposoban kompenzirati i četverostruki porast udarnog volumena desnog ventrikula bez značajnog porasta tlaka.¹²⁵ U normalnim uvjetima transpulmonalni gradijent od samo 5 mmHg dovoljan je za ostvarivanje urednog protoka kroz plućnu cirkulaciju čineći tako desni ventrikul pumpom koja funkcionira po principu niskog tlaka i povećanog protoka. Na ovaj način serijski spojeni desni i lijevi ventrikul ostvaruju jednaki minutni volumen. Dok su kardiomiociti lijevog ventrikula prvenstveno paralelno smješteni i ventrikul dobija elipsoidni oblik, kod desnog ventrikula su položeni u seriji čime on dobiva oblik polmjeseca. Stijenka desnog ventrikula posljedično je značajno tanja (normalno do 5 mm) od one lijevoga (do 10 mm), čime u odnosu na lijevi ventrikul desni predstavlja šupljinu manje mase, ali većeg volumena.¹²⁶ Zbog svega navedenog mogućnost prilagodbe desnog ventrikula na akutni porast tlaka u plućnoj cirkulaciji je ograničena, tako da udarni, odnosno minutni volumen može ostvarivati pri srednjem tlaku u plućnoj arteriji do maksimalno 40 mm žive. Daljnji porast tlaka dovodi do linearnog pada udarnog volumena, odnosno popuštanja desnog ventrikula.

Koronarna opskrba miokarda desnog ventrikula događa se u 80% slučajeva putem desne koronarne arterije i njenih ogranaka i to tijekom sistole i dijastole, za razliku od lijevog ventrikula gdje se većina koronarne opskrbe događa tijekom dijastole. Akutno tlačno opterećenje desnog ventrikula dovodi do ispada sistoličke komponente miokardne perfuzije,

povećanog zahtjeva miokarda za kisikom s posljedičnom ishemijom, nekrozom miocita i dodatnim popuštanjem sistoličke funkcije desnog ventrikula.¹²⁷

Akutno tlačno opterećenje desnog ventrikula i njegova akutna disfunkcija najčešće se vidi u bolesnika s plućnom embolijom gdje predstavlja središnji hemodinamski događaj i izravno utječe na prognozu. Hemodinamski odgovor desnog ventrikula na akutnu plućnu emboliju ne ovisi samo o veličini embolusa i opsegu plućne opstrukcije, nego i o fiziološkom odgovoru na vazoaktivne supstance koje se otpuštaju tijekom embolijskog događaja kao i o ukupnom kardiorespiratornom statusu bolesnika. Kod bolesnika s ranije poznatom srčanom ili plućnom bolesti dovoljno je da 25-30% plućne vaskulature bude okludirano da tlakovi u plućnoj arteriji počnu značajnije rasti. Kako je navedeno, u normalnim fiziološkim uvjetima desni ventrikul je u mogućnosti generirati srednji plućni tlak do oko 40 mmHg što kod bolesnika bez ranije poznatog srčanog ili plućnog oboljenja zahtijeva opstrukciju 50-75% plućne vaskulature. Nadalje, hipoksijom uzrokovana vazokonstrikcija dodatno doprinosi porastu tlaka, kao i oslobađanje vazoaktivnih supstanci kao što su tromboksan, histamin, serotonin i slično.

Višestruka klinička ispitivanja uvjerljivo su dokazala da disfunkcija desne klijetke hipotenzivnih i normotenzivnih bolesnika s plućnom embolijom izravno utječe na ranu smrtnost. Rezultati su objedinjeni u metaanalizi Woldea i suradnika i jasno ukazuju da je popuštanje desnog ventrikula udruženo s dvostruko većom smrtnosti.¹²⁸ Bolesnici s masivnom plućnom embolijom i izraženom disfunkcijom desnog ventrikula imaju izrazito lošu prognozu i rani mortalitet do 65%.¹²⁹ Nadalje, kod bolesnika s trajnom disfunkcijom desnog ventrikula povećana je učestalost ponovljenih embolija plućne arterije i njenih ogranaka. Kad je riječ o hemodinamski stabilnim bolesnicima, a prema metaanalizi Sancheza i suradnika, disfunkcija desnog ventrikula također je udružena s povećanim mortalitetom.¹³⁰ Štoviše, spomenuti autori ističu da je disfunkcija desne klijetke snažni pretkazatelj rane intrahospitalne kliničke nestabilnosti u prosjeku $72,8 \pm 18,6$ sati po prijemu. Kliničko pogoršanje bolesnika s održanim tlakom i pokazateljima disfunkcije desnog ventrikula može, prema metaanalizi Matthews i McLaughlin, nastupiti 12-48 sati po inicijalnom nastupu bolesti zbog ponovljenog embolijskog događaja, ali i progresivnog popuštanja, odnosno nemogućnosti desnog ventrikula da kompenzira akutno povišene tlakove u plućnoj cirkulaciji.¹³¹

1.9.2. Ehokardiografija u procjeni disfunkcije desnog ventrikula

Akutna plućna embolija predstavlja prototip akutnoga plućnog srca. Opstrukcija više od 30% plućnog vaskularnog bazena obično dovodi do morfoloških i hemodinamskih promjena koje se mogu detektirati ehokardiografijom. Opsežnost ehokardiografskih promjena proporcionalno je povezana sa stupnjem opstrukcije. Ehokardiografija je neinvazivna, bezopasna metoda koja se može izvesti uz krevet bolesnika i koja putem jedno- i dvodimenzionalnog prikaza, kao i hemodinamskim doplerskim mjerenjima, daje brz i točan uvid u hemodinamiku akutno tlačno opterećenog desnog ventrikula.

Najčešći ehokardiografski pokazatelj akutno tlačno opterećenog desnog srca kod većih embolizacija plućne arterije je dilatacija desnog ventrikula. Dilatacija desnog ventrikula predstavlja kompenzacijski mehanizam rastezljive šupljine male mase i većeg volumena u svrhu održavanja udarnog, odnosno minutnog volumena. Ove se promjene najbolje uočavaju u apikalnoj projekciji četiri šupljine gdje se jasno može usporediti veličina desnog u odnosu na veličinu lijevog ventrikula.¹³² U normalnim uvjetima veličina desnog ventrikula je otprilike 2/3 lijevog ventrikula. Dilatacijom desnog ventrikula u apikalnoj projekciji smatra se omjer enddijastoličkog promjera desnog naspram lijevom ventrikulu veći od 0,6. U procjeni dilatacije desnog ventrikula od velike je koristi i duga parasternalna os u kojoj se najbolje prikazuje infundibularni dio. Prema različitim autorima, dilatacijom desne klijetke smatra se enddijastolički promjer veći od 27 odnosno 30 mm.

S obzirom da je kompenzacijski mehanizam dilatacije ograničen, akutni porast tlaka u desnom ventrikulu dodatno može dovesti i do pomaka interventrikularnog septuma s desne prema lijevoj strani koji se može uočiti tijekom sistole i dijastole. Interventrikularni septum se „izravnava“, čime lijevi ventrikul poprima oblik slova D, a opisana promjena najbolje se uočava u kratkoj parasternalnoj projekciji. Pomak, odnosno „izravnavanje“ interventrikularnog septuma, također se mogu jasno prikazati u jednodimenzijском ili M modu u dugoj parasternalnoj projekciji ili dvodimenzijски u spomenutoj kratkoj parasternalnoj i apikalnoj projekciji četiri šupljine. Pomak interventrikularnog septuma, poglavito ako se događa tijekom dijastole može kompromitirati dijastoličko punjenje lijevog ventrikula što može dovesti do dodatnog hemodinamskog pogoršanja bolesnika. Stoga je ehokardiografska detekcija pomaka interventrikularnog septuma od velike važnosti u terapijskoj odluci nadoknade tekućine u cilju sprečavanja dodatne dilatacije desnog ventrikula i smetnji utoka u lijevo srce.^{80, 133}

Poremećaji kontraktilnosti stijenki desnog ventrikula predstavljaju treći značajni morfološki pokazatelj akutnog tlačnog opterećenja i najbolje se uočavaju u apikalnoj projekciji četiri šupljine. Klasičnu sliku hipokinezije stijenki opisao je McConnell, a ona se očituje regionalno smanjenom kontraktilnošću slobodne stijenke desnog ventrikula, dok se vršak desnog ventrikula uredno ili ponekad hiperkinetski giba.¹³⁴ Moguće patofiziološko objašnjenje ovih regionalnih promjena kontraktilnosti upućuje na regionalnu ishemiju lateralne slobodne stijenke desnog ventrikula, dok se vršak istodobno giba s hiperdinamskim vrškom lijevog ventrikula. Specifičnost McConnellovog znaka u dijagnostici plućne embolije je oko 94% dok je osjetljivost oko 20%, a opisane promjene u kontraktilnosti miokarda desne klijetke najčešće se uočavaju kod opsežnih embolija plućne arterije.^{135, 136}

Druge indirektne morfološke karakteristike akutno tlačno opterećenog desnog ventrikula uključuju dilataciju desnog atrija uz proširenu donju šuplju venu i hepatalne vene. Tijekom inspirija izostaje fiziološki kolaps donje šuplje vene što indirektno odražava visoke tlakove punjenja desnog srca. Opisane promjene najbolje se uočavaju jedno i dvodimenzijskim prikazima iz subkostalne projekcije.

Stupanj plućne hipertenzije mjeren doplerskim tehnikama varira kod bolesnika s akutnom plućnom embolijom i direktno odražava sposobnost desnog ventrikula da održi udarni volumen u uvjetima akutne vaskularne opstrukcije. Kako je ranije istaknuto, desni ventrikul u uvjetima akutne opstrukcije u ranije zdravih pojedinaca može generirati srednji tlak oko 40 mmHg. Stoga, masivne embolizacije plućne arterije s višim tlakovima od navedenog dovode do akutnog popuštanja desnog ventrikula i stanja šoka. Indirektna mjerenja plućne hipertenzije ehokardiografijom najučinkovitije se mogu izvesti iz apikalne projekcije četiri šupljine obzirom da se iz navedene projekcije najbolje doplerom uočava trikuspidna regurgitacija. Iz brzine protoka trikuspidne regurgitacije indirektno se izračunava tlak u desnom ventrikulu odnosno plućnoj arteriji po Bernoullijevom principu (pojednostavljena formula: tlak=4xbrzina trikuspidnog protoka). Brzina protoka trikuspidne regurgitacije u bolesnika s plućnom embolijom mjerena kontinuiranim doplerom je umjerena i najčešće ne prelazi 2,7 m/s što također upućuje na nemogućnost desnog ventrikula da generira viši tlak punjenja. Brzine protoka veće od 2,7 m/s najčešće upućuju na preegzistirajuću srčanu i/ili plućnu bolest. Povećan otpor u plućnoj arteriji može se putem pulzirajućeg doplera dokazati u kratkoj parasternalnoj osi mjerenjem tzv. akceleracijskog vremena plućne arterije (PA AT – eng. *pulmonary artery acceleration time*) koje je u ovih bolesnika skraćeno (normalne vrijednosti su oko 80-100 ms).¹³⁷ Prema istraživanju Kurzyna i suradnika kombinacija PA AT

<60 ms i tlaka dobivenog preko trikuspidnog protoka <60 mmHg pokazuje 94% specifičnost i 36% osjetljivost. Takozvani „60/60“ znak može povećati osjetljivost bez kompromitiranja specifičnosti u ehokardiografskoj dijagnostici akutne plućne embolije.¹³⁸

Dosadašnja ispitivanja uloge ehokardiografije u dijagnostici akutne plućne embolije ukazala su na činjenicu da je osjetljivost metode 50-60%, a specifičnost 80-90%. Jedini sigurni ehokardiografski pokazatelj plućne embolije je izravni prikaz embolusa na bifurkaciji plućne arterije i u početnim segmentima glavnog desnog ili lijevog ogranka. U prosjeku 40-50% bolesnika s plućnom embolijom ima ehokardiografske pokazatelje poremećaja kontraktilnosti stijenki desnog ventrikula. U onih s embolijom visokog rizika ehokardiografske promjene se mogu uočiti i do 80% slučajeva. Imajući u vidu navedene činjenice transtorakalna ehokardiografija igra značajnu ulogu u diferencijalnoj dijagnozi hemodinamski ugroženih bolesnika gdje ehokardiografija može isključiti druge uzroke hemodinamskih poremećaja kao što su akutna ishemijska i valvularna bolest, tamopnada srca i popuštanje srca druge etiologije.^{139, 140} Nadalje, s obzirom na visoku osjetljivost ehokardiografije u bolesnika visokog rizika, aktualne smjernice Europskoga kardiološkog društva preporučuju ehokardiografiju kao dijagnostičku metodu izbora kod svih bolesnika gdje nije moguće učiniti multidetektorsku CT angiografiju plućne arterije.¹¹⁴ Ipak, ukupno gledajući kod bolesnika s niskim ili intermedijarnim rizikom, dakle onih bez znakova akutne hemodinamske, nestabilnosti smanjena osjetljivost metode ukazuje na činjenicu da se ehokardiografija ne može koristiti u dijagnostici ovih bolesnika s akutnom plućnom embolijom, ali recentna istraživanja ističu njezinu važnost u procjeni disfunkcije desnog ventrikula i njenog utjecaja na klinički ishod bolesti. Nažalost, do sada nije donesen jedinstveni stav o tome koji je najpouzdaniji ehokardiografski kriterij u procjeni disfunkcije desnog ventrikula. Stoga, jedino potpuno uredni nalaz ehokardiograma desnog srca može svrstati bolesnike u grupu niskog rizika.

Metaanaliza Sancheza i suradnika koja je uključila 5 studija s ukupno 475 bolesnika u kojima je ispitivana prognostička vrijednost ehokardiografije u stupnjevanju rizika ukazala na značajno povišen rizik ranog mortaliteta u hemodinamski stabilnih bolesnika s ehokardiografskim pokazateljima disfunkcije desnog ventrikula [relativni rizik 2.53; 95% interval pouzdanosti 1.17–5.50]. Autori međutim ističu da rezultat treba dodatnu provjeru s obzirom na veliku metodološku razliku analiziranih studija.¹³⁰ Do sličnih zaključaka došli su i ten Wolde i suradnici u metaanalizi 7 studija koje su ispitivale povezanost ehokardiografijom verificirane disfunkcije desnog ventrikula na rani klinički ishod bolesti.¹²⁸

Prema navedenim autorima studije ukazuju na najmanje dvostruki porast rizika mortaliteta u bolesnika s ehokardiografskim pokazateljima disfunkcije desnog ventrikula. Navedenim tvrdnjama u prilog idu istraživanja Grifonija i Ribeira u kojima je pokazano da bolesnici s normalnim ehokardiografskim nalazom imaju odličan ishod s intrahospitalnom smrtnošću povezanom s plućnom embolijom manjom od 1%.¹⁴¹ Smjernice Europskoga kardiološkog društva za dijagnostiku i liječenje akutne plućne embolije preporučuju ehokardiografiju (sa ili bez biomarkera) u procjeni disfunkcije desnog ventrikula radi dodatnog probira hemodinamski stabilnih bolesnika s povećanim intrahospitalnim rizikom komplikacija i mortaliteta.¹¹⁴ Smjernice i većina autora slažu se u tvrdnji da su potrebna daljnja istraživanja s ciljem definiranja jasnih ehokardiografskih kriterija u procjeni disfunkcije desne klijetke i njezine povezanosti s ishodom bolesti.

1.9.3. Natrijuretički peptidi

Povijest natrijuretičkih peptida seže od polovice pedesetih godina XX. stoljeća, kada je Kish sa suradnicima opisao postojanje sekretornih granula u atriju gvinejske svinje. Ubrzo nakon njega su Henry i Pearce prvi pripisali srcu i moguću endokrinu ulogu. Naime, ustanovili su da podvezivanje lijevoga atrija u pasa za posljedicu ima pojačanu diurezu. Dvadeset i pet godina kasnije je Bold sa suradnicima injiciranjem homogenata srčanog atrija štakora potaknuo na pojačanu diurezu. Sva tri glavna natrijuretska peptida: atrijalni natrijuretski peptid (ANP); moždani, odnosno B-tip natrijuretskog peptida (BNP) i C-tip natrijuretskog peptida (CNP), u svojoj strukturi sadrže zajedničku prstenastu sekvencu duljine 17 aminokiselinskih ostataka, koju tvore disulfidnim mostovima premoštena dva cisteinska ogranka.¹⁴² Polovicom 80-ih godina otkrivena je aminokiselinska sekvenca natrijuretskih peptida.¹⁴³ ANP se predominantno stvara u miocitima atrija, BNP u miocitima atrija i ventrikula, a CNP u centralnom živčanom sustavu (CNS) i u velikim krvnim žilama. BNP je polipeptid građen od 32 aminokiseline koji u svojoj strukturi sadrži prstenastu strukturu svojstvenu svim natrijuretskim peptidima. Otkriven je 1988. godine u tkivu mozga svinje, što objašnjava pridjev moždani (engl. *brain*) u njegovu nazivu. Ubrzo nakon toga je ustanovljeno da su glavni izvori BNP-a u plazmi srčane klijetke. BNP je osjetljiviji i specifičniji pokazatelj oštećenja ventrikula od ostalih natrijuretskih peptida. Otpuštanje BNP-a izravno je proporcionalno volumenu rastezanja ventrikula i prekoračenja dijastoličkoga krvnoga tlaka. BNP je, u usporedbi s drugim neurohormonima, korisniji pri procjeni mortaliteta kod

bolesnika s kroničnim oštećenjima srca koja su karakterizirana složenim kardiorrenalnim, hemodinamskim i neurohormonalnim promjenama.¹⁴⁴ Ekspresija gena za BNP u srčanim ventrikulima inducira se u vremenu od samo jednog sata kao odgovor na prekoračenje tlaka i volumena. U miocitima nastaje pre-pro-BNP duljine 134 aminokiseline, koji u svojoj strukturi također sadrži karakterističnu prstenastu sekvencu. Odvajanjem signalnog peptida (26 aminokiselina) od njega nastaje proBNP (108 aminokiselina) koji se razlaže na dva fragmenta: NT-proBNP (1-76 aminokiseline) i BNP (77-108 aminokiselina). Iz proBNP-a nastaju ekvimolarne količine NT-proBNP i BNP. Oba se peptida neprestano stvaraju u srcu i nalaze se u cirkulaciji zdravih ljudi u mjerljivim pikomolarnim koncentracijama.^{145, 146} BNP se uklanja iz organizma vezanjem sa specifičnim receptorima i djelovanjem endopeptidaza, a NT-proBNP se uklanja isključivo filtriranjem u glomerulima. NT-proBNP je biološki inaktivan peptid MM 8,5 kD, a vrijeme njegova poluživota je 120 minuta. Za razliku od njega, BNP (MM 3,5kD; t_{1/2} 22 min) je aktivni hormon koji potiče vazodilataciju, natrijurezu i diurezu. Gore navedeno djelomično objašnjava širu primjenu BNP-a od NT-proBNP-a. Osim što ima brži klirens od NT-proBNP-a, na njegovu koncentraciju manje utječe starosna dob i status bubrega. Premda se BNP i NT-proBNP izlučuju u omjeru 1:1, njihova koncentracija u krvi nije u ekvimolarnom omjeru. Razlog tomu je različito poluvrijeme života. BNP zbog gotovo šest puta kraćeg t_{1/2}, bolje od NT-proBNP-a odražava kratkotrajne promjene statusa bolesnika.^{144, 147} Natrijuretski peptidi čine porodicu srčanih neurohormonskih biljega s izraženim vazodilatacijskim učinkom koji postižu tek nakon vezanja s visokoafinitetnim receptorima na ciljnim stanicama (endotelne, stanice glatke mišićne mase krvnih žila). U tkivima sisavaca su identificirane tri različite vrste receptora za natrijuretske peptide: A, B i C.^{148, 149}

Značenje BNP-a u regulaciji homeostaze vode i elektrolita proizlazi iz njegovog snažnog natrijuretskog, diuretskog i vazorelaksirajućeg djelovanja. Sposobnost relaksacije krvnih žila svojstvo je koje ovaj peptid čini posebice značajnim u stanjima poput hipervolemije. BNP djeluje na bubrege povećanjem glomerularne filtracije i posljedično, povećanjem količine izlučenoga natrija. Na razini bubrega natrijuretski peptidi stimuliraju dilataciju aferentnih renalnih arteriola te konstrikciju eferentnih arteriola. Time se povećava tlak u glomerularnim kapilarama i posljedično, jačina glomerularne filtracije.¹⁵⁰ Kako se BNP sintetizira, pohranjuje i otpušta u tkivu ventrikula kao odgovor na intenzitet transmuralnog tlaka u njima, povećanje koncentracije tog natrijuretskog peptida koristan je biljeg kongestivnih oštećenja srca te stoga može biti korisno i u "predskazivanju" mortaliteta gdje je

određivanje koncentracija BNP-a odnosno NTproBNP-a i doživjelo najširu primjenu.¹⁵¹ Nadalje, koristan je biljeg za procjenu djelotvornosti liječenja bolesnika s oštećenjima srca, posebice onih kod kojih je zabilježena hipertrofija LV.^{152, 153} Zatajivanje srca se nerijetko teško dijagnosticira zato što su simptomi nedovoljno specifični i osjetljivi. To posebice dolazi do izražaja kod osrednje izraženih simptoma, starijih bolesnika ili onih kod kojih postoje komorbidna stanja koja oponašaju zatajenje srca (plućne bolesti, pretilost).¹⁵⁴⁻¹⁵⁶ Dijagnostička osjetljivost BNP-a kao biljega zatajenja srca u ranijim je istraživanjima je bila veća od 90%, a specifičnost se kretala u rasponu 80-90%. Nevedena dijagnostička vrijednost nije uočana samo u manjim istraživanjima, nego i većim multicentričnim studijama. U jednom od njih je na uzorku od 1586 bolesnika sa zaduhom dokazana uporabljivost BNP-a u razlikovanju nesrčanog i srčanog (posljedica zatajenja srca) uzroka zaduhe. Koncentracija BNP-a je bila pouzdaniji pokazatelj konačne dijagnoze zatajivanja srca u usporedbi s ANP-om i istisnom frakcijom LV. Čini se da je ponajbolji razlog za uvođenje određivanja koncentracije BNP-a u dijagnostiku hitnih stanja njegova izrazito visoka negativna prediktivna vrijednost. Uz cut-off od 100pg/mL, koncentracija BNP-a s 89% dijagnostičkom osjetljivošću i 99% dijagnostičkom specifičnošću može razlikovati zdrave osobe od bolesnika sa zatajivanjem srca.¹⁵⁷⁻¹⁶⁰ Temeljem toga dobivena je visoka negativna prediktivna vrijednost (96%), pa ne iznenađuje činjenica da je i Federal Drug Administration (FDA) 2000., odnosno 2004. godine odobrila određivanje BNP-a, odnosno NT-proBNP-a u dijagnostici zatajivanja srca. Asimptomatska disfunkcija LV je u najmanju ruku jednako česta kao i simptomatsko zatajenje srca. Potreba za nalaženjem jednostavnog probiranja za ovaj poremećaj razumljiva je jer bi omogućila pravovremenu terapiju bolesnika beta-blokatorima i ACE inhibitorima, čime bi se umanjio stupanj progresije bolesti. Kako su neke od populacija bolesnika izložene povećanom riziku od asimptomatske disfunkcije LV-a, npr. dijabetičari, bolesnici koji su nedavno imali infarkt, bolesnici sa završnim stadijem kronične bolesti bubrega (KBB), uporaba BNP-a kao biljega ovog poremećaja se pokazala opravdanom.¹⁶¹⁻¹⁶³ U randomiziranom istraživanju je kod 2045 osoba starijih od 45 godina ustanovljeno da povećanje obima dijastoličkog oštećenja prati istodobno i porast koncentracije BNP-a.¹⁶⁴ Osim uz gore spomenuto, dijagnozu oštećenja srca i probiranje asimptomatske disfunkcije LV-a, čini se da najveći potencijal BNP-a leži upravo u njegovoj velikoj prognostičkoj moći. Naime, cijeli je niz istraživanja potvrdio da su veće koncentracije BNP-a povezane s povećanim kardiovaskularnim i sveopćim mortalitetom, neovisno o dobi, NYHA klasifikaciji, prethodnom infarktu miokarda te istisnoj frakciji LV.^{160, 165}

Akutno tlačno opterećenje desnog ventrikula dovodi i do neurohumoralne aktivacije odnosno izlučivanja natriuretičkih peptida, u prvom redu BNP-a odnosno njegove inaktivne inačice NT-proBNP-a. BNP i NT-proBNP luče srčani miociti u stanjima povećane napetosti stijenki odnosno rastegnutosti miocita. Kao što je ranije navedeno, njihova je uloga široko ispitivana u bolesnika sa zatajenjem lijevog srca, ali je dokazano je da su vrijednosti BNP-a i NT-proBNP-a povišene i u bolesnika s plućnom embolijom. Slično kao i u slučaju troponina, vrijednost BNP-a i NT-proBNP-a u dijagnostici plućne embolije je ograničena zbog niske specifičnosti (oko 62%) i osjetljivosti (60%).¹⁶⁶ Međutim, postoji jasna povezanost povišenih vrijednosti BNP-a i NT-proBNP-a s ranom smrtnošću i komplikacijama plućne embolije što su jasno pokazale dvije metaanalize. Prva, koja je objedinila 16 studija dovela je do zaključka da su povišene vrijednosti BNP-a (>100 pg/mL) udružene s šesterostrukim porastom rane smrtnosti bolesnika s plućnom embolijom.¹⁶⁷ Povišene vrijednosti NT-proBNP (>600 ng/L), prema ovoj metaanalizi, povećavaju rizik rane smrtnosti čak 16 puta. Drugom metaanalizom obuhvaćeno je 13 studija i 1132 bolesnika, a uočeno je da je smrtnost bolesnika s plućnom embolijom i povišenim vrijednostima BNP-a i NT-proBNP-a u prvih 30 dana također značajno povišena (OR 7,6, 95% CI 3,4-17). Štoviše, pokazalo se da povišene vrijednosti BNP (>90 pg/mL) mogu predvidjeti i druge značajne nepovoljne ishode kao što su kardiopulmonalna reanimacija, potreba za mehaničkom ventilacijom i vazopresornom terapijom, dok su normalne vrijednosti BNP-a (<50pg/mL) udružene s blažim tijekom bolesti.¹⁶⁸

1.9.4. Srčani troponin

Troponin predstavlja kompleks od tri regulatorna proteina (troponin C, troponin I i troponin T) nužna za mišićnu kontrakciju i nalazi se u poprečnoprugastom i srčanom mišiću. Mišićna kontrakcija kompleksan je skup interkacija miozina i aktina odnosno tzv. tankih mišićnih filamenata koje čine aktin, tropomiozin i troponin. Troponin je vezan za protein tropomiozion i nalazi se brazdi između filamenata aktina u mišićnom tkivu. Tropomiozion je vlaknasti protein koji se povezuje u dugačke niti. Svaka molekula tropomiozina omotava se oko sedam molekula aktina i u nedostatku kalcija sprečava vezanje glave miozina na tanke miofibrile. Troponin je globularni protein kojega aktivira intracelularni kalcij i čija je osnovna funkcija da konformacijskom promjenom tropomiozina oslobodi vezna mjesta na molekuli aktina i omogući vezanje S1 glave miozina na aktin čime se omogućuje aktivna kontrakcija u srčanom i poprečnoprugastom mišiću.¹⁶⁹ Aktivacija akcionsko-miozinskog kompleksa događa

se na sljedeći način: depararizacijom mišićne membrane oslobađa se kacij i sarkoplazmatske mrežice, a oslobođeni kacij veže se na troponin C koji potom dovodi do konformacijskih promjena na molekuli troponina I koja se veže na aktin i stabilizira aktivirani troponin-tropomiozinski kompleks. Istovremeno troponin T se veže na tropomiozin, dovodi do njegove konformacijske promjene čime se na molekuli aktina oslobađaju vezna mjesta za miozin.¹⁷⁰

Postoje tkivno specifični izo-oblici troponina I, T i C. Isti izo-oblik troponina C nalazi se u skeletnoj i srčanoj muskulaturi, pa troponin C nije specifičan za miokard i ne koristi se za dijagnostičke testove oštećenja miokarda. U tkivu miokarda postoji samo jedan oblik troponina I (cTnI).¹⁷¹ Ova izoforma ima posttranslacijski rep od 32 aminokiseline na N kraju molekule i u najmanje 42-45% sekvence se razlikuje od ostalih izoformi što je omogućilo razvoj specifičnog testa za detekciju cTnI uz malu vjerojatnost križnih reakcija s drugim (poprečnoprugastim) izoformama.¹⁷² Tri različita gena kontroliraju sintezu troponina T. Ovi geni sudjeluju u stvaranju brojnih izoformi cTnT koje se razlikuju u broju i sekvenci aminokiseline na C i N kraju.¹⁷³ Postoje četiri oblika troponina T (cTnT), ali je samo jedan karakterističan za miokard odrasle osobe i također se može mjeriti visoko-specifičnim testom.¹⁷⁴ Testovi za određivanje vrijednosti troponina T imaju istu specifičnost kao i oni za određivanje vrijednosti troponina I.

Nadalje, u citosolu kardiomiocita postoji slobodni troponin koji se otpušta akutno te tako oponaša kinetiku otpuštanja drugih proteina iz citosola kao što je to kreatin kinaza. Šest posto cTnTa i tri posto cTnIa nalazi se u nevezanom obliku, što je slično koncentraciji miokardnog izoenzima kreatin kinaze (MB-CK).¹⁷⁵

Povišene serumske vrijednosti troponina odražavaju nekrozu kardiomiocita. Visoka kardiospecifičnost i osjetljivost troponina učinile su ga „zlatnim standardom“ u dijagnostici akutnih koronarnih sindroma, poglavito akutnog infarkta miokarda gdje vrijednosti troponina počinju rasti 4-6 sati nakon početka simptoma. Uzorak krvi za analizu potrebno je uzeti pri prijemu bolesnika i zatim ponovno nakon 6-9 sati.¹⁷⁶ Vršne vrijednosti troponina dosežu se 18-24 sata nakon početka simptoma i ostaju povišene sljedećih 10-14 dana. Povišene vrijednosti troponina ukazuju na oštećenje miokarda, no ne mogu dati odgovor na pitanje koji je mehanizam oštećenja. U gotovo svim dosadašnjim studijama pokazano je da su čak i minimalna povišenja vrijednosti troponina pozitivno korelirala s kratkoročnom i dugoročnom prognozom. U bolesnika s akutnim koronarnim sindromom povišene vrijednosti troponina I ili troponina T loš su prognostički pokazatelj.¹⁷⁷ U bolesnika s infarktom miokarda bez ST

elevacije (non-STEMI) i povišenim vrijednostima troponina nalazi koronarografije ukazuju na kompleksnije plakove uz prošireniju bolest.¹⁷⁸ Osim u akutnom koronarnom sindromu, primijećeno je da se umjereno povišene vrijednosti troponina mogu izmjeriti i u bolesnika s drugim srčanožilnim oboljenjima kao što su miokarditis, srčano zatajivanje, cerebrovaskularni inzult, ali i plućna embolija.¹⁷⁹⁻¹⁸⁵

Laboratorijska procjena akutnog popuštanja desnog ventrikula kod bolesnika s plućnom embolijom predmet je opsežnih istraživanja u proteklih nekoliko godina s posebnim naglaskom na serumske razine srčanih biljega, u prvom redu troponina I i T s obzirom na njihovu široku rutinsku uporabu prilikom evaluacije bolesnika s bolovima u prsima. Povišene serumske vrijednosti troponina nalaze se u oko 30-50% bolesnika s plućnom embolijom.^{186,}¹⁸⁷ Vrijednosti troponina dobro koreliraju s stupnjem disfunkcije DV, a odraz su ishemije popuštajućeg srca. Za razliku od lijevog srca, gdje se koronarna opskrba događa tijekom dijastole, perfuzija desnog srca jednakomjerno je raspoređena tijekom sistole i dijastole. Akutnim tlačnim opterećenjem desnog ventrikula dolazi do ispada sistoličke komponente perfuzije, relativne ishemije miocita, njihove nekroze te oslobađanja troponina. Serumske vrijednosti troponina nisu pouzdane u samoj dijagnostici plućne embolije zbog niske osjetljivosti i specifičnosti, ali mogu biti povezane s ranim nepovoljnim ishodom bolesti. Douketis i suradnici proveli su istraživanje na 458 bolesnika sa submasivnom plućnom embolijom kojim su pokazali da 13,5% ima vrijednosti cTnI >0,5 ng/ml mjerene unutar 24 sata od prijema bolesnika. Povišene vrijednosti troponina bile su udružene sa 3,5 većim rizikom ukupnog mortaliteta tijekom praćenja u trajanju 3 mjeseca.¹⁸⁸ Metaanaliza 20 studija koju je proveo Becattini i suradnici pokazala je da je povišena razina troponina u bolesnika s plućnom embolijom povezana s povišenim rizikom rane smrtnosti (OR 5,24, 95% CI 3.28-8.38), što se odnosi i na hemodinamski nestabilne, ali i na hemodinamski stabilne bolesnike.¹⁸⁹ Pri tome treba imati na umu da je porast serumskih razina troponina najčešće umjeren (u slučaju troponina T >0,01 ng/ml) i da je njegovo zadržavanje u plazmi kraće (do oko 3 dana) nego kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromima.¹⁹⁰ Može se zaključiti da, s obzirom na nisku specifičnost i osjetljivost, povišene serumske vrijednosti troponina nisu dijagnostičke za plućnu emboliju, ali bi mogle imati značajnu vrijednost u ocjeni rizika rane smrtnosti i razvoja komplikacija. Kao i u slučaju ehokardiografije, prognostička vrijednost biljega miokardne nekroze za sada je ograničena zbog još uvijek neprihvaćenih univerzalnih kriterija s obzirom da dostupni literaturni podaci ne ukazuju na specifičnu „cutoff“ vrijednost troponina koja bi mogla imati prognostičke i terapijske implikacije.

2. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Akutno popuštanje desnog srca značajno pogoršava klinički ishod bolesnika s akutnom plućnom embolijom, poglavito u ranoj, intrahospitalnoj fazi, a čemu u prilog govore mnogobrojni dokazi u literaturi. Stoga je od iznimne važnosti već u ranoj fazi bolesti prepoznati znakove popuštanja desnog srca gdje su ehokardiografija i određivanje serumskih vrijednosti srčanih biljega višestruko dokazane metode. Ostaje međutim otvoreno pitanje kojoj od navedenih metoda treba dati prednost, odnosno koja je najspecifičnija i najosjetljivija pojedinačno, ali i u kombinacijama. Iako se navedene metode široko istražuju i publiciraju u literaturi, rezultati recentnih studija i metaanaliza i dalje ostaju kontradiktorni.

2.1. Hipoteza istraživanja

Istraživanje se temelji na sljedećim pretpostavkama:

1. disfunkcija desnog ventrikula izravno utječe na ishod bolesnika s plućnom embolijom
2. ehokardiografija i plazmatske razine srčanih biljega (BNP, NT-proBNP i cTnT) su pouzdane metode procjene disfunkcije DV i imaju značajnu ulogu u prepoznavanju visokorizičnih bolesnika s akutnom plućnom embolijom
3. ponavljano određivanje plazmatskih razina srčanih biljega, odnosno dinamika plazmatskih koncentracija u akutnoj fazi bolesti može dodatno diferencirati visoko rizične bolesnike

2.2. Cilj istraživanja

1. usporediti prognostičku vrijednost pojedinačnih srčanih biljega (BNP, NT-proBNP i cTnT) i ehokardiografije na ranu intrahospitalnu smrtnost bolesnika s plućnom embolijom.
2. usporediti povezanost pojedinačnih vrijednosti srčanih biljega (BNP, NT-proBNP i cTnT) i ehokardiografije u kliničkoj procjeni težine bolesti
3. istražiti dinamiku otpuštanja srčanih biljega u bolesnika s akutnom plućnom embolijom

3. BOLESNICI I METODE

3.1. Kriteriji uključivanja u istraživanje

U razdoblju od 27 mjeseci (rujan 2006. – studeni 2008.) u Jedinici intenzivne skrbi Klinike za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Sestre milosrdnice liječeno je 1967 bolesnika zaprimljenih iz Hitne službe Klinike za unutarnje bolesti, drugih odjela bolnice i drugih bolnica. Među njima bilo je 109 bolesnika (5,49%) s ulaznom dijagnozom plućne embolije.

Kriteriji za uključivanje odnosno isključivanje u klinički pokus navedeni su u Tablici 3.1.

Urgentnom angiografijom plućne cirkulacije multidetektorskom kompjuteriziranom tomografijom u petero bolesnika isključena je plućna embolija te su bolesnici isključeni iz studije. U jedne bolesnice iz te skupine, u nastavku liječene zbog duboke venske tromboze, nastupila je smrt četvrtog dana liječenja te je obdukcijom potvrđena masivna plućna embolija.

Tablica 3.1. Kriteriji uključivanja i isključivanja iz studije.

Kriteriji uključivanja u ispitivanje	<p>1) klinička slika: dispneja, tahipneja, sinkopa, bol u prsima, kašalj, hemoptiza, hipotenzija, tahikardija, nabrekle vratne vene, naglašen drugi srčani ton i/ili holosistolički šum trikuspidne regurgitacije</p> <p>2) rizični faktori za nastanak plućne embolije: operativni zahvat unutar mjesec dana, maligna bolest, prethodno preboljela duboka venska tromboza i/ili plućna embolija, hormonsko nadomjesno liječenje/oralni kontraceptivi, trudnoća, puerperij, poznata anamneza trombofilije, dugotrajno mirovanje u krevetu, pozitivna obiteljska anamneza trombofilije, i/ili debljina</p> <p>3) plućna embolija dokazana angiografijom multidetektorskom kompjuteriziranom tomografijom i/ili scintigrafijom pluća</p> <p>4) opterećenje desnog ventrikula dokazano ultrazvukom srca</p> <p>5) potpisan informirani pristanak</p>
---	---

Kriteriji isključenja iz ispitivanja	<p>1) kronično bubrežno zatajenje s kreatininom u krvi više od 400 $\mu\text{mol/L}$</p> <p>2) poznato kronično zatajenje lijevog srca (EF LV < 50%)</p> <p>3) na zahtjev bolesnika</p>
---	---

3.2. Protokol i plan istraživanja

1. Istraživanje je prospektivnog karaktera. Uključeni bolesnici primljeni su u Jedinicu intenzivne skrbi kojima je CT angiografijom i/ili ventrilacijskoperfuzijskom scintigrafijom pluća potvrđena dijagnoza akutne embolije pluća unutar 24 sata. Kliničku procjenu težine plućne embolije određivali su stalni liječnici intenzivne skrbi na temelju

sljedećih simptoma i znakova: naglo nastala zaduha, tahipneja, pleuralna bol, kašalj i/ili iskašljavanje sukrvice, kratkotrajni gubitak svijesti, hipotenzija, tahikardija, šok. Bolesnicima je, nakon potpisivanja informiranog pristanka, izvađena krv za određivanje standardnih testova procjene bubrežne i jetrene funkcije kao i standardnih koagulacijskih parametara.

2. Bolesnicima s postavljenom dijagnozom plućne embolije odmah je po dolasku u Jedinicu intenzivne skrbi jednokratnom punkcijom kubitane vene izvađen uzorak krvi za određivanje: krvne grupe i Rh faktora klasičnim metodama, bazalnih vrijednosti broja eritrocita, leukocita, trombocita i hemoglobina (3 mL krvi u EDTA-K₃ epruvetu, na automatskom brojaču Coulter-Counter S plus junior (Coulter Electronics Limited, Luton, Engleska), fibrinogena, protrombinskog i aktiviranog tromboplastinskog vremena i D-dimera (iz 5 mL krvi u epruveti s 3,8% natrijevim citratom u omjeru 1:10, iz plazme odvojene centrifugiranjem brzinom od 3000 okretaja u minuti tijekom 10 minuta i analizirane automatski Behring Coagulation Timer uređajem (Dade Behring, Marburg, Njemačka), te standardnih testova bubrežne i jetrene funkcije (5 ml krvi analizirane automatskim analizatorom Olympus AU 600 (Olympus Diagnostica GmbH, Hamburg, Njemačka). Navedene laboratorijske analize učinjene su u Hematološkom laboratoriju Klinike za unutarnje bolesti, odnosno Biokemijskom laboratoriju Kliničkog zavoda za kemiju KBC Sestre milosrdnice u Zagrebu.
3. Za određivanje BNP-a odmah su po dolasku u jedinicu intenzivnog liječenja izvađena četiri mililitra krvi u EDTA epruvetu koja je poslana na analizu u Laboratorij Klinike za onkologiju i nuklearnu medicinu KBC Sestre milosrdnice. Razina BNP-a određivana je imunoradiometrijskim testom IRMA (Shionoria, CIS Bio International). Kontrolna određivanja BNP učinjena su tijekom sljedećih 6, 24, 48 i 72 sati od prijema. Vrijednosti su izražene u pg/mL.
4. Razina NT-pro BNP određena je u istom Laboratoriju u pet uzoraka seruma za svakog bolesnika kao i u slučaju BNP. Metoda elektroluminiscencije (ECLIA) provedena je na imunoanalizatoru Elecsys e411 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Njemačka). Rezultati NT-pro BNP izraženi su u pg/mL.

5. Razina troponina T određivana je iz uzorka krvi dobivenog pri prijemu u Biokemijskom laboratoriju Kliničkog zavoda za kemiju KB Sestre milosrdnice u Zagrebu. Kontrolna određivanja troponina T učinjena su nakon 6, 24, 48 i 72 sati od prijema. Srčani troponin T određivan je u serumu visokoosjetljivom i specifičnom elektrokemiluminescentnom imunoanalizom s reagensom Troponin T hs (kat. br. 05092728) na analizatoru Elecsys 2010. Reagens, kalibratori i kontrolni uzorci, kao i analizator, istog su proizvođača – F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Švicarska.
6. U svakog bolesnika kod dolaska, te svakog jutra u osam sati, tijekom sljedeća tri dana snimao se elektrokardiogram na uređaju General Electrics Medical Systems, MAC 12000 ST, Milwaukee, USA. Nalaz sugestivan na plućnu emboliju uključivao je pojavu sinusne ili supraventrikularne tahikardije, kompletni ili inkompletni blok desne grane, pozitivan Q zubac u I standardnom odvodu uz negativan S zubac i T val u III standardnom odvodu i inverziju T valova u desnim prekordijalnim odvodima.
7. Ultrazvuk srca obavljao je specijalist kardiolog na uređaju Acuson-Sequoia C 256, Siemens, Marburg, Njemačka tijekom inicijalna 24 sata hospitalizacije. Sama ultrazvučna procjena disfunkcije desnog ventrikula temeljila se na nalazu jednog od navedenih kriterija:
 - a) dilatacija desnog ventrikula (dijastolički promjer >30 mm)
 - b) paradokсно gibanje interventrikularnog septuma
 - c) hipokinezija slobodne stijenke desnog ventrikla
 - d) postojanje trikuspidne regurgitacije (brzina jeta >2.7 m/s)
 - e) postojanje plućne hipertenzije.

Bolesnici s plućnom embolijom su na temelju ehokardiografskog i MSCT nalaza svrstani u tri skupine: 1) bolesnici s plućnom nemasivnom plućnom embolijom (embolijom niskog rizika - bez disfunkcije desnog ventrikula), 2) bolesnici sa submasivnom plućnom embolijom (embolija srednje visokog rizika - disfunkcija desnog ventrikula s očuvanim sistoličkim tlakom) te 3) bolesnici s masivnom plućnom embolijom (embolija visokog rizika -

disfunkcija desnog ventrikula i razvoj hipotenzije ili kardiogenog šoka). Primarni ishod studije definiran je kao intrahospitalna smrt.

3.3. Statistička analiza

U statističkoj analizi podataka najprije se Kolmogorov–Smirnovljevim testom testirala normalnost distribucije ispitivanih varijabli. Normalno distribuirane kontinuirane varijable prikazale su se kao srednje vrijednosti s odgovarajućom standardnom devijacijom (SD), a ostale kao medijani s odgovarajućim interkvartilnim rasponima (25. do 75 percentila). Razlike između skupina testirale su se analizom varijance te Kruskal-Wallisovim testom ovisno o distribuciji istraživanih varijabli, uz odgovarajuću *post hoc* analizu. Razlike između kategoričkih varijabli analizirale su se χ^2 -testom i Fisherovim exact testom.

Razlike u preživljenju analizirale su se Kaplan-Meierovom krivuljom preživljenja, a rezultati su se usporediti korištenjem log-rank testa.. Korištenjem ROC krivulja odredila se osjetljivost i specifičnost pojedinih biljega (troponin T, Nt-BNP I BNP) kao pretkazatelja nepovoljnog ishoda. Granicom statističke značajnosti uzet će se vrijednost $p < 0.05$. U analizi je korištena statistička podrška STATISTICA 10.0 (www.statsoft.com).

4. REZULTATI

4.1. Kliničke karakteristike bolesnika uključenih u istraživanje

Tijekom ispitivanog perioda u Jedinicu intenzivnog liječenja (JIL) KBC Sestre milosrdnice zaprimljeno je 108 bolesnika sa sumnjom na plućnu emboliju. Plućna embolija dokazana je u 104 bolesnika koji su uključeni u studiju i prema težini bolesti podijeljeni u tri skupine: 33 bolesnika (31.7%) s masivnom plućnom embolijom (plućnom embolijom visokog rizika) 51 bolesnik (49.1%) sa submasivnom plućnom embolijom (plućnom embolijom srednje visokog rizika) i 20 bolesnika (19.2%) s nemasivnom plućnom embolijom (plućnom embolijom niskog rizika). Bolesnici su prema ishodu podijeljeni u dvije skupine: preživjeli i umrli.

Ukupna smrtnost od plućne embolije bila je 18.26% (19 bolesnika). Od 19 pokojnika obdukcija je učinjena u 14 slučajeva (73.68%), te je u svih plućna embolija potvrđena kao uzrok smrti.

Srednja dob ispitivanih bolesnika bila je 68.7 ± 13.4 godina bez statistički značajne razlike među ispitivanim skupinama (Kruskal-Wallis, $p=0.459$), većina bolesnika bile su žene (63.5%) također bez statističke značajnosti među ispitivanim grupama (Pearson χ^2 -testom, $p=0.380$). Preživjeli bolesnici su duže liječili u JIL (Kolmogorov-Smirnov test, $p=0.014$), a kod prijema u preživjelih bolesnika u bolnicu inicijalni tim liječnika češće je bio onaj stalno stacioniran u JIL-u usporedbi s liječnicima koji nisu stalno prisutni u JIL (Fishers exact test, $P=0.018$) (Tablica 4.1-1. i 4.1-2.).

Tablica 4.1-1. Karakteristike bolesnika primljenih u Jedinicu intenzivnog liječenja KBC Sestre milosrdnice tijekom ispitivanog perioda 2006-2008

Karakteristika*	Bolesnici (No.,%)			
	Ukupno (n=104)	Masivna PE (n=33)	Submasivna PE (n=51)	Nemasivna PE (n=20)
Dob (godine, srednja vrijednost ±SD)	68.7±13.4 (25-89)	70.7±12.5 (36-89)	68.5. ±13.6 (25-87)	66±14.4 (33-84)
Spol(No., %)**:				
Muškarci	38 (36.5)	11 (33.3)	17 (33.3)	10 (50.0)
žene	66 (63.5)	22 (66.7)	34 (66.7)	10 (50.0)
BMI (srednja vrijednost ±SD) :	28.1±5.7 (18-50)	28.2±6.3 (18-50)	28.3±5.9 (20-48)	27.6±3.1 (22-33)
Nastup PE (No., %) §:				
kući	77 (74.0)	26 (78.8)	38 (74.5)	13 (65.0)
bolnički odjel	12 (11.5)	4 (12.1)	5 (9.8)	3 (15.0)
druga ustanova	15 (14.4)	3 (9.1)	8 (15.7)	4 (20.0)
Dužina liječenja preživjelih (dani/medijan) :	(n=85)	(n=18)	(n=47)	(n=20)
JIL ††		4.0 (3-5)	5.0 (3-6)	4.5 (3-6)
Odjel		8.5 (7-11)	7.0 (7-9)	7.0 (5.5-11.5)
Bolničko liječenje		13.0 (11-14)	12.0 (10-15)	12.0 (10-15)

Kontinuirane varijable prikazane su kao srednje vrijednosti s pripadajućom standardnom devijacijom. Kategorijske varijable izražene su brojačno i postotkom; P-vijednosti: *Kruskal-Wallis; **Pearson χ^2 -test; §Fishers exact test; †Kolmogorov-Smirnov test; †† P=0.014.

Tablica 4.1-2. Razlike u karakteristikama između preživjelih I umrlih bolesnika tijekom trajanja ispitivanja

Karakteristika*	Bolesnici(No.,%)			P-vrijednost
	ukupno (n=104)	preživjeli (n=85)	umrli (n=19)	
Dob (godine,srednja vrijednost ±SD)	68.7±13.4 (25-89)	67.9±14.6 (25-87)	72.5±9.65 (57-89)	0.333
Spol(No., %)				0.607
muškarci	38 (36.5)	33 (38.8)	5 (26.3)	
žene	66 (63.5)	52 (61.2)	14 (73.7)	
BMI (srednja vrijednost ±SD) :	28.1±5.7 (18-50)	28.5±5.97 (20-50)	26.5±3.7 (18-32)	0.371
Nastup PE (No., %) :				0.833
kući	77 (74.0)	61 (71.8)	16 (84.2)	
bolnički odjel	12 (11.5)	10 (11.8)	2 (10.5)	
druga ustanova	15 (14.4)	14 (16.5)	1 (5.3)	
Godišnje doba:				0.988
proljeće	22 (21.2)	19 (22.4)	3 (15.8)	
ljetno	28 (26.9)	23 (27.1)	5 (26.3)	
jesen	29 (27.9)	22 (25.9)	7 (36.8)	
zima	25 (24.0)	21 (24.7)	4 (21.1)	
Tim kod prijema †:				0.018
Liječnik JIL	46 (44.2)	43 (50.6)	3 (15.8)	
Ne JIL liječnik	58 (55.8)	42 (49.4)	16 (84.2)	

Kontinuirane varijable prikazane su kao srednje vrijednosti s pripadajućom standardnom devijacijom.

Kategoričke varijable izražene su brojačno i postotkom; P-vrijednosti*Fishers exact test; † P=0.018.

Analiza čimbenika rizika I pridruženih oboljenja ukazala je na značajno viši broj bolesnika s plućnom embolijom visokog rizika u ne-kirurških bolesnika (Fishers exact test, p=0.007), a imobilizacija je bila značajno učestaliji rizični čimbenik kod umrlih bolesnika (Fishers exact test, p=0.002). (Tablica 4.1-3. i 4.1-4.).

Tablica 4.1-3. Čimbenici rizika i pridružena oboljenja među rizičnim skupinama

Karakteristika*	Bolesnici (No.,%)			
	ukupno (n=104)	Masivna PE (n=33)	Nemasivna PE (n=51)	Submasivna PE (n=20)
Hipertenzija (No., %):	65 (62.5)	25 (75.8)	30 (58.8)	10 (50.0)
Koronarna bolest (No., %):	17 (16.3)	9 (27.3)	5 (9.8)	3 (15.0)
Zajajenje srca (No., %)†:	6 (5.8)	-	-	-
KOPB (No., %)†:	13 (12.5)	-	-	-
Kirurgija (No., %)§:	16 (15.4)	1 (3.0)	8 (15.7)	7 (35.0)
Malignitet (No., %):	32 (30.8)	8 (24.2)	18 (35.3)	6 (30.0)
Ranija DVT (No., %):	11(10.6)	4 (12.1)	4 (7.8)	3 (15.0)
Ranija PE (No., %)†:	5 (4.8)	-	-	-
HNL(No., %)†:	1 (1.0)	-	-	-
Imobilizacija (No., %):	35 (33.7)	14 (42.4)	18 (35.3)	3 (15.0)
Obiteljska anmneza DVT/PE (No., %)†:	3 (2.9)	-	-	-
Debljina (No., %):	31 (29.8)	8 (24.2)	17 (33.3)	6 (30.0)

KOPB= kronična opstruktivna plućna bolest; DVT= duboka venska tromboza; PE=plućna embolija; HNL=hormonsko nadomjesno liječenje. Kontinuirane varijable prikazane su kao srednje vrijednosti s pripadajućom standardnom devijacijom. Kategorijske varijable izražene su brojačano i postotkom; P-vrijednosti: *Fishers exact test; †premali broj bolesnika ; § P=0.007.

Iako je dispneja bila vodeći symptom u 91.3% bolesnika, značajno manji broj bolesnika s dispnejom bio je u nevisokorizičnim grupama bolesnika (Fishers exact test, P=0.022). Tranjanje simptoma bolesti prije prijema u bolnicu bilo je kraće u grupi bolesnika s plućnom embolijom visokog rizika (Fishers exact test, P=0.023). Učestalost tahipneje bila je veća u grupi bolesnika s plućnom embolijom visokog i srednje viskog rizika (Fishers exact test, P=0.011), kao i boli u prsima, tahikardije, hipotenzije, distendiranih vratnih vena i trikuspidne regurgitacije (Fishers exact test, P=0.030; P=0.002; P<0.001; P<0.001; P=0.002 and p=0.030 (Tablica 4.1-5 i 4.1-6).

Tablica 4.1-4. Razlike u čimbenicima rizika i pridruženim oboljenjima između preživjelih I umrlih bolesnika

Karakteristika*	Bolesnici(No.,%)			P-vrijednost
	ukupno (n=104)	preživjeli (n=85)	umrli (n=19)	
Hipertenzija (No., %):	65 (62.5)	50 (58.8)	15 (78.9)	0.259
Koronarna bolest (No., %):	17 (16.3)	12 (14.1)	5 (26.3)	0.397
Zajajenje srca (No., %)†:	6 (5.8)	-	-	
KOPB (No., %)†:	13 (12.5)	-	-	
Kirurgija (No., %):	16 (15.4)	15 (17.6)	1 (5.3)	0.448
Malignitet (No., %):	32 (30.8)	26 (30.6)	6 (31.6)	1.000
Ranija DVT (No., %):	11(10.6)	9 (10.6)	2 (10.5)	1.000
Ranija PE (No., %)†:	5 (4.8)	-	-	
HNL(No., %)†:	1 (1.0)	-	-	
Imobilizacija (No., %)§:	35 (33.7)	22 (25.9)	13 (68.4)	0.002
Obiteljska anmneza DVT/PE (No., %)†:	3 (2.9)	-	-	
Debljina (No., %):	31 (29.8)	28 (32.9)	3 (15.8)	0.357

KOPB= kronična opstruktivna plućna bolest; DVT= duboka venska tromboza; PE=plućna embolija; HNL=hormonsko nadomjesno liječenje. Kontinuirane varijable prikazane su kao srednje vrijednosti s pripadajućom standardnom devijacijom. Kategorijske varijable izražene su broјčano I postotkom; P-vrijednosti: *Fishers exact test; †premali broj bolesnika ; § P=0.002

Tablica 4.1-5. Razlike u simptomima i znakovima između rizičnih skupina

Karakteristika*	Bolesnici (No.,%)			
	Ukupno (n=104)	Masivna PE (n=33)	Submasivna PE (n=51)	Nemasivna PE (n=20)
Trajanje simptoma (sati, No., %):†				
< 8	28 (26.9)	16 (48.5)	11 (21.6)	1 (5.0)
8-16	5 (4.8)	1 (3.0)	2 (3.9)	2 (10.0)
17-24	5 (4.8)	1 (3.0)	3 (5.9)	1 (5.0)
25-72	28 (26.9)	6 (18.2)	13 (25.5)	9 (45.0)
> 72	38 (36.5)	9 (27.3)	22 (43.1)	7 (35.0)
Dispneja (No., %):††:	95 (91.3)	32 (97.0)	48 (94.1)	15 (75.0)
Frekvencija disanja (udah/min, No., %):§:				
< 18	3 (2.9)	1 (3.0)	0	2 (10.0)
19-24	67 (64.4)	16 (48.5)	34 (66.7)	17 (85.0)
25-30	22 (21.2)	10 (30.3)	11 (21.6)	1 (5.0)
> 30	12 (11.5)	6 (18.2)	6 (11.8)	0
Sinkopa(No., %):§§:	21 (20.2)	19 (57.6)	2 (3.9)	0
Bol u prsima (No., %):§§§:	58 (55.8)	22 (66.7)	30 (58.8)	6 (30.0)
Pleuriična bol (No., %):	23 (22.1)	4 (12.1)	13 (25.5)	6 (30.0)
Haemoptiza (No., %):	14 (13.5)	4 (12.1)	6 (11.8)	4 (20.0)
Hipotenzija (No., %):§§:	17 (16.3)	13 (39.4)	3 (5.9)	1 (5.0)
Tachycardia (No., %):§§§§:	58 (55.8)	22 (66.7)	32 (62.7)	4 (20.0)
Protodijastolični galop (No., %):	11 (10.6)	6 (18.2)	4 (7.8)	1 (5.0)
Distendirane vratne vene (No., %):§§§§:	46 (44.2)	22 (66.7)	20 (39.2)	4 (20.0)
Naglašeni P2 (No., %):	22 (21.2)	9 (27.3)	11 (21.6)	2 (10.0)
Trikuspidna regurgitacija (No., %):§§§:	26 (25.0)	12 (36.4)	13 (25.5)	1 (5.0)

Kontinuirane varijable prikazane su kao srednje vrijednosti s pripadajućom standardnom devijacijom. Kategorijske varijable izražene su brojačno i postotkom; P-vrijednosti: *Fishers exact test; † P=0.023; †† P=0.022; § P=0.011; §§ P<0.001; §§§ P=0.030; §§§§ P=0.002.

Tablica 4.1-6. Simptomi i znakovi bolesti u preživjelih i umrlih bolesnika

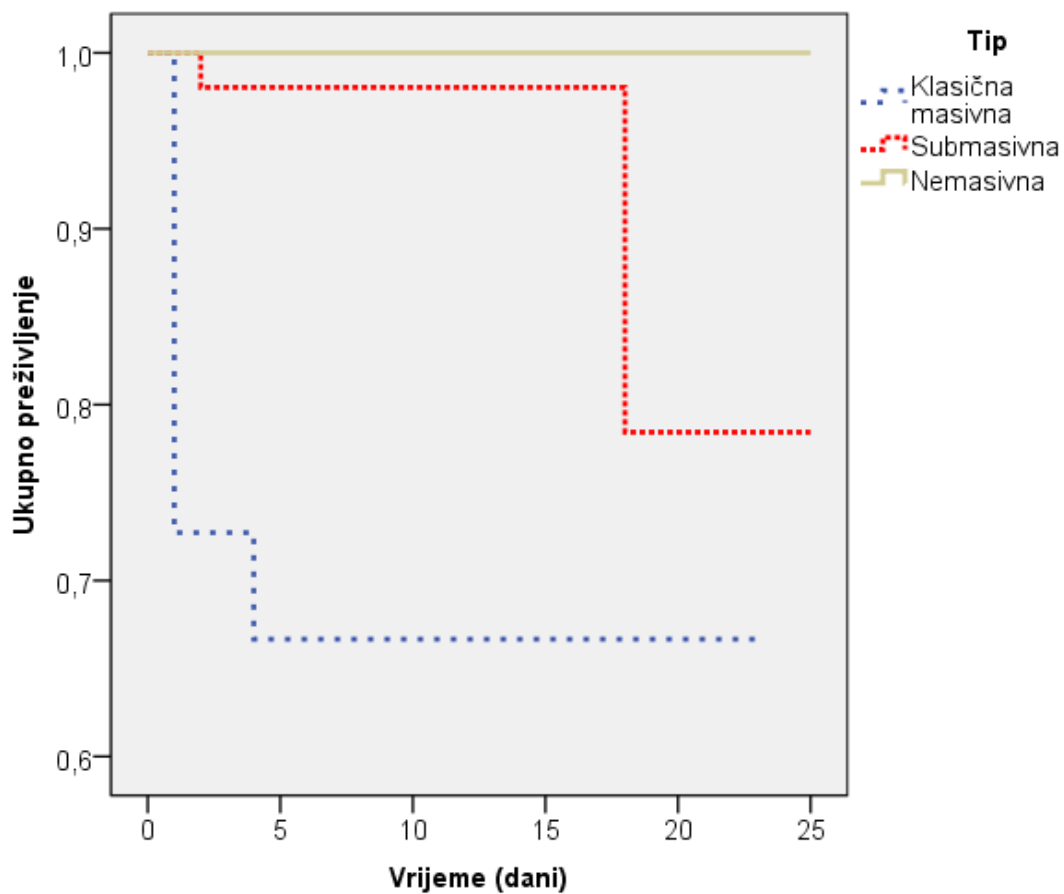
Karakteristika*	Bolesnici(No.,%)			P-vrijednost
	ukupno (n=104)	preživjeli (n=85)	umrli (n=19)	
Dispneja (No., %):	95 (91.3)	77 (90.6)	18 (94.7)	1.000
Frekvencija disanja (udah/min, No., %):				0.594
< 18	3 (2.9)	2 (2.4)	1 (5.3)	
19-24	67 (64.4)	58 (68.2)	9 (47.4)	
25-30	22 (21.2)	17 (20.0)	5 (26.3)	
> 30	12 (11.5)	8 (9.4)	4 (21.1)	
Sinkopa (No., %) †:	21 (20.2)	13 (15.3)	8 (42.1)	0.045
Bol u prsima (No., %):	58 (55.8)	43 (50.6)	15 (78.9)	0.078
Pleuritična bol (No., %):	23 (22.1)	21 (24.7)	2 (10.5)	0.464
Hemoptiza (No., %):	14 (13.5)	12 (14.1)	2 (10.5)	1.000
Hipotenzija (No., %) ††:	17 (16.3)	7 (8.2)	10 (52.6)	<0.001
Tahikardija (No., %):	58 (55.8)	43 (50.6)	15 (78.9)	0.078
Protodjastolički galop (No., %) §:	11 (10.6)	5 (5.9)	6 (31.6)	0.009
Distendirane vratne vene (No., %) §§:	46 (44.2)	32 (37.6)	14 (73.7)	0.016
Naglašen I P2 (No., %):	22 (21.2)	15 (17.6)	7 (36.8)	0.177
Trikuspidna regurgitacija (No., %):	26 (25.0)	22 (25.9)	4 (21.1)	0.972

Kontinuirane varijable prikazane su kao srednje vrijednosti s pripadajućom standardnom devijacijom. Kategorijske varijable izražene su broječno i postotkom P-vrijednosti :Fishers exact test; † P=0.045; †† P<0.001; § P=0.009; §§ P<0.016.

4.2. Razlike u preživljavanju bolesnika obzirom na težinu bolesti.

Analizom preživljavanja bolesnika prema težini bolesti primjećeno je da su svi bolesnici s nemasivnom plućnom embolijom preživjeli tijekom ispitivanog perioda.

Zabilježene su razlike u preživljavanju bolesnika između skupina (Log Rank test, $P < 0,001$). Kao što je iz Kaplan – Meier analize vidljivo, masivna plućna embolija ima najveću stopu smrtnosti, uglavnom u prvom danu (Grafikon 4.2-1).



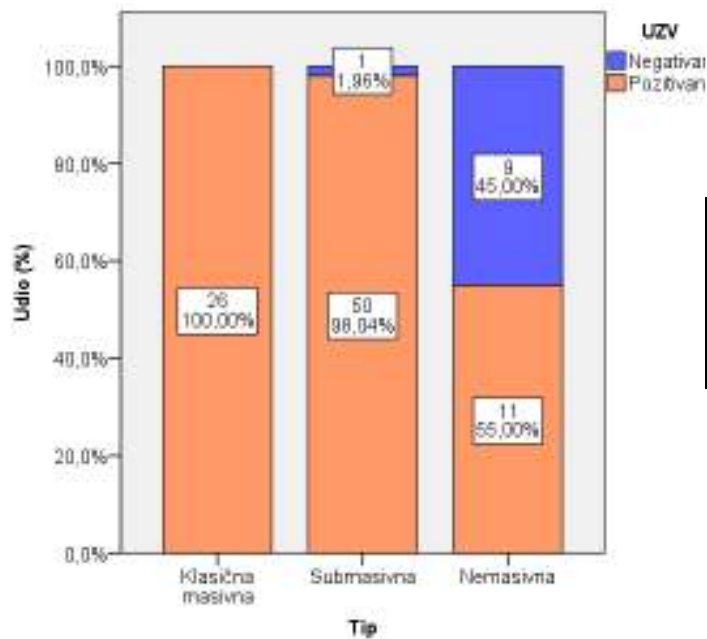
Grafikon 4.2-1. Kaplan-Meier analiza preživljavanja bolesnika s plućnom embolijom ovisno o težini bolesti.

4.3. Ehokardiografija u procjeni težine bolesti i ishoda bolesnika s akutnom plućnom embolijom

Ehokardiografija je učinjena u 97 bolesnika tijekom prva 24 sata od primitka u bolnicu. Nalaz koji je upućivao na disfunkciju desnog ventrikula bio je pozitivan u 87 (89,7%) bolesnika, od toga u 100% (26) bolesnika s masivnom i 98% (50) bolesnika sa submasivnom plućnom embolijom. Ehokardiografijom dokazana disfunkcija desnog ventrikula bila je statistički značajno povezana sa težinom bolesti ($P < 0,001$) (Tablica 4.3-1 i Grafikon 4.3-1)

Tablica 4.3-1. Ehokardiografija i težina bolesti

			UZV		Ukupno
			Negativan	Pozitivan	
Tip	Masivna	N	0	26	26
		%	,0%	100,0%	100,0%
	Submasivna	N	1	50	51
		%	2,0%	98,0%	100,0%
	Nemasivna	N	9	11	20
		%	45,0%	55,0%	100,0%
Ukupno		N	10	87	97
		%	10,3%	89,7%	100,0%



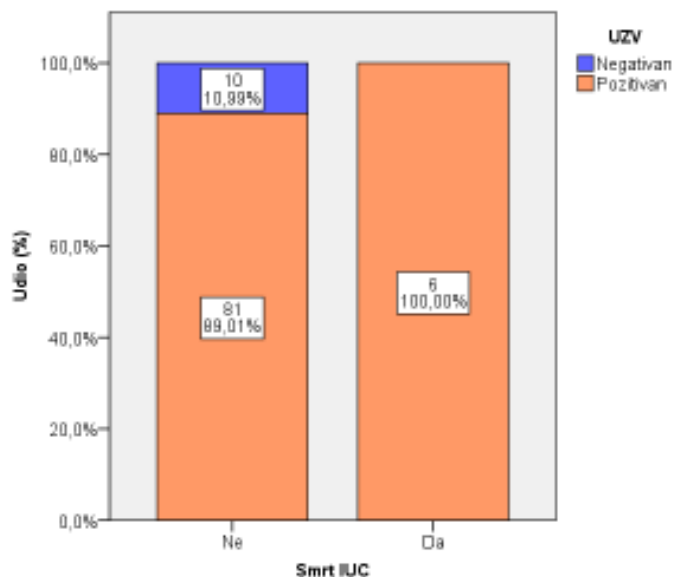
	Vrijednost	df	P
X2 test	32,863 ^a	2	<0,001
Broj ispitanika	97		

Grafikon 4.3-1. Ehokardiografija i težina bolesti

Kod šestoro bolesnika koji su umrli od plućne embolije učinjena je ehokardiografska pretraga u prvim satima hospitalizacije. Iako je ehokardiografski nalaz disfunkcije desnog ventrikula bio pozitivan u 100% bolesnika nije bilo statističke značajnosti ($P=0,391$) najvjerojatnije zbog malog broja umrlih bolesnika. (Tablice 4.3-2 i Grafikon 4.3-2)

Tablica 4.3-2. Ehokardiografija i ishod bolesti.

			UZV		Ukupno
			Negativan	Pozitivan	
Smrt	Ne	N	10	81	91
		%	11,0%	89,0%	100,0%
	Da	N	0	6	6
		%	,0%	100,0%	100,0%
Ukupno		N	10	87	97
		%	10,3%	89,7%	100,0%



	Vrijednost	df	P
X2 test	,735 ^a	1	,391
Broj ispitanika	97		

Grafikon 4.3-2. Ehokardiografija i ishod bolesti

4.4. BNP u procjeni težine bolesti i ishoda bolesnika s akutnom plućnom embolijom

Inicijalne vrijednosti BNP određene su u 48 bolesnika kod prijema u JIL te potom 6, 24, 48 i 72 sata nakon prijema. Kao pozitivan nalaz uzeta je vrijednost BNP > 100 pg/ml.

Vrijednosti BNP nisu statistički značajno korelirale s težinom bolesti kao što je prikazano u tablicama 4.4-1, 4.4-2, 4.4-3, 4.4-4 i 4.4-5.

Tablica 4.4-1. Povezanost inicijalne vrijednosti BNP kod prijema u JIL s težinom bolesti

			BNP1 pg/ml		Ukupno
			<100	>100	
Tip	Masivna	N	10	4	14
		%	71,4%	28,6%	100,0%
	Submasivna	N	19	8	27
		%	70,4%	29,6%	100,0%
	Nemasivna	N	7	0	7
		%	100,0%	,0%	100,0%
Ukupno		N	36	12	48
		%	75,0%	25,0%	100,0%
$\chi^2 : P=0,254$					

Tablica 4.4-2. Povezanost kontrolne vrijednosti BNP 6 sati po prijemu u JIL s težinom bolesti

			BNP2 pg/ml		Ukupno
			<100	>100	
Tip	Klasična masivna	N	8	5	13
		%	61,5%	38,5%	100,0%
	Submasivna	N	19	7	26
		%	73,1%	26,9%	100,0%
	Nemasivna	N	7	0	7
		%	100,0%	,0%	100,0%
Ukupno		N	34	12	46
		%	73,9%	26,1%	100,0%
$\chi^2: P=0,173$					

Tablica 4.4-3. Povezanost kontrolne vrijednosti BNP 24 sata po prijemu u JIL s težinom bolesti

			BNP3 pg/ml		Ukupno
			<100	>100	
Tip	Klasična masivna	N	8	5	13
		%	61,5%	38,5%	100,0%
	Submasivna	N	20	6	26
		%	76,9%	23,1%	100,0%
	Nemasivna	N	7	0	7
		%	100,0%	,0%	100,0%
Ukupno		N	35	11	46
		%	76,1%	23,9%	100,0%
$\chi^2 : P=0,155$					

Tablica 4.4-4. Povezanost kontrolne vrijednosti BNP 48 sati po prijemu u JIL s težinom bolesti

			BNP4 pg/ml		Ukupno
			<100	>100	
Tip	Klasična masivna	N	10	3	13
		%	76,9%	23,1%	100,0%
	Submasivna	N	21	4	25
		%	84,0%	16,0%	100,0%
	Nemasivna	N	7	0	7
		%	100,0%	,0%	100,0%
Ukupno		N	38	7	45
		%	84,4%	15,6%	100,0%
$\chi^2 : P=0,396$					

Tablica 4.4-5. Povezanost kontrolne vrijednosti BNP 72 sata po prijemu u JIL s težinom bolesti

			BNP5 pg/ml		Ukupno
			<100	>100	
Tip	Klasična masivna	N	9	4	13
		%	69,2%	30,8%	100,0%
	Submasivna	N	21	4	25
		%	84,0%	16,0%	100,0%
	Nemasivna	N	7	0	7
		%	100,0%	,0%	100,0%
Ukupno		N	37	8	45
		%	82,2%	17,8%	100,0%
$\chi^2: P=0,216$					

Od 48 bolesnika kojima je određivana vrijednost BNP u njih 12 inicijalna vrijednost BNP bila je veća od 100 pg/ml što je bilo statistički značajno povezano sa smrtnim ishodom. (Tablica 4.14). U kontrolnim vađenjima 6, 24, 48, i 72 sata po prijemu u JIL ova povezanost nije potvrđena. (Tablice 4.4-6, 4.4-7, 4.4-8)

Tablica 4.4-6. Povezanost inicijalne vrijednosti BNP kod prijema u JIL s ishodom bolesti

			BNP1 pg/ml		Ukupno
			<100	>100	
Smrt	Ne	N	36	10	46
		%	78,3%	21,7%	100,0%
	Da	N	0	2	2
		%	,0%	100,0%	100,0%
Ukupno		N	36	12	48
		%	75,0%	25,0%	100,0%
$\chi^2: P=0,012$					

Tablica 4.4-7. Povezanost kontrolne vrijednosti BNP 6 sati po prijemu u JIL s ishodom bolesti

			BNP2 pg/ml		Ukupno
			<100	>100	
Smrt	Ne	N	34	11	45
		%	75,6%	24,4%	100,0%
	Da	N	0	1	1
		%	,0%	100,0%	100,0%
Ukupno		N	34	12	46
		%	73,9%	26,1%	100,0%
$\chi^2: P=0,089$					

Tablica 4.4-8. Povezanost kontrolne vrijednosti BNP 24 sata po prijemu u JIL s ishodom bolesti

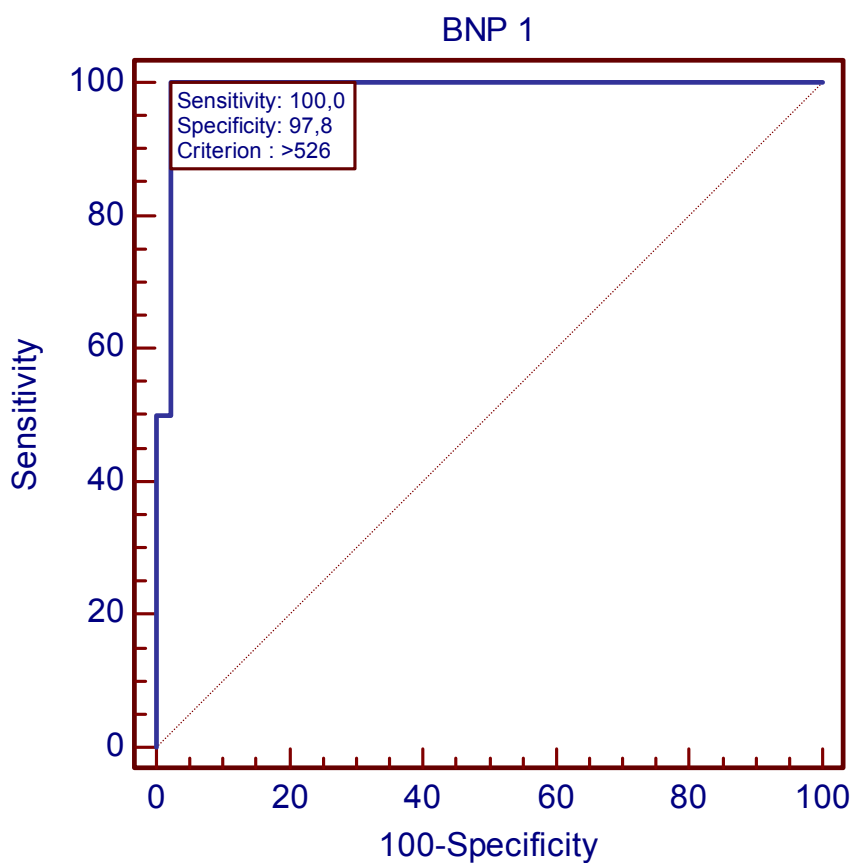
			BNP3 pg/ml		Ukupno
			<100	>100	
Smrt	Ne	N	35	10	45
		%	77,8%	22,2%	100,0%
	Da	N	0	1	1
		%	,0%	100,0%	100,0%
Ukupno		N	35	11	46
		%	76,1%	23,9%	100,0%
$\chi^2: P=0,071$					

Obzirom da je dvoje umrlih bolesnika kojima je određivan BNP umrli tijekom prva 24 sata liječenja, kontrolna mjerenja 48 i 72 sata po prijemu u JIL ovoj grupi bolesnika nisu učinjena.

Konstruirana je ROC krivulja (eng. Receiver Operating Characteristic Curve) za inicijalne vrijednosti BNP i ishod bolesti. Površina ispod krivulje iznosila je 0,989. Za vrijednost razdvajanja (eng. cutoff vrijednost) BNP iznad 526 pg/ml, osjetljivost testa bila je 100%, a specifičnost 97,8%, uz statističku značajnost $P = 0,0001$. (Tablica 4.4-9, Grafikon 4.4-1). Pozitivna prediktivna vrijednost testa iznosila je 66,6%, dok je negativna prediktivna vrijednost iznosila 100%.

Tablica 4.4-9. ROC analiza inicijalne vrijednosti BNP i smrtnog ishoda

Smrt	1
Sample size	2
Negative group	
Smrt	0
Sample size	46
Area under the ROC curve (AUC)	0,989
Standard Error	0,0523
95% Confidence Interval	0,905 to 0,993
z statistic	9,356
Significance level P (Area=0.5)	0,0001



Grafikon 4.4-1. ROC krivulja inicijalne vrijednosti BNP i ishoda bolesti.

4.5. NT-proBNP u procjeni težine bolesti i ishoda bolesnika s akutnom plućnom embolijom

Inicijalne vrijednosti NT-proBNP određene su u 48 bolesnika kod prijema u JIL te potom 6, 24, 48 i 72 sata nakon prijema. Kao pozitivan nalaz uzeta je vrijednost NT-proBNP >500 pg/ml. Inicijalna mjerenja NT proBNP nisu statistički značajno korelirala s težinom bolesti (P=0,106) (Tablica 4.5-1). S druge strane, kontrolna mjerenja NT-proBNP 6 sati te 24, 48 i 72 sata po prijemu u JIL statistički su značajno bila povezana s težinom bolesti (Tablice 4.5-2, 4.5-3, 4.5-4 i 4.5-5).

Tablica 4.5-1. Povezanost inicijalne vrijednosti NT-proBNP kod prijema u JIL s težinom bolesti

			NT-proBNP 1 pg/ml		Ukupno
			<500	>500	
Tip	Masivna	N	3	9	12
		%	25,0%	75,0%	100,0%
	Submasivna	N	7	16	23
		%	30,4%	69,6%	100,0%
	Nemasivna	N	8	5	13
		%	61,5%	38,5%	100,0%
Ukupno		N	18	30	48
		%	37,5%	62,5%	100,0%
$\chi^2: P=0,106$					

Tablica 4.5-2. Povezanost kontrolne vrijednosti Nt-proBNP 6 sati po prijemu u JIL s težinom bolesti

			NT-proBNP 2 pg/ml		Ukupno
			<500	>500	
Tip	Masivna	N	1	10	11
		%	9,1%	90,9%	100,0%
	Submasivna	N	6	17	23
		%	26,1%	73,9%	100,0%
	Nemasivna	N	9	3	12
		%	75,0%	25,0%	100,0%
Ukupno		N	16	30	46
		%	34,8%	65,2%	100,0%
<i>$\chi^2: P=0,002$</i>					

Tablica 4.5-3. Povezanost kontrolne vrijednosti NT-proBNP 24 sata po prijemu u JIL s težinom bolesti

			proBNP 3 pg/ml		Ukupno
			<500	>500	
Tip	Klasična masivna	N	0	10	10
		%	,0%	100,0%	100,0%
	Submasivna	N	6	16	22
		%	27,3%	72,7%	100,0%
	Nemasivna	N	10	2	12
		%	83,3%	16,7%	100,0%
Ukupno		N	16	28	44
		%	36,4%	63,6%	100,0%
<i>$\chi^2: P<0,001$</i>					

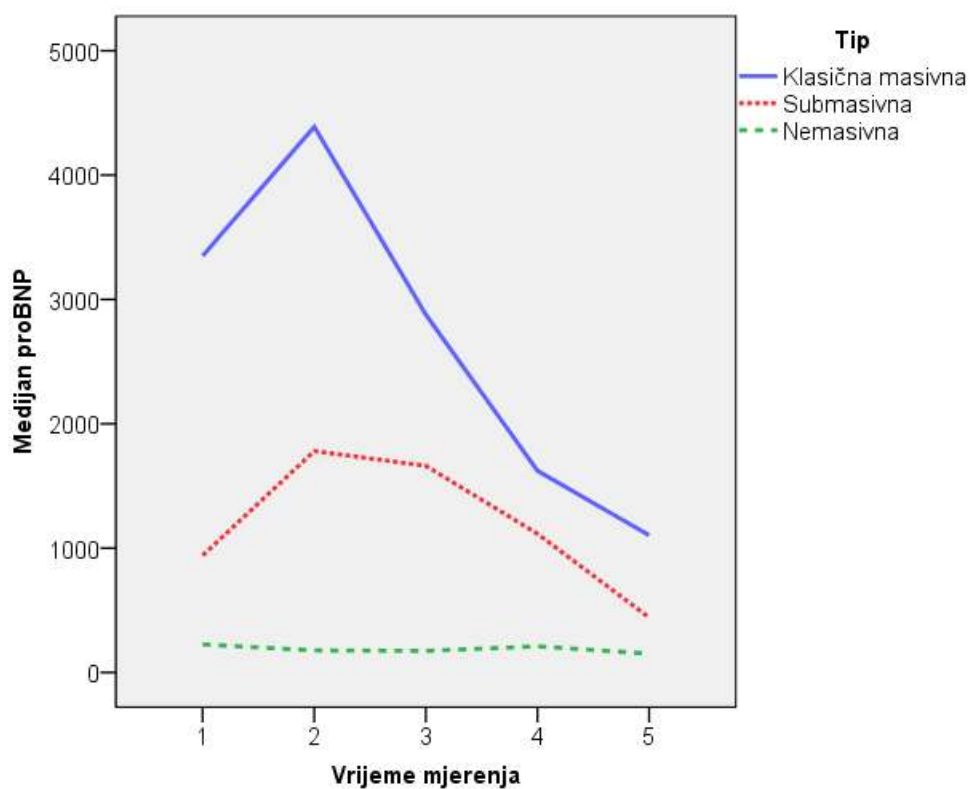
Tablica 4.5-4. Povezanost kontrolne vrijednosti NT-proBNP 48 sati po prijemu u JIL s težinom bolesti

			NT-proBNP 4 pg/ml		Ukupno
			<500	>500	
Tip	Klasična masivna	N	0	10	10
		%	,0%	100,0%	100,0%
	Submasivna	N	7	15	22
		%	31,8%	68,2%	100,0%
	Nemasivna	N	10	2	12
		%	83,3%	16,7%	100,0%
Ukupno		N	17	27	44
		%	38,6%	61,4%	100,0%
<i>$\chi^2: P < 0,001$</i>					

Tablica 4.5-5. Povezanost kontrolne vrijednosti NT-proBNP 72 sata po prijemu u JIL s težinom bolesti

			NT-proBNP 5 pg/ml		Ukupno
			<500	>500	
Tip	Klasična masivna	N	0	10	10
		%	,0%	100,0%	100,0%
	Submasivna	N	12	10	22
		%	54,5%	45,5%	100,0%
	Nemasivna	N	10	2	12
		%	83,3%	16,7%	100,0%
Ukupno		N	22	22	44
		%	50,0%	50,0%	100,0%
<i>$\chi^2: P < 0,001$</i>					

Razlike u dinamici NT-ProBNP analizirane su Friedmanovim testom (neparametrijski test za ponavljana mjerenja). Uočena je statistički značajna razlika u dinamici NT-proBNP u grupi bolesnika s masivnom i submasivnom plućnom embolijom, a vršna vrijednost (najviši medijan) bila je u drugom mjerenju. (Tablica 4.5-6 i Grafikon 4.5-1).



Grafikon 4.5-1. Dinamika NT-proBNP u podskupinama prema težini bolesti.

Tablica 4.5-6. Dinamika NT-proBNP i težina bolesti.

Masivna	N	10
	Chi-Square	16,800
	df	4
	P	,002
Submasivna	N	22
	Chi-Square	19,453
	df	4
	P	,001
Nemasivna	N	12
	Chi-Square	9,791
	df	4
	P	,054

U skupini bolesnika kojima je određivan NT-proBNP zabilježena su 4 smrtna ishoda. Inicijalne, kao ni kontrolne vrijednosti NT-proBNP nisu statistički značajno korelirale sa ishodom bolesti što je prikazano u tablicama 4.5-7, 4.5-8, 4.5-9, 4.5-10, 4.5-11.

Tablica 4.5-7. Povezanost inicijalne vrijednosti NT-proBNP kod prijema u JIL s ishodom bolesti

			proBNP1 pg/ml		Ukupno
			<500	>500	
Smrt	Ne	N	17	27	44
		%	38,6%	61,4%	100,0%
	Da	N	1	3	4
		%	25,0%	75,0%	100,0%
Ukupno		N	18	30	48
		%	37,5%	62,5%	100,0%
$\chi^2: P=0,590$					

Tablica 4.5-8. Povezanost kontrolne vrijednosti NT-proBNP 6 sati po prijemu u JIL s ishodom bolesti

			proBNP2 pg/ml		Ukupno
			<500	>500	
Smrt	Ne	N	15	28	43
		%	34,9%	65,1%	100,0%
	Da	N	1	2	3
		%	33,3%	66,7%	100,0%
Ukupno		N	16	30	46
		%	34,8%	65,2%	100,0%
$\chi^2 : P=0,957$					

Tablica 4.5-9. Povezanost kontrolne vrijednosti NT-proBNP 24 sata po prijemu u JIL s ishodom bolesti

			proBNP3 pg/ml		Ukupno
			<500	>500	
Smrt	Ne	N	16	27	43
		%	37,2%	62,8%	100,0%
	Da	N	0	1	1
		%	,0%	100,0%	100,0%
Ukupno		N	16	28	44
		%	36,4%	63,6%	100,0%
$\chi^2: P=0,444$					

Tablica 4.5-10. Povezanost kontrolne vrijednosti NT-proBNP 48 sati po prijemu u JIL s ishodom bolesti

			proBNP4 pg/ml		Ukupno
			<500	>500	
Smrt	Ne	N	17	26	43
		%	39,5%	60,5%	100,0%
	Da	N	0	1	1
		%	,0%	100,0%	100,0%
Ukupno		N	17	27	44
		%	38,6%	61,4%	100,0%
$\chi^2 : P=0,422$					

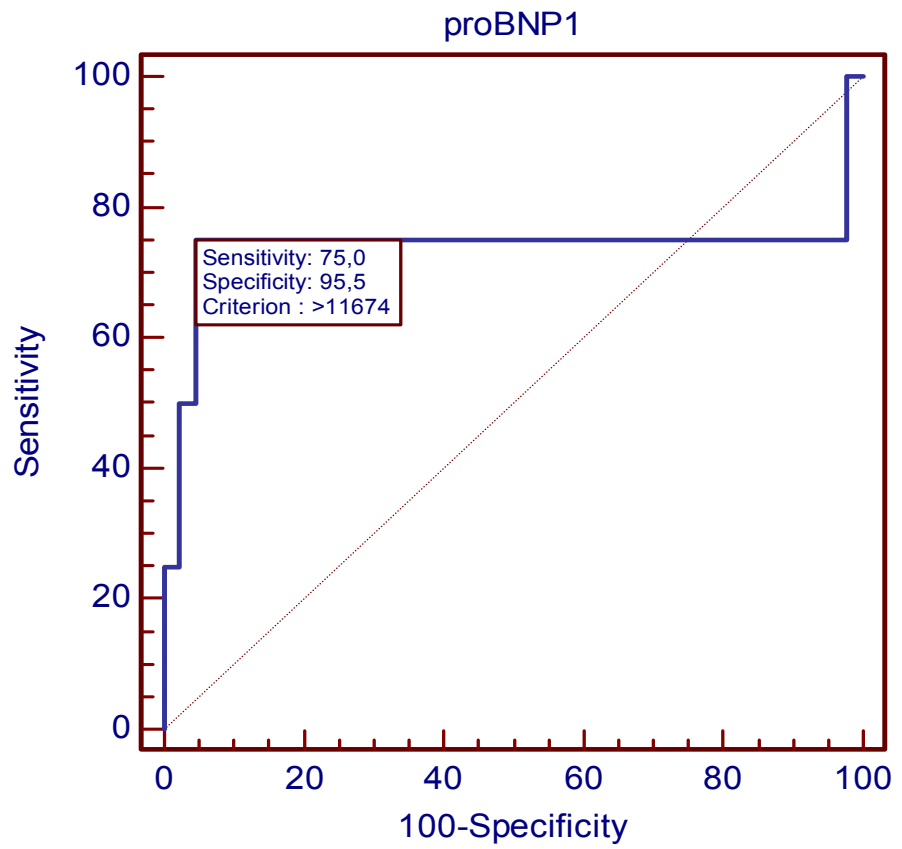
Tablica 4.5-11. Povezanost kontrolne vrijednosti NT-proBNP 72 sata po prijemu u JIL s ishodom bolesti

			proBNP5_gr		Ukupno
			<500	>500	
Smrt	Ne	N	22	21	43
		%	51,2%	48,8%	100,0%
	Da	N	0	1	1
		%	,0%	100,0%	100,0%
Ukupno		N	22	22	44
		%	50,0%	50,0%	100,0%
$\chi^2 : P=0,312$					

Konstruirana je ROC krivulja (eng. Receiver Operating Characteristic Curve) za inicijalne vrijednosti NT-proBNP i ishod bolesti. Površina ispod krivulje iznosila je 0,739. Osjetljivost testa bila je 75%, a specifičnost 95%., bez statističke značajnosti (P =0,1062) Vrijednost razdvajanja (eng. cutoff vrijednost) bila je vrijednost NT-proBNP iznad 11674 pg/ml. (Tablica 4.5-12, Grafikon 4.5-2)

Tablica 4.5-12. ROC analiza inicijalne vrijednosti NT-proBNP i smrtnog ishoda

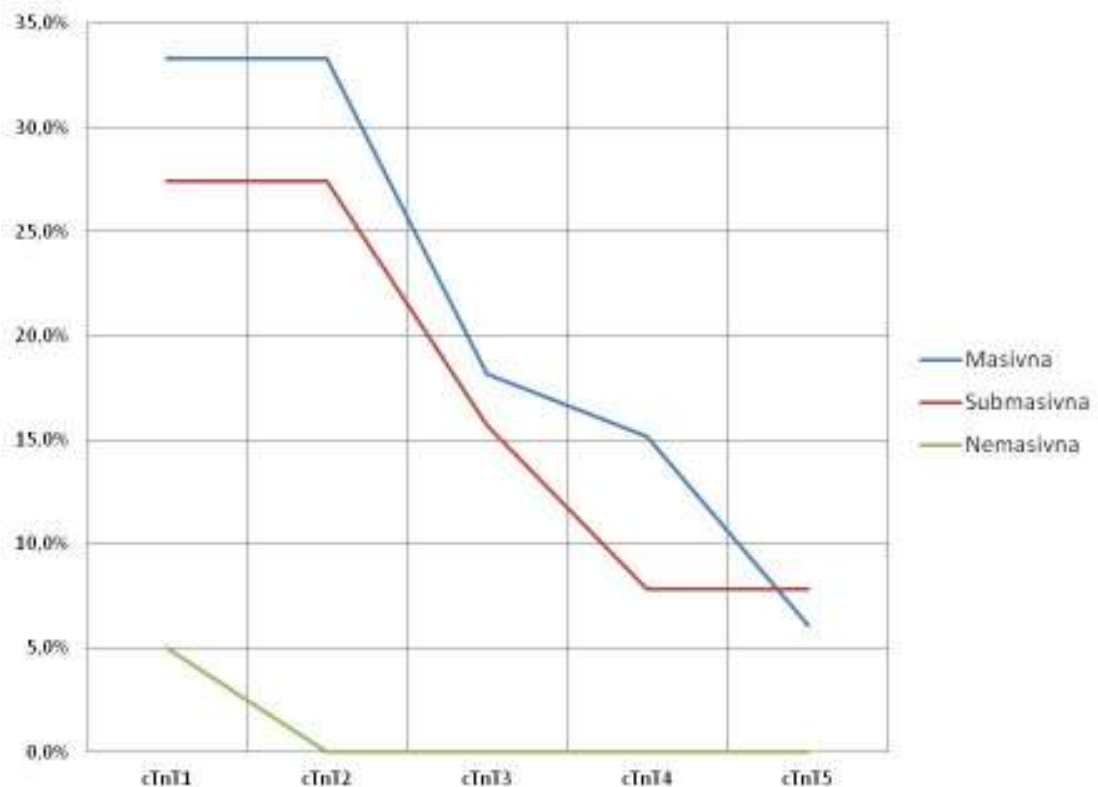
Smrt	1
Sample size	4
Negative group	
Smrt	0
Sample size	44
Area under the ROC curve (AUC)	0,739
Standard Error	0,148
95% Confidence Interval	0,592 to 0,855
z statistic	1,616
Significance level P (Area=0.5)	0,1062



Grafikon 4.5-2. ROC krivulja inicijalne vrijednosti NT-proBNP i ishoda bolesti.

4.6. Srčani troponin T u procjeni težine bolesti i ishoda bolesnika s akutnom plućnom embolijom

Vrijednosti cTnT inicijalno određene su u svih 104 ispitanika inicijalno po prijemu u JIL te potom 6, 24, 48 i 72 sata po prijemu. Pozitivnim nalazom smatrala se vrijednost cTnT veća od 0,1 µg/L. Udio bolesnika s pozitivnim cTnT bio je najveći u skupini bolesnika s masivnom plućnom embolijom. (Grafikon 4.6-1)



Grafikon 4.6-1. Udio bolesnika s cTnT>0,1 u skupinama bolesnika prema težini bolesti

Iako je povezanost inicijalne vrijednosti cTnT i težine bolesti bila na granici statističke značajnosti ona je dosegnuta u prvom kontrolnom mjerenju 6 sati po primitku bolesnika u JIL. (Tablice 4.6-1 i 4.6-2). Kontrolna mjerenja cTnT 24, 48 i 72 sata po prijemu nisu pokazala statistički značajne povezanosti s težinom bolesti. (Tablice 4.6-3, 4.6-4 i 4.6-5).

Tablica 4.6-1. Povezanost inicijalne vrijednosti cTnT kod prijema u JIL s težinom bolesti

			cTnT1 µg/L		Ukupno
			<0,1	>0,1	
Tip	Masivna	N	22	11	33
		%	66,7%	33,3%	100,0%
	Submasivna	N	37	14	51
		%	72,5%	27,5%	100,0%
	Nemasivna	N	19	1	20
		%	95,0%	5,0%	100,0%
Ukupno		N	78	26	104
		%	75,0%	25,0%	100,0%
$\chi^2: P=0,059$					

Tablica 4.6-2. Povezanost kontrolne vrijednosti cTnT 6 sati po prijemu u JIL s težinom bolesti

			cTnT2 µg/L		Ukupno
			<0,1	>0,1	
Tip	Mmasivna	N	22	11	33
		%	66,7%	33,3%	100,0%
	Submasivna	N	37	14	51
		%	72,5%	27,5%	100,0%
	Nemasivna	N	20	0	20
		%	100,0%	,0%	100,0%
Ukupno		N	79	25	104
		%	76,0%	24,0%	100,0%
$\chi^2: P=0,016$					

Tablica 4.6-3. Povezanost kontrolne vrijednosti cTnT 24 sata po prijemu u JIL s težinom bolesti

			cTnT3 µg/L		Ukupno
			<0,1	>0,1	
Tip	Masivna	N	27	6	33
		%	81,8%	18,2%	100,0%
	Submasivna	N	43	8	51
		%	84,3%	15,7%	100,0%
	Nemasivna	N	20	0	20
		%	100,0%	,0%	100,0%
Ukupno		N	90	14	104
		%	86,5%	13,5%	100,0%
$\chi^2 : P=0,138$					

Tablica 4.6-4. Povezanost kontrolne vrijednosti cTnT 48 sati po prijemu u JIL s težinom bolesti

			cTnT4 µg/L		Ukupno
			<0,1	>0,1	
Tip	Masivna	N	28	5	33
		%	84,8%	15,2%	100,0%
	Submasivna	N	47	4	51
		%	92,2%	7,8%	100,0%
	Nemasivna	N	20	0	20
		%	100,0%	,0%	100,0%
Ukupno		N	95	9	104
		%	91,3%	8,7%	100,0%
$\chi^2 : P=0,158$					

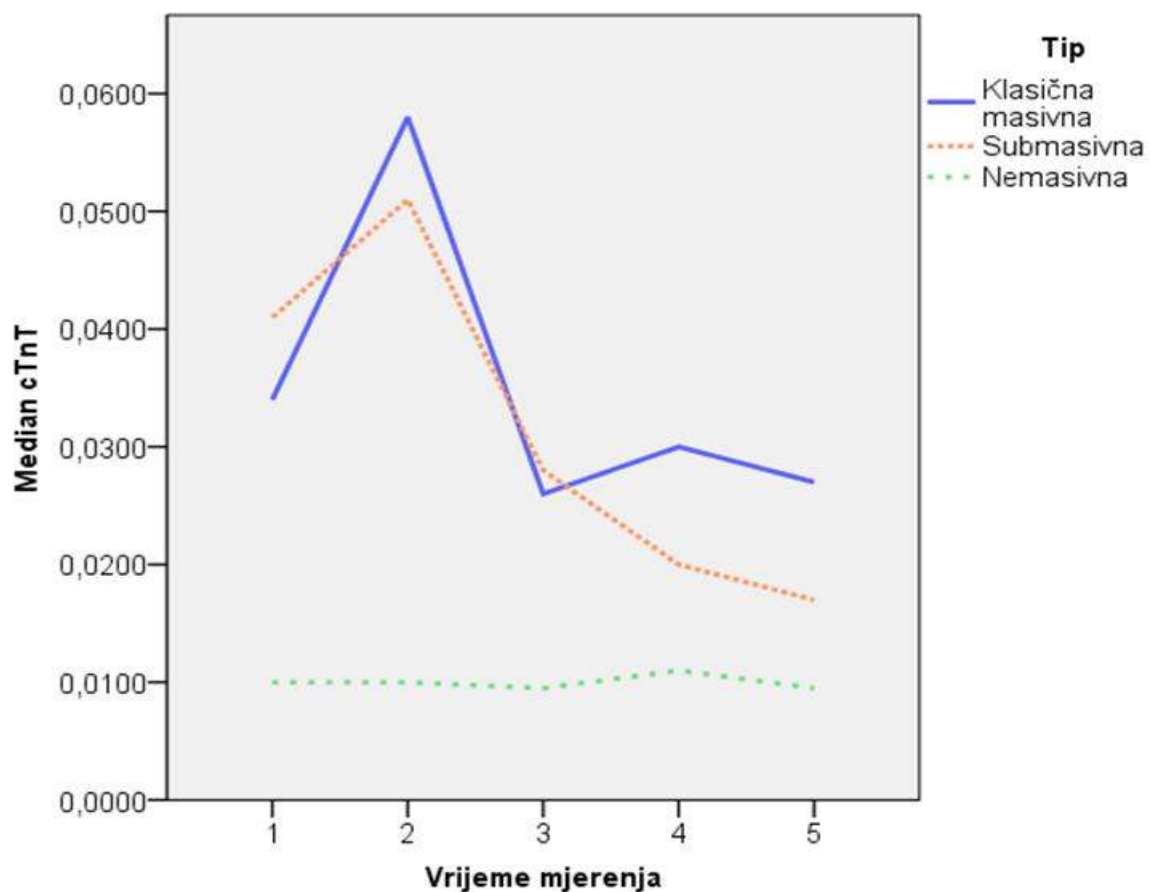
Tablica 4.6-5. Povezanost kontrolne vrijednosti cTnT 72 sata po prijemu u JIL s težinom bolesti

		cTnT5 µg/L		Ukupno	
		<0,1	>0,1		
Tip	Masivna	N	31	2	33
		%	93,9%	6,1%	100,0%
	Submasivna	N	47	4	51
		%	92,2%	7,8%	100,0%
	Nemasivna	N	20	0	20
		%	100,0%	,0%	100,0%
Ukupno		N	98	6	104
		%	94,2%	5,8%	100,0%
$\chi^2 : P=0,442$					

Dinamika cTnT ispitivana je Friedmanovim testom. U podgrupama bolesnika s masivnom i submasivnom plućnom embolijom utvrđena je statistička značajnost sa vršnom vrijednosti (najviši medijan) u drugom mjerenju. (Tablica 4.6-6 i Grafikon 4.6-2).

Tablica 4.6-6. Dinamika mjerenja cTnT u podskupinama bolesnika prema težini bolesti

Masivna	N	33
	Chi-Square	43,953
	Df	4
	P	<0,001
Submasivna	N	51
	Chi-Square	44,684
	Df	4
	P	<0,001
Nemasivna	N	20
	Chi-Square	5,928
	Df	4
	P	,205



Grafikon 4.6-2. Dinamika cTnT u skupinama bolesnika prema težini bolesti.

Od ispitivanih 104 bolesnika, njih 26 (25%) imalo je vrijednosti troponina T iznad 0,1 $\mu\text{g/L}$ od čega je dvoje bolesnika umrlo tijekom liječenja. Nije utvrđena statistički značajna povezanost između inicijalnih i kontrolnih vrijednosti cTnT i ishoda bolesti (Tablice 4.4-7, 4.6-8, 4.6-9, 4.6-10 i 4.6-11)

Tablica 4.6-7. Povezanost inicijalne vrijednosti cTnT kod prijema u JIL s ishodom bolesti

			cTnT1 µg/L		Ukupno
			<0,1	>0,1	
Smrt	Ne	N	67	24	91
		%	73,6%	26,4%	100,0%
	Da	N	11	2	13
		%	84,6%	15,4%	100,0%
Ukupno		N	78	26	104
		%	75,0%	25,0%	100,0%
$\chi^2 : P=0,392$					

Tablica 4.6-8. Povezanost kontrolne vrijednosti cTnT 6 sati po prijemu u JIL s ishodom bolesti

			cTnT2 µg/L		Ukupno
			<0,1	>0,1	
Smrt	Ne	N	68	23	91
		%	74,7%	25,3%	100,0%
	Da	N	11	2	13
		%	84,6%	15,4%	100,0%
Ukupno		N	79	25	104
		%	76,0%	24,0%	100,0%
$\chi^2 : P=0,435$					

Tablica 4.6-9. Povezanost kontrolne vrijednosti cTnT 24 sata po prijemu u JIL s ishodom bolesti

			cTnT3 µg/L		Ukupno
			<0,1	>0,1	
Smrt	Ne	N	79	12	91
		%	86,8%	13,2%	100,0%
	Da	N	11	2	13
		%	84,6%	15,4%	100,0%
Ukupno		N	90	14	104
		%	86,5%	13,5%	100,0%
$\chi^2 : P=0,828$					

Tablica 4.6-10. Povezanost kontrolne vrijednosti cTnT 48 sati po prijemu u JIL s ishodom bolesti

			cTnT4 µg/L		Ukupno
			<0,1	>0,1	
Smrt	Ne	N	83	8	91
		%	91,2%	8,8%	100,0%
	Da	N	12	1	13
		%	92,3%	7,7%	100,0%
Ukupno		N	95	9	104
		%	91,3%	8,7%	100,0%
$\chi^2: P=0,895$					

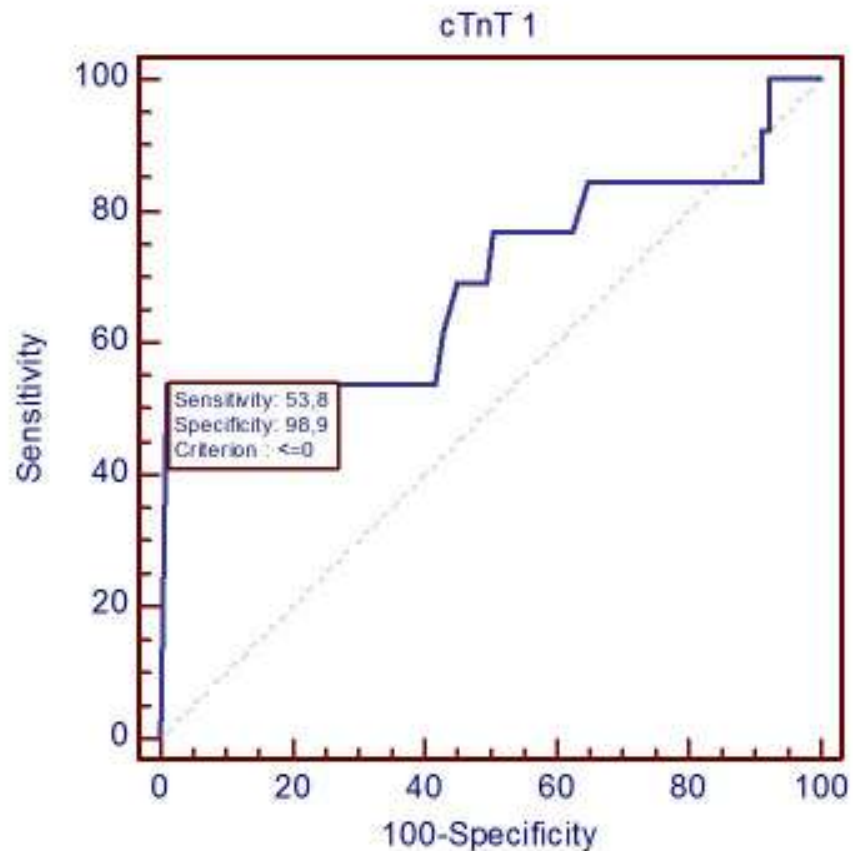
Tablica 4.6-11. Povezanost kontrolne vrijednosti cTnT 72 sata po prijemu u JIL s ishodom bolesti

			cTnT5 µg/L		Ukupno
			<0,1	>0,1	
Smrt	Ne	N	85	6	91
		%	93,4%	6,6%	100,0%
	Da	N	13	0	13
		%	100,0%	,0%	100,0%
Ukupno		N	98	6	104
		%	94,2%	5,8%	100,0%
$\chi^2: P=0,340$					

Konstruirana je ROC krivulja za inicijalne vrijednosti cTnT i ishod bolesti. Površina ispod krivulje iznosila je 0,739. Osjetljivost testa bila je 53,8%, a specifičnost 98,9%., bez statističke značajnosti (P =0,132) (Tablica 4.6-12 i Grafikon 4.6-3.)

Tablica 4.6-12. ROC analiza inicijalne vrijednosti cTnT i smrtnog ishoda

Smrt	1
Sample size	13
Negative group	
Smrt	0
Sample size	91
Area under the ROC curve (AUC)	0,702
Standard Error	0,0686
95% Confidence Interval	0,604 to 0,788
z statistic	2,945
Significance level P (Area=0.5)	0,132



Grafikon 4.6-3. ROC krivulja inicijalne vrijednosti cTnT i ishoda bolesti.

4.7. Disfunkcija desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika

Nakon analize pojedinačnih biokemijskih i ehokardiografskih mjerenja disfunkcije desnog ventrikula i njene povezanosti s težinom bolesti i ishodom iz analize su isključena 33 bolesnika s masivnom plućnom embolijom (embolijom visokog rizika) nakon čega je ispitana vrijednost ehokardiografije i biokemijskih biljega u hemodinamski stabilnih bolesnika. Kako je ranije prikazano, nije bilo statistički značajne razlike u smrtnosti bolesnika između podskupina bolesnika s submasivnom (embolijom intermedijarnog rizika) i nemasivnom plućnom embolijom (embolijom niskog rizika) što je još jednom prikazano i u Tablici 4.7-1.

Tablica 4.7-1. Razlika u smrtnosti između nemasivne i submasivne plućne embolije

			Smrt		Ukupno
			Ne	Da	
Tip	Submasivna	N	49	2	51
		%	96,1%	3,9%	100,0%
	Nemasivna	N	20	0	20
		%	100,0%	,0%	100,0%
Ukupno		N	69	2	71
		%	97,2%	2,8%	100,0%
$\chi^2: P=0,369$					

4.7.1. Ehokardiografija u procjeni disfunkcije desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

Ehokardiografski pregled učinjen je u svih 71 hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom. Ehokardiografski nalaz bio je pozitivan u 61 bolesnika (85,9%). Nadalje, od 51 bolesnika s nemasivnom embolijom (intermedijarni rizik) u njih 50 (98,0%) zabilježeni su ehokardiografski pokazatelji disfunkcije desnog ventrikula. Rezultati su zbirno prikazani u Tablici 4.7.1-1. Osjetljivost metode u prepoznavanju disfunkcije desnog ventrikula iznosila je 98,04% (95% CI 89,55% do 99,95%) dok je specifičnost bila niža i iznosila je 45% (95% CI 23,06% do 68,47%).

Kao metoda dijagnostičke učinkovitosti izračunat je i dijagnostički omjer izgleda (*eng. DOR: Diagnostic Odds Ratio*) koji je u iznosio 40,09 (95% CI 4,54 do 1826,84) što znači da je vjerojatnost da će disfunkcija desnog ventrikula ehokardiografski biti prepoznata u bolesnika s plućnom embolijom 40 puta veća u usporedbi sa zdravom populacijom.

Tablica 4.7.1-1. Ehokardiografija u procjeni disfunkcije desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

		UZV		Ukupno	
		Negativan	Pozitivan		
Tip	Submasivna	N	1	50	51
		%	2,0%	98,0%	100,0%
	Nemasivna	N	9	11	20
		%	45,0%	55,0%	100,0%
Ukupno		N	10	61	71
		%	14,1%	85,9%	100,0%
<i>χ^2: P<0,001</i>					
Osjetljivost: 98,04% (95% CI 89,55% do 99,95%)					
Specifičnost: 45% (95% CI 23,06% do 68,47%)					
OR: 40,09 (95% CI 4,54 do 1826,84)					

Potom su analizirani i pojedinačni ehokardiografski pokazatelji i njihova povezanost s disfunkcijom desnog ventrikula. Dilatacija desnog ventrikula, hipokinezija stijenki, trikuspidna regurgitacija, plućna hipertenzija i paradokсни pokreti interventrikularnog septuma bile su statistički značajno povezane s disfunkcijom desnog ventrikula (Tablice 4.7.1-2, 4.7.1-3, 4.7.1-4, 4.7.1-5 i 4.7.1-6).

Tablica 4.7.1-2. Disfunkcija desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom: dilatacija desnog ventrikula

			ECHO - dilatacija DV		Ukupno
			Ne	Da	
Tip	Submasivna	N	7	44	51
		%	13,7%	86,3%	100,0%
	Nemasivna	N	13	7	20
		%	65,0%	35,0%	100,0%
Ukupno		N	20	51	71
		%	28,2%	71,8%	100,0%
<i>$\chi^2: P < 0,001$</i>					

Tablica 4.7.1-3. Disfunkcija desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom: hipokinezija stijenki desnog ventrikula

			ECHO – hipokinezija DV		Ukupno
			Ne	Da	
Tip	Submasivna	N	24	27	51
		%	47,1%	52,9%	100,0%
	Nemasivna	N	19	1	20
		%	95,0%	5,0%	100,0%
Ukupno		N	43	28	71
		%	60,6%	39,4%	100,0%
<i>$\chi^2: P < 0,001$</i>					

Tablica 4.7.1-4. Disfunkcija desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom: trikuspidna regurgitacija

			ECHO - TR		Ukupno
			Ne	Da	
Tip	Submasivna	N	3	48	51
		%	5,9%	94,1%	100,0%
	Nemasivna	N	10	10	20
		%	50,0%	50,0%	100,0%
Ukupno		N	13	58	71
		%	18,3%	81,7%	100,0%
<i>$\chi^2: P < 0,001$</i>					

Tablica 4.7.1-5. Disfunkcija desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom: plućna hipertenzija

			ECHO - Pl. hipertenzija		Ukupno
			Ne	Da	
Tip	Submasivna	N	3	48	51
		%	5,9%	94,1%	100,0%
	Nemasivna	N	14	6	20
		%	70,0%	30,0%	100,0%
Ukupno		N	17	54	71
		%	23,9%	76,1%	100,0%
<i>$\chi^2: P < 0,001$</i>					

Tablica 4.7.1-6. Disfunkcija desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom: paradokсни pokreti interventrikulskog septuma

			ECHO - Paradokсни pokreti IVS		Ukupno
			Ne	Da	
Tip	Submasivna	N	18	33	51
		%	35,3%	64,7%	100,0%
	Nemasivna	N	16	4	20
		%	80,0%	20,0%	100,0%
Ukupno		N	34	37	71
		%	47,9%	52,1%	100,0%
<i>$\chi^2: P=0,001$</i>					

4.7.2 BNP u procjeni disfunkcije desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

Inicijalne vrijednosti BNP određene su u 34 hemodinamski stabilna bolesnika kod prijema u JIL te potom 6, 24, 48 i 72 sata nakon prijema. Kao pozitivan nalaz uzeta je vrijednost BNP>100 pg/ml.

Vrijednosti BNP nisu statistički značajno korelirale s disfunkcijom desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika kao što je prikazano u tablicama 4.7.2-1, 4.7.2-2, 4.7.2-3, 4.7.2-4 i 4.7.2-5.

Tablica 4.7.2-1. Povezanost inicijalne vrijednosti BNP pri prijemu u JIL s disfunkcijom desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

			BNP1 pg/ml		pg/ml
			<100	>100	
Tip	Submasivna	N	19	8	27
		%	70,4%	29,6%	100,0%
	Nemasivna	N	7	0	7
		%	100,0%	,0%	100,0%
Ukupno		N	26	8	34
		%	76,5%	23,5%	100,0%
$\chi^2: P=0,100$					

Tablica 4.7.2-2. Povezanost kontrolne vrijednosti BNP 6 sati po prijemu u JIL s disfunkcijom desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

			BNP2 pg/ml		Ukupno
			<100	>100	
Tip	Submasivna	N	19	7	26
		%	73,1%	26,9%	100,0%
	Nemasivna	N	7	0	7
		%	100,0%	,0%	100,0%
Ukupno		N	26	7	33
		%	78,8%	21,2%	100,0%
$\chi^2: P=0,122$					

Tablica 4.7.2.-3. Povezanost kontrolne vrijednosti BNP 24 sata po prijemu u JIL s disfunkcijom desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

			BNP3 pg/ml		Ukupno
			<100	>100	
Tip	Submasivna	N	20	6	26
		%	76,9%	23,1%	100,0%
	Nemasivna	N	7	0	7
		%	100,0%	,0%	100,0%
Ukupno		N	27	6	33
		%	81,8%	18,2%	100,0%
$\chi^2: P=0,160$					

Tablica 4.7.2-4. Povezanost kontrolne vrijednosti BNP 48 sata po prijemu u JIL s disfunkcijom desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

			BNP4 pg/ml		Ukupno
			<100	>100	
Tip	Submasivna	N	21	4	25
		%	84,0%	16,0%	100,0%
	Nemasivna	N	7	0	7
		%	100,0%	,0%	100,0%
Ukupno		N	28	4	32
		%	87,5%	12,5%	100,0%
$\chi^2: P=0,258$					

Tablica 4.7.2-5. Povezanost kontrolne vrijednosti BNP 72 sata po prijemu u JIL s disfunkcijom desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

			BNP5 pg/ml		Ukupno
			<100	>100	
Tip	Submasivna	N	21	4	25
		%	84,0%	16,0%	100,0%
	Nemasivna	N	7	0	7
		%	100,0%	,0%	100,0%
Ukupno		N	28	4	32
		%	87,5%	12,5%	100,0%
$\chi^2: P=0,258$					

4.7.3. NT-proBNP u procjeni disfunkcije desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

Inicijalne vrijednosti NT-proBNP određene su u 36 bolesnika prilikom prijema u JIL te potom 6, 24, 48 i 72 sata nakon prijema. Kao pozitivan nalaz uzeta je vrijednost NT-proBNP >500 pg/ml. Inicijalna mjerenja NT proBNP ni mjerenja nakon 72 sata po prijemu nisu statistički značajno korelirala disfunkcijom desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika. S druge strane, kontrolna mjerenja NT-proBNP 6 sati te 24, 48 sati po prijemu u pokazala su statistički značajnu povezanost s disfunkcijom desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika (Tablice 4.7.3-1, 4.7.3-2, 4.7.3-3, 4.7.3-4 i 4.7.3-5). Potom je u 95%tnom intervalu pouzdanosti za svako mjerenje izračunata osjetljivost i specifičnost te dijagnostički omjer izgleda (OR) koji je za NT-proBNP bio najviši u trećem mjerenju (24 sata po prijemu u JIL).

Tablica 4.7.3-1. Povezanost inicijalne vrijednosti NT-pro BNP pri prijemu u JIL s disfunkcijom desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

		proBNP1 pg/ml		Ukupno	
		<500	>500		
Tip	Submasivna	N	7	16	23
		%	30,4%	69,6%	100,0%
	Nemasivna	N	8	5	13
		%	61,5%	38,5%	100,0%
Ukupno		N	15	21	36
		%	41,7%	58,3%	100,0%
$\chi^2: P=0,069$					
Osjetljivost: 69,57% (95% CI 47,08% to 86,79%)					
Specifičnost: 61,54% (95% CI 31,58% to 86,14%)					
OR: 3,657143 (95% CI 0,71 to 19,46)					

Tablica 4.7.3-2. Povezanost kontrolne vrijednosti NT-proBNP 6 sati po prijemu u JIL s disfunkcijom desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

			proBNP2 pg/ml		Ukupno
			<500	>500	
Tip	Submasivna	N	6	17	23
		%	26,1%	73,9%	100,0%
	Nemasivna	N	9	3	12
		%	75,0%	25,0%	100,0%
Ukupno		N	15	20	35
		%	42,9%	57,1%	100,0%
<i>$\chi^2: P=0,006$</i>					
Osjetljivost: 73,91% (95% CI 51,59% to 89,77%)					
Specifičnost: 75% (95% CI 42,81% to 94,51%)					
OR: 8,5 (95% CI 1,39 to 61,49)					

Tablica 4.7.3-3. Povezanost kontrolne vrijednosti NT-proBNP 24 sata po prijemu u JIL s disfunkcijom desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

			proBNP3 pg/ml		Ukupno
			<500	>500	
Tip	Submasivna	N	6	16	22
		%	27,3%	72,7%	100,0%
	Nemasivna	N	10	2	12
		%	83,3%	16,7%	100,0%
Ukupno		N	16	18	34
		%	47,1%	52,9%	100,0%
<i>χ^2: P=0,002</i>					
Osjetljivost: 72,73% (95% CI 49,78% to 89,27%)					
Specifičnost: 83,33% (95% CI 51,59% to 97,91%)					
OR: 13,33 (95% CI 1,848284 to 146,121608)					

Tablica 4.7.3-4. Povezanost kontrolne vrijednosti NT-proBNP 48 sata po prijemu u JIL s disfunkcijom desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

			proBNP4 pg/ml		Ukupno
			<500	>500	
Tip	Submasivna	N	7	15	22
		%	31,8%	68,2%	100,0%
	Nemasivna	N	10	2	12
		%	83,3%	16,7%	100,0%
Ukupno		N	17	17	34
		%	50,0%	50,0%	100,0%
<i>$\chi^2: P=0,004$</i>					
Osjetljivost: 68,18% (95% CI 45,13% to 86,14%)					
Specifičnost: 83,33% (95% CI 51,59% to 97,91%)					
OR: 10,71 (95% CI 1,53 to 116,71)					

Tablica 4.7.3-5. Povezanost kontrolne vrijednosti NT-proBNP 72 sata po prijemu u JIL s disfunkcijom desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

		proBNP5 pg/ml		Ukupno	
		<500	>500		
Tip	Submasivna	N	12	10	22
		%	54,5%	45,5%	100,0%
	Nemasivna	N	10	2	12
		%	83,3%	16,7%	100,0%
Ukupno		N	22	12	34
		%	64,7%	35,3%	100,0%
$\chi^2: P < 0,093$					
Osjetljivost: 45,45% (95% CI 24,39% to 67,79%)					
Specifičnost: 83,33% (95% CI 51,59% to 97,91%)					
OR: 4,17 (95% CI 0,62 to 46,03)					

4.7.4. Srčani troponin T u procjeni disfunkcije desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

Vrijednosti cTnT inicijalno su određene u svih 71 ispitanika sa hemodinamski stabilnom plućnom embolijom po prijemu u JIL te potom 6, 24, 48 i 72 sata po prijemu. Pozitivnim nalazom smatrala se vrijednost cTnT veća od 0,1 µg/L.

Od 71 bolesnika s hemodinamski stabilnom plućnom embolijom u njih 15 (21.1%) izmjerene su vrijednosti troponiona više od 0,1 µg/L. Vrijednosti srčanog troponina T već su u inicijalnom mjerenju pokazale statistički značajnu povezanost s disfunkcijom desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom. Statistička značajnost potvrđena je i u prvom kontrolnom mjerenju 6 sati po prijemu u JIL dok u kasnijim kontrolnim mjerenjima nije primjećena (Tablice 4.7.4-1, 4.7.4-2, 4.7.4-3, 4.7.4-4 i 4.7.4-5). Obzirom da u svim mjerenjima osim inicijalnog nije bilo pozitivne vrijednosti srčanog

troponina T u grupi bolesnika s nemasivnom plućnom embolijom nije se mogao točno odrediti dijagnostički omjer izgleda.

Tablica 4.7.4-1. Povezanost inicijalne vrijednosti cTnT pri prijemu u JIL s disfunkcijom desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

			cTnT1 $\mu\text{g/L}$		Ukupno
			<0,1	>0,1	
Tip	Submasivna	N	37	14	51
		%	72,5%	27,5%	100,0%
	Nemasivna	N	19	1	20
		%	95,0%	5,0%	100,0%
Ukupno		N	56	15	71
		%	78,9%	21,1%	100,0%
$\chi^2: P=0,037$					
Osjetljivost: 27,45% (95% CI 15,89% to 41,74%)					
Specifičnost: 95% (95% CI 75,13% to 99,87%)					
OR: 7,19 (95% CI 0,93 to 319,69)					

Tablica 4.7.4-2. Povezanost kontrolne vrijednosti cTnT 6 sati po prijemu u JIL s disfunkcijom desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

			cTnT2 µg/L		Ukupno
			<0,1	>0,1	
Tip	Submasivna	N	37	14	51
		%	72,5%	27,5%	100,0%
	Nemasivna	N	20	0	20
		%	100,0%	,0%	100,0%
Ukupno		N	57	14	71
		%	80,3%	19,7%	100,0%
<i>χ²: P=0,009</i>					

Tablica 4.7.4-3. Povezanost kontrolne vrijednosti cTnT 24 sata po prijemu u JIL s disfunkcijom desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

			cTnT3 µg/L		Ukupno
			<0,1	>0,1	
Tip	Submasivna	N	43	8	51
		%	84,3%	15,7%	100,0%
	Nemasivna	N	20	0	20
		%	100,0%	,0%	100,0%
Ukupno		N	63	8	71
		%	88,7%	11,3%	100,0%
<i>χ²: P=0,06</i>					

Tablica 4.7.4-4. Povezanost kontrolne vrijednosti cTnT 48 sati po prijemu u JIL s disfunkcijom desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

			cTnT4 µg/L		Ukupno
			<0,1	>0,1	
Tip	Submasivna	N	47	4	51
		%	92,2%	7,8%	100,0%
	Nemasivna	N	20	0	20
		%	100,0%	,0%	100,0%
Ukupno		N	67	4	71
		%	94,4%	5,6%	100,0%
$\chi^2: P=0,197$					

Tablica 4.7.4-5. Povezanost kontrolne vrijednosti cTnT 48 sati po prijemu u JIL s disfunkcijom desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

			cTnT5 µg/L		Ukupno
			<0,1	>0,1	
Tip	Submasivna	N	47	4	51
		%	92,2%	7,8%	100,0%
	Nemasivna	N	20	0	20
		%	100,0%	,0%	100,0%
Ukupno		N	67	4	71
		%	94,4%	5,6%	100,0%
$\chi^2: P=0,197$					

4.7.5. Ehokardiografija i BNP u procjeni disfunkcije desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

Nakon analize pojedinačnih biokemijskih i ehokardiografskih mjerenja disfunkcije desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika analizirali smo i kombinacije ultrazvučnog nalaza s laboratorijskim pokazateljima nekroze, odnosno tlačnog opterećenja desnog ventrikula. U analizu su uključena prva dva mjerenja biokemijskih paramtera (inicijalno i nakon 6 sati po prijemu u JIL) obzirom da je svim bolesnicima uključenim u studiju ehokardiografski pregled učinjen u prvim satima po prijemu u JIL i da je dinamika laboratorijskih nalaza u tim mjerenjima bila najznačajnija.

Od ukupno 34 bolesnika kojima je učinjen ehokardiografski pregled i određena inicijalna vrijednost BNP njih 8 (23,5%) imalo je pozitivni nalaz obiju pretraga što međutim nije bilo statistički značajno. Statistička značajnost nije uočena ni u kontrolnom mjerenju BNP 6 sati po prijemu u JIL (Tablice 4.7.5-1 i 4.7.5-2)

Tablica 4.7.5-1. Povezanost kombinacije inicijalne vrijednosti BNP i ehokardiografije pri prijemu u JIL s disfunkcijom desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

			UZV i BNP1		Ukupno
			Pozitivan samo UZV	Pozitivan i BNP i UZV	
Tip	Submasivna	N	19	8	27
		%	70,4%	29,6%	100,0%
	Nemasivna	N	7	0	7
		%	100,0%	,0%	100,0%
Ukupno		N	26	8	34
		%	76,5%	23,5%	100,0%
$\chi^2: P=0,100$					

Tablica 4.7.5-2. Povezanost kombinacije kontrolne vrijednosti BNP 6 sati po prijemu u JIL i ehokardiografije s disfunkcijom desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

			UZV i BNP2		Ukupno
			Pozitivan samo UZV	Pozitivan i BNP i UZV	
Tip	Submasivna	N	19	7	26
		%	73,1%	26,9%	100,0%
	Nemasivna	N	7	0	7
		%	100,0%	,0%	100,0%
Ukupno		N	26	7	33
		%	78,8%	21,2%	100,0%
$\chi^2: P=0,122$					

4.7.6. Ehokardiografija i NT-proBNP u procjeni disfunkcije desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

Za razliku od pojedinačne vrijednosti NT-proBNP, kombinacija inicijalne vrijednosti NT-proBNP i ehokardiografskog nalaza već je u prvom mjerenju bila statistički značajno povezana s disfunkcijom desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom. Statistička značajnost bila je prisutna i u kombinaciji kontrolnog mjerenja NT-proBNP (6 sati po prijemu) s ehokardiografijom (Tablice 4.7.6-1i 4.7.6-2).

Tablica 4.7.6-1. Povezanost kombinacije inicijalne vrijednosti NT-proBNP i ehokardiografije pri prijemu u JIL s disfunkcijom desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

			UZV i NT-proBNP1				Ukupno
			Negativan UZV i proBNP	Pozitivan samo proBNP	Pozitivan samo UZV	Pozitivan i proBNP i UZV	
Tip	Submasivna	N	0	0	7	16	23
		%	,0%	,0%	30,4%	69,6%	100,0%
	Nemasivna	N	4	5	4	0	13
		%	30,8%	38,5%	30,8%	,0%	100,0%
Ukupno		N	4	5	11	16	36
		%	11,1%	13,9%	30,6%	44,4%	100,0%
<i>$\chi^2: P < 0,001$</i>							

Tablica 4.7.6-2. Povezanost kombinacije kontrolne vrijednosti NT-proBNP 6 sati po prijemu u JIL i ehokardiografije s disfunkcijom desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

			UZV i NT-proBNP2				Ukupno
			Negativan UZV i proBNP	Pozitivan samo proBNP	Pozitivan samo UZV	Pozitivan i proBNP i UZV	
Tip	Submasivna	N	0	0	6	17	23
		%	,0%	,0%	26,1%	73,9%	100,0%
	Nemasivna	N	5	3	4	0	12
		%	41,7%	25,0%	33,3%	,0%	100,0%
Ukupno		N	5	3	10	17	35
		%	14,3%	8,6%	28,6%	48,6%	100,0%
<i>$\chi^2: P < 0,001$</i>							

4.7.7. Ehokardiografija i srčani troponin T u procjeni disfunkcije desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

Ehokardiografski pregled inicijalne vrijednosti srčanog troponina T određene su u svih ispitivanih 71 bolesnika s hemodinamski stabilnom plućnom embolijom. U njih 15 (21.1%) istovremeno su bili prisutni ehokardiografski pokazatelji disfunkcije desnog ventrikula i srčanog troponina T inicijalno kod prijema u JIL što je bilo statistički značajno. Nadalje, pozitivne vrijednosti troponina T u kontrolnom mjerenju 6 sati nakon prijema u JIL u kombinaciji s ehokardiografijom nađene su u 14 (19,7%) bolesnika što je također bilo statistički značajno povezano sa disfunkcijom desnog ventrikula (Tablice 4.7.7-1 i 4.7.7-2).

Tablica 4.7.7-1. Povezanost kombinacije inicijalne vrijednosti cTnT i ehokardiografije pri prijemu u JIL s disfunkcijom desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

			UZV_cTnT1			Ukupno
			Negativan UZV i cTnT	Pozitivan samo UZV	Pozitivan i cTnT i UZV	
Tip	Submasivna	N	1	36	14	51
		%	2,0%	70,6%	27,5%	100,0%
	Nemasivna	N	9	10	1	20
		%	45,0%	50,0%	5,0%	100,0%
Ukupno		N	10	46	15	71
		%	14,1%	64,8%	21,1%	100,0%
<i>$\chi^2: P < 0,001$</i>						

Tablica 4.7.7-2. Povezanost kombinacije kontrolne vrijednosti cTnT 6 sati po prijemu u JIL i ehokardiografije s disfunkcijom desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

			UZV_cTnT2			Ukupno
			Negativan UZV i cTnT	Pozitivan samo UZV	Pozitivan i cTnT i UZV	
Tip	Submasivna	N	1	36	14	51
		%	2,0%	70,6%	27,5%	100,0%
	Nemasivna	N	9	11	0	20
		%	45,0%	55,0%	,0%	100,0%
Ukupno		N	10	47	14	71
		%	14,1%	66,2%	19,7%	100,0%
<i>$\chi^2: P < 0,001$</i>						

5. RASPRAVA

Usporedo s postavljanjem ispravne dijagnoze plućne embolije potrebno je učiniti pravilnu procjenu rizika bolesnika temeljem koje se donosi odluka o liječenju. Recentne smjernice Europskog kardiološkog društva za dijagnostiku i liječenje plućne embolije predložile su model stratifikacije rizika temeljen na procjeni kliničke stabilnosti bolesnika (hipotenzija i šok) i laboratorijskog ili slikovnog dokaza disfunkcije desnog ventrikula. Hemodinamski stabilni bolesnici bez pokazatelja disfunkcije svrstani su u podgrupu bolesnika s plućnom embolijom niskog rizika (nemasivna plućna embolija) i imaju procijenjeni rizik komplikacija vezanih uz bolest manji od 3%. Zbog toga se ove bolesnike može liječiti na bolničkim odjelima uz primjenu antikoagulantne terapije, a ukupni im je hospitalni boravak skraćen. Štoviše, prema recentnijim radovima, dio bolesnika s plućnom embolijom niskog rizika može se liječiti i kod kuće. Naše je istraživanje još jednom potvrdilo da bolesnici s plućnom embolijom niskog rizika imaju najbolje preživljavanje obzirom da kod niti jednog bolesnika iz ove skupine nije zabilježen smrtni ishod. S druge strane, disfunkcija desnog ventrikula bila je prisutna u svih umrlih bolesnika.

Prema istraživačima studije ICOPER (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry) disfunkcija desnog ventrikula bila je povezana s većom smrtnosti hipotenzivnih i normotenzivnih bolesnika s plućnom embolijom. U ICOPER registar uključeno je 2454 bolesnika od kojih je 40% imalo disfunkciju desnog ventrikula, a u 4% bolesnika nađen je flotirajući tromb u desnom srcu. Ukupna smrtnost u periodu praćenja od 90 dana bila je 15.3%. Multivarijantni regresijski model izdvojio je disfunkciju desnog ventrikula kao jasni predskazatelj mortaliteta. Disfunkcija desnog ventrikula također povećava incidenciju ponavljanih tromboembolijskih događaja. U prospektivnoj kohortnoj studiji koja je uključila 301 bolesnika, grupa bolesnika s perzistentnom disfunkcijom desnog ventrikula (prisutna kod otpusta iz bolnice) češće je imala recidive duboke venske tromboze, plućne embolije kao i smrtni ishod tijekom praćenja od tri godine.

Prognostička vrijednosti disfunkcije desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika predmet je rasprave obzirom da su podaci kontradiktorni. Metaanaliza ten Woldea nije dokazala povezanost disfunkcije desnog ventrikula s ranom intrahospitalnom smrtnosti normotenzivnih bolesnika s plućnom embolijom. S druge strane, zaključak je metaanalize Sancheza i suradnika koja je uključila sve studije vođene od 1985. do 2007. godine da je disfunkcija desnog ventrikula udružena s dvostruko do trostruko većim rizikom bolničkog

mortaliteta hemodinamski stabilnih bolesnika. Razlike u spomenutim metaanalizama dijelom se mogu objasniti metodološkim razlikama. U prvoj je metaanalizi disfunkcija desnog ventrikula procijenjivana ehokardiografijom dok je u drugoj korištena kompjuterizirana tomografija, ehokardiografija i biokemijski biljezi. Novija prospektivna istraživanja diskusiju su samo produbila. Prema istraživanju Ling Zhu i suradnika disfunkcija desnog ventrikula bila je dobar prediktor hemodinamske nestabilnosti te 14 –dnevnog i tromjesečnog mortaliteta 520 bolesnika uključenih u studiju. Nasuprot ovim rezultatima, istraživanje Jung-Wan Yoo-a i suradnika nije dokazalo povezanost disfunkcije desnog ventrikula dokazane ehokardiografijom s kratkoročnim i dugoročnim preživljenjem u 180 ispitivanih bolesnika.

5.1. Ehokardiografija u procjeni disfunkcije desnog ventrikula i ishoda bolesnika s plućnom embolijom

Iako se u oko 25% bolesnika s akutnom plućnom embolijom mogu uočiti ehokardiografski pokazatelji akutnog tlačnog opterećenja desnog srca dijagnostička vrijednost pretrage ograničena je na izravni prikaz tromba u glavnom stablu i velikim ograncima plućne arterije. Ehokardiografija neizravno podupire dijagnozu akutne plućne embolije hemodinamski ugroženih bolesnika prvenstveno isključivanjem ostalih uzroka hemodinamske nestabilnosti što je potvrdilo i naše istraživanje obzirom da su svi bolesnici u ovoj grupi imali pozitivan ehokardiografski nalaz. Nadalje, u bolesnika s dokazanom plućnom embolijom, ehokardiografija je visoko osjetljiva i specifična metoda u detekciji otvorenog foramena ovale s desno-lijevim spojem kao i u detekciji tromba u desnom srcu što prema nedavnim istraživanjima značajno pogoršava ishod bolesnika.

Za razliku od dobre dijagnostičke vrijednosti u hemodinamski ugroženih bolesnika, ehokardiografija se ne preporuča u dijagnostici hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom zbog niske specifičnosti i osjetljivosti i njena je uloga isključivo prognostička. U hemodinamski stabilnih bolesnika ehokardiografija pokazuje visoku osjetljivost u dijagnozi disfunkcije desnog ventrikula i može igrati značajnu ulogu u prepoznavanju onih bolesnika koji zahtijevaju agresivno liječenje u jedinicama intenzivne skrbi. Navedenim tvrdnjama u prilog idu istraživanja Grifonija i Ribeira u kojima je pokazano da bolesnici s normalnim ehokardiografskim nalazom imaju odličan ishod s intrahospitalnom smrtnošću povezanom s plućnom embolijom manjom od 1%. Prema navedenom istraživanju, značajan broj normotenzivnih bolesnika s plućnom embolijom (31%) imao je ehokardiografske pokazatelje

disfunkcije desnog ventrikula. U bolesnika s latentnom disfunkcijom desnog ventrikula njih 10% razvilo je stanje šoka tijekom liječenja dok je bolnički mortalitet iznosio 5%. Autori su stoga zaključili da je uloga ehokardiografije presudna u procjeni rizika normotenzivnih bolesnika s akutnom plućnom embolijom. Do sličnih je zaključaka, analizirajući do sada provedena istraživanja, došlo i Europsko kardiološko društvo koje u svojim smjernicama za dijagnostiku i liječenje akutne plućne embolije preporuča ehokardiografiju (sa ili bez biomarkera) u procjeni disfunkcije desnog ventrikula radi dodatnog probira hemodinamski stabilnih bolesnika s povećanim intrahospitalnim rizikom komplikacija i mortaliteta. Rezultati našeg istraživanja, kao i onog kojega je proveo Jimenez sa suradnicima na 214 ispitanika, nisu međutim dokazali statistički značajnu povezanost ehokardiografski pozitivnog nalaza disfunkcije desnog ventrikula s ranom intrahospitalnom smrtnosti, ali su jasno razlučili bolesnike kod kojih je bila prisutna disfunkcija desnog srca.

Ehokardiografski procijenjena disfunkcija desnog ventrikula u našem je istraživanju statistički značajno korelirala s težinom bolesti u sve tri ispitivane grupe bolesnika. Ovo je posebno bilo izraženo u normotenzivnih bolesnika gdje su jasno izdvojeni oni bolesnici s povišenim rizikom (submasivna ili plućna embolija intermedijarnog rizika) o odnosu na one niskog rizika (nemasivna embolija). Iako pozitivan ehokardiografski nalaz nije statistički značajno korelirao s ishodom bolesti, visoka osjetljivost ehokardiografije u prepoznavanju disfunkcije desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika potvrđena je i u našem istraživanju gdje je iznosila 98%. Vrijednost ehokardiografije u dijagnostici disfunkcije desnog ventrikula dodatno je potvrđena i izračunavanjem dijagnostičkog omjera šansi koji se koristi u procjeni dijagnostičke učinkovitosti testa i koji u iznosio 40,09 (osjetljivost 98,4%, specifičnost 45%). Ovako visok omjer značio je da je vjerojatnost točnog prepoznavanja disfunkcije desnog ventrikula ehokardiografijom 40 puta veća u bolesnika s plućnom embolijom u usporedbi sa zdravom populacijom.

U novije vrijeme uloga disfunkcije desnog ventrikula u prognozi bolesnika s akutnom plućnom embolijom ispitivana je i drugim slikovnim metodama, poglavito s kompjuteriziranom tomografijom. U jednom takvom istraživanju uspoređivana je prognostička vrijednost kompjuterizirane tomografije i ehokardiografije gdje je nađeno da je ehokardiografski nalaz ispada kinetike desnog ventrikula statistički značajno povezan s tomografijom dokazanim proksimalnim embolizacijama plućne arterije, dilatacijom desnog ventrikula (izraženom odnosom promjera desnog i lijevog ventrikula) te izbočenjem interventrikulskog septuma. I ovo je istraživanje pokazalo da disfunkcija desnog ventrikula

utječe na prognozu bolesti obzirom da je omjer šansi za nepovoljan klinički ishod iznosio 19.2 za navedena tri tomografska parametra, odnosno 13.4 za ehokardiografijom dokazanu hipokineziju slobodne stijenke desnog ventrikula. Pozitivna prediktivna vrijednost ehokardiografijom dokazane disfunkcije desnog ventrikula za nepovoljne kliničke ishode iznosila je 55%, dok je negativna prediktivna vrijednost bila 96.2.

Ehokardiografska procjena funkcije desnog srca nakon inicijalnog kliničkog pregleda bolesnika s akutnom plućnom embolijom također bi mogla imati značajnu ulogu u probiru bolesnika s povišenim rizikom nepovoljnog ishoda, poglavito u odjelima hitne medicinske pomoći ili jedinicam intenzivne skrbi obzirom da se radi o dostupnoj i neinvazivnoj pretrazi koja ne zahtijeva transport bolesnika. Toosi i suradnici uspoređivali su vrijednost indeksa šoka (koji uključuje osnovne kliničke parametre kao što su krvni tlak i frekvencija srca) i ehokardiografije u bolesnika s akutnom plućnom embolijom. Rezultati ovog istraživanja pokazali su da je indeks šoka ≥ 1 , neovisan o ehokardiografskom nalazu, bio udružen sa značajnim mortalitetom. Međutim, neovisno o indeksu šoka, blaga do izraženija hipokinezija desnog ventrikula i odnos endijastoličkog promjera desnog i lijevog ventrikula >1 bili su značajno povezani s bolničkim mortalitetom i imali su najbolju prediktivnu vrijednost kratkoročne prognoze. Rezultati našeg istraživanja pokazali su da su ehokardiografski pokazatelji dilatacije desnog ventrikula, hipokinezije stijenki, trikuspidna regurgitacija, plućna hipertenzija i paradokсни pokreti interventrikularnog spetuma značajno korelirali s disfunkcijom desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika obzirom da je najmanje jedan od navedenih znakova bio pozitivan u 85.9% bolesnika. Uzimajući u obzir da se radi o pokazateljima koji spadaju u rutinski ehokardiografski pregled i koje se relativno jednostavno može izmjeriti uz krevet bolesnika, orijentacijski ehokardiografski pregled može nakon inicijalne kliničke evaluacije pružiti značajne prognostičke informacije temeljem kojih se donosi odluka o terapijskoj strategiji.

5.2. Natrijuretčki peptidi u procjeni disfunkcije desnog ventrikula i ishoda bolesnika s plućnom embolijom

Iako se uloga natrijuretčkih peptida u bolesnika s akutnom plućnom embolijom široko istraživala posljednjih nekoliko godina brojna pitanja ostala su otvorena prvenstveno zbog nekonzistentne metodologije u istraživanju, relativno malih grupa bolesnika, vremena određivanja nalaza i poteškoća u definiranju vrijednosti razdvajanja pozitivnog od negativnog

nalaza. Većina autora danas se slaže da je uloga natrijuretčkih peptida, slično kao i u slučaju ehokardiografije, prvenstveno prognostička obzirom na nisku osjetljivost i specifičnost u dijagnostici bolesti, ali da povišene vrijednosti BNP i NT-proBNP mogu upućivati na onu grupu bolesnika kod kojih je povišen rizik nepovoljnih ishoda. Rezultati objedinjeni u nedavnim metaanalizama također govore u prilog navedenoj tvrdnji. Prema rezultatima metaanalize Coutance i suradnika koja je uključila 12 studija s ukupno 868 ispitanika povišene vrijednosti BNP bile su udružene s povišenim rizikom smrti i komplikacija bolesti (omjer šansi 6.1 odnosno 7.5), dok je negativna prediktivna vrijednost BNP bila 99%. Naše je istraživanje pokazalo statistički značajnu razliku u preživljavanju između grupa bolesnika s plućnom embolijom visokog rizika od onih kod kojih je procijenjeni rizik bio procijenjen na srednji ili niski (ne-visokorizični bolesnici). Kaplan–Meirova analiza preživljenja nadalje je pokazala da visoko rizični bolesnici najčešće umiru tijekom prvog dana hospitalizacije. Kao najbolji predskazatelj rane intrahospitalne smrtnosti pokazao se upravo BNP.

Kako je ranije navedeno, velika metodološka različitost provedenih studija uloge biokemijskih biljega u procjeni disfunkcije desnog ventrikula i ishoda bolesnika s plućnom embolijom otvorila je dva značajna klinička pitanja: koje vrijednosti biljega smatrati pozitivnima i kada mjeriti pojedini biljeg? Za razliku od zatajivanja lijevog srca gdje su vrijednosti razdvajanja jasnije definirane, u studijama bolesnika s plućnom embolijom raspon vrijednosti BNP od 90 do 200 pg/ml najčešće je izračunat iz ROC analiza, a ukoliko su korišteni radioimunoeseji raspon vrijednosti kretao se između 54 pg/ml i 487 pg/ml. Navedene vrijednosti razdvajanja imale su visoku osjetljivost u predviđanju kompliciranog kliničkog tijeka, dok je specifičnost bila slabija. Važno je i istaknuti da samo jedna od recentnijih studija nije dokazala povezanost povišenih plazmatskih vrijednosti BNP i lošeg kliničkog ishoda. Nadalje, u svim navedenim studijama vrijednost BNP određivala se inicijalno kod prijema bolesnika u bolnicu do najkasnije 4 sata nakon prijema. Stoga su u našem ispitivanju biokemijski biljezi određivani višekratno i to inicijalno kod prijema te kontrolno nakon 6, 24, 48 i 72 sata. Kao vrijednost razdvajanja BNP uzeta je vrijednost od 100 pg/ml koja je najčešće korištena u ranijim ispitivanjima.

Inicijalne vrijednosti BNP statistički su bile značajno povišene kod bolesnika koji su umrli tijekom bolničkog liječenja, najčešće tijekom prvog dana liječenja. Kontrolna mjerenja BNP nisu značajno korelirala s ishodom bolesti. Površina ispod konstruirane ROC krivulje bila je 0,989, a za vrijednost razdvajanja BNP od 526 pg/ml osjetljivost testa iznosila je 100%, a specifičnost 97.8% uz odličnu negativnu prediktivnu vrijednost od 100%. Klinička

primjena ovakvih rezultata očita je i ukazuje na potrebu određivanja plazmatskih vrijednosti BNP u najranijoj fazi dijagnostičke obrade, dakle na odjelu hitne službe ili prilikom prijema u Jedinicu intenzivnog liječenja. Bolesnike koji imaju inicijalnu vrijednost BNP iznad 526 pg/ml treba smatrati vitalno ugroženima i treba ih odmah i bez odlaganja primiti u Jedinicu intenzivnog liječenja radi intenziviranog nadzora i odluke o agresivnijim mjerama liječenja koje mogu uključivati i trombolizu. Kada je riječ o dijagnostici disfunkcije desnog srca, vrijednosti BNP nisu značajno kolerirale u inicijalnom i kontrolnim mjerenjima s težinom bolesti što je oprečno dosadašnjim ispitivanjima. Prema jednoj od nedavnih studija bolesnici kojima je ehokardiografski potvrđena disfunkcija desnog ventrikula imali su i povišene vrijednosti BNP. Vrijednost BNP od 90 pg/ml u ovom je istraživanju imala specifičnost 91.7% i osjetljivost 93.8%. Izostanak statističke značajnosti u našem bi se istraživanju dijelom mogao objasniti i malim uzorkom obzirom da je od samo 27 bolesnika s submasivnom embolijom njih 8 imalo pozitivan nalaz BNP i ehokardiografije.

Prve izvještaje o NT-proBNP u plućnoj emboliji iznio je Kutcher sa suradnicima. Studija na 73 bolesnika pokazala je da je vrijednost razdvajanja NT-proBNP povezana sa disfunkcijom desnog ventrikula iznosila 500pg/ml. Ova je vrijednost korištena i u našem istraživanju gdje je NT-proBNP pokazao rezultate oprečne onima koje je pokazao BNP. Plazmatske vrijednosti NT-proBNP značajno su korelirale s težinom bolesti odnosno disfunkcijom desnog ventrikula, ali ne i s ishodom. Statička značajnost bila je prisutna i kada su u ispitivanje bili uključeni bolesnici iz sve tri podskupine (dakle i hemodinamski nestabilni), ali i kada su ispitivani samo hemodinamski stabilni bolesnici. Ovime je još jednom potvrđena uloga NT-proBNP u detekciji popuštanja desnog srca o čemu svjedoče i dosadašnja ispitivanja.

Novija istraživanja uloge natrijuretskih peptida dokazala su da je izvor povišenih serumskih razina ovih peptida u plućnoj emboliji upravo desni ventrikul čime se objašnjava dobra prognostička i dijagnostička vrijednost ovih biljega. Prema jednom takvom istraživanju, uspoređivane su vrijednosti NT-proBNP u bolesnika kod kojih je slikovnim tehnikama bila dokazana disfunkcija ili uredna funkcija desnog ventrikula. U bolesnika s dokazanom disfunkcijom desnog ventrikula vrijednosti NT-proBNP bile su deseterostruko više u usporedbi s bolesnicima kod kojih je funkcija desnog ventrikula bila očuvana. Istraživanje Pashe i suradnika ovu je tvrdnju dodatno potkrijepilo dokazom da se povišene vrijednosti NT-proBNP u bolesnika s plućnom embolijom mogu isključivo pripisati desnom ventrikulu, odnosno da je uloga lijevog ventrikula u porastu serumskih koncentracija NT-proBNP

zanemariva. Istraživači su retrospektivno analizirali studiju ishoda 113 bolesnika kojima je kompjuteriziranom tomografijom dokazana plućna embolija i 226 bolesnika s kliničkom sumnjom na emboliju koja je tomografijom isključena. Svim su bolesnicima izračunate ejezionijska frakcija i enddiastolički volumeni lijevog i desnog ventrikula i svima su određene plazmatske vrijednosti NT-proBNP. U bolesnika s plućnom embolijom niža ejezionijska frakcija i veći enddiastolički volumen desnog ventrikula značajno je korelirao s porastom NT-proBNP u usporedbi s kontrolnom skupinom što je autore navelo na zaključak da se NT-proBNP tijekom plućne embolije izlučuje isključivo iz desnog ventrikula. Dio istraživanja otišao je i korak dalje. Tako je Alonso-Martinez sa suradnicima na studiji od 93 bolesnika pokazao da su vrijednosti NT-proBNP više od 500 ng/L značajno povezane sa centralnim, odnosno proksimalnim embolizacijama plućne arterije (glavno stablo i početni segmenti lijevog i desnog ogranka). Vrijednosti NT-proBNP iznad 500 ng/L zabilježene su i u svih umrlih bolesnika u ovoj studiji. S druge strane, vrijednosti NT-proBNP niže od 500 pg/ml najčešće su povezane s distalnim (segmentalnim i subsegmentalnim ograncima) i benignijim kliničkim tijekom tako da neki autori predlažu da se ovi bolesnici liječe u izvanhospitalskim uvjetima. Među navedenim autorima je i Agterof sa suradnicima koji je proveo istraživanje na 153 hemodinamski stabilna bolesnika s plućnom embolijom čije su inicijalne vrijednosti NT-proBNP bile niže od 500 pg/ml i koji su uz preporučenu terapiju otpušteni na kućnu njegu najkasnije tijekom 24 sata nakon pregleda u hitnoj službi. Period praćenja bolesnika trajao je tri mjeseca tijekom kojih nije zabilježen niti jedan smrtni ishod, značajnije krvarenje ili ponovljeni tromboembolijski događaj. Zaključak je ove skupine autora da bolesnici s hemodinamski stabilnom plućnom embolijom i vrijednostima NT-proBNP nižim od 500 pg/ml mogu biti uspješno liječeni kod kuće.

Kao i u slučaju BNP, literaturni podaci o tome kada je najpouzdanije mjeriti NT-proBNP su oskudni. Dinamika NT-proBNP u našem je istraživanju ispitivana uzimanjem uzoraka na isti način kao i BNP. Iako vrijednosti NT-proBNP više od 500 pg/ml nisu značajno korelirale s ishodom bolesti u našem je istraživanju korelacija pozitivne vrijednosti NT-proBNP s disfunkcijom desnog ventrikula dosegla razinu statističke značajnosti tek u prvom kontrolnom mjerenju, dakle 6 sati po prijemu u Jedinicu intenzivnog liječenja. Statistički značajana dinamika porasta plazmatskih koncentracija NT-proBNP analizirana Friedmanovim testom primjećena je u hemodinamski ugroženih bolesnika (masivna plućna embolija) ali i u hemodinamski stabilnih bolesnika (submasivna embolijom). Navedeni rezultati upućuju na klinički zaključak da je određivanje NT-proBNP bolesnika nakon

inicijalne stabilizacije u svrhu dodatne stratifikacije rizika potrebno učiniti najranije 6 sati po prijemu, odnosno da inicijalno mjerenje NT-proBNP najvjerojatnije nije ni potrebno. Inicijalna mjerenja NT-proBNP u hemodinamski stabilnih bolesnika u našem istraživanju značajno su ukazivala na disfunkciju desnog ventrikula samo onda kada su bila kombinirana s ehokardiografijom obzirom da je od 23 bolesnika sa submasivnom embolijom njih 16 imalo pozitivan nalaz NT-proBNP i ehokardiografije uz visoku razinu statističke značajnosti ($P < 0,001$).

Višestruka određivanja plazmatskih koncentracija NT-proBNP u hemodinamski stabilnih bolesnika značajno su korelirala s disfunkcijom desnog ventrikula i tijekom kontrolnih mjerenja 24 i 48 sati nakon prijema u Jedinicu intenzivnog liječenja. Dobra dijagnostička učinkovitost NT-proBNP u prepoznavanju disfunkcije desnog ventrikula prikazana je izračunom dijagnostičkih omjera šansi. Dijagnostički omjer šansi u hemodinamski stabilnih bolesnika bio je najviši u drugom kontrolnom mjerenju (24 sata po prijemu) i iznosio je 13,33 (osjetljivost 72,73%, specifičnost 83,33%) za razliku od prvog kontrolnog mjerenja gdje je iznosio 8.5 (osjetljivost 73,91%, specifičnost 75%). U trećem kontrolnom mjerenju (48 sati po prijemu) vrijednost je iznosila 10,71 (osjetljivost 68%, specifičnost 83,33%). Iako to našim istraživanjem nije potvrđeno, istraživanja drugih autora pokazala su da produženo pozitivne vrijednosti NT-proBNP mogu biti udružene s lošijim ishodom bolesnika s akutnom plućnom embolijom. Jedno takvo ispitivanje uključilo je 113 bolesnika kojima su vrijednosti NT-proBNP mjerene pri prijemu te nakon 12 i 24 sata pokazalo je da su bolesnicima koji su tijekom praćenja umrli vrijednosti NT-proBNP bile značajno povišene i 24 sata nakon prijema u bolnicu.

Rezultati našeg istraživanja ukazali su na bolju prognostičku vrijednost BNP u predviđanju ishoda bolesnika s plućnom embolijom, dok je NT-proBNP pokazao bolju dijagnostičku vrijednost prepoznavanja disfunkcije desnog ventrikula. Izravnih usporedbi spomenutih natrijuretskih peptida u literaturi se nalazi iznenađujuće malo i uglavnom se odnose na istraživanja popuštanja lijevog srca. Iako su oba natrijuretička peptida pokazala sličnu povezanost sa sistoličkim popuštanjem lijevog srca, istraživanje Pfister i suradnika ukazalo je na činjenicu da je NT-proBNP bio pouzdaniji biljeg u detekciji dijastoličke disfunkcije lijevog ventrikula u usporedbi s BNP. Izravnom usporedbom BNP i NT-proBNP u istraživanju Hammerer-Lercher i suradnika nije nađeno statistički značajne razlike između dvaju biljega u prepoznavanju disfunkcije lijevog srca. U našem je istraživanju pozitivna vrijednost BNP korelirala s ishodom samo u prvom mjerenju dok su statistički značajno

povišene vrijednosti NT-proBNP zabilježene tijekom 48 sati od prijema. Ove se razlike dijelom mogu objasniti značajno kraćim vremenom poluživota BNP u usporedbi sa NT-proBNP. Uklanjanje BNP iz cirkulacije odvija se brže i to dominantno vezanjem samog peptida na receptor, a u manjoj mjeri proteolizom putem serumskih endopeptidaza. NT-proBNP se iz plazme uklanja sporije, uglavnom pasivno prolazom kroz organe s velikim protokom krvi, u prvom redu bubrezima. Razlike BNP i NT-proBNP nadalje bi se dijelom mogle objasniti i načinom laboratorijskog određivanja ali i uzorkovanja krvi poglavito u akutnim situacijama gdje se molekula NT-proBNP pokazala stabilnijom od BNP. U našem je istraživanju vrijednost NT-proBNP postala statistički značajna tek nakon 6 sati od inicijalnog pregleda što se može objasniti i dužim periodom potrebnim za *de novo* sintezu peptida. Iako rijetko, u akutnim hemodinamski ugrožavajućim kliničkim situacijama, vrijednosti natrijuretičkih peptida ne moraju inicijalno biti povišene upravo iz nemogućnosti srčanog miokarda da u kratkom vremenskom periodu sintetizira dovoljnu koncentraciju peptida. Ovaj fenomen dokazan je kod bolesnika s edemom pluća uzrokovanim akutnom mitralnom regurgitacijom i dijelom bi mogao objasniti odgođeni porast NT-proBNP u bolesnika s akutnom plućnom embolijom.

5.3. Srčani troponin T u procjeni disfunkcije desnog ventrikula i ishoda bolesnika s plućnom embolijom

Za razliku od akutnog infarkta miokarda gdje je određivanje plazmatskih razina srčanog troponina zbog visoke osjetljivosti i specifičnosti zlatni standard u dijagnostici, povišene vrijednosti vide se u 30% do 50% bolesnika s plućnom embolijom. Kombinacija povišenih vrijednosti troponina s kliničkim, elektrokardiografskim i laboratorijskim parametrima povećava vjerojatnost dijagnoze. Srčani troponin izravno ukazuje na nekrozu miocita koja je u plućnoj emboliji posljedica ishemije desnog ventrikula zbog redukcije dijastoličke, ali (za razliku od lijevog ventrikula) i sistoličke komponente koronarne perfuzije uslijed akutnog tlačnog opterećenja. Navedene pretpostavke rezultirale su zadnjih godina brojnim istraživanjima prognostičke vrijednosti ovog srčanog biljega u predviđanju komplikacija i ishoda bolesti. Rezultati navedenih istraživanja doveli su međutim često do oprečnih zaključaka. Rezultati istraživanja koje je u periodu od 8 godina proveo Janata sa suradnicima, a koje je uključilo 737 bolesnika, pokazali su da su bolesnici s plućnom embolijom i povišenim vrijednostima troponina T ($>0,03$ ng/mL) imali četverostruko veći rizik hospitalnog mortaliteta i trostruko veći rizik mortalita nakon jednogodišnjeg praćenja.

Do sličnih je rezultata došao i Pruszczyk sa suradnicima koji je pokazao da su povišene vrijednosti troponina ($>0,01$ ng/ml) tijekom 15-dnevnog bolničkog liječenja značajno korelirale s mortalitetom, potrebom za trombolizom, kardiopulmonalnom reanimacijom i uporabom inotropnih i vazopresornih lijekova. S druge strane, metaanaliza koju je proveo Jimenez sa suradnicima kao i naše istraživanje nisu dokazali povezanost povišenih vrijednosti troponina i lošijeg ishoda bolesnika. U spomenutu metaanalizu uključeni su svi tematski navodi s MEDLINE baze podataka od 1980. do 2008. godine koji su istraživali prognostičku vrijednost troponina u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom. Zaključak je autora da povišene vrijednosti troponina ne mogu pouzdano razabrati one hemodinamski stabilne bolesnike s akutnom plućnom embolijom koji imaju povišen rizik smrtnog ishoda.

Iako je prognostička vrijednost troponina T bila skromna, kao i u slučaju NT-proBNP, troponin se u našem istraživanju pokazao dobrim biljekom disfunkcije desnog ventrikula. Udio bolesnika s pozitivnim troponinom T (33,3%) bio je najveći u skupini bolesnika s masivnom plućnom embolijom, dok u ni jednog bolesnika s nemasivnom embolijom nije bilo zabilježen pozitivan nalaz. Nadalje, vrijednosti troponina T bile su statistički značajno povišene u hemodinamski stabilnih bolesnika s pozitivnim ehokardiografskim nalazom disfunkcije desnog ventrikula. Kao i slučaju BNP i NT-proBNP, dinamika određivanja troponina uključivala je pet mjerenja. Povišene vrijednosti troponina T statistički su značajno korelirale s disfunkcijom desnog ventrikula u hemodinamski ugroženih bolesnika u prvom kontrolnom mjerenju (dakle 6 sati nakon prijema), za razliku od hemodinamski stabilnih bolesnika gdje je značajna korelacija primjećena već kod inicijalnog mjerenja. Specifičnost testa u prepoznavanju disfunkcije desnog ventrikula hemodinamski stabilnih bolesnika iznosila je 95% (dijagnostički omjer šansi 7,2). Dobra korelacija bila je prisutna i u prvom kontrolnom mjerenju nakon 6 sati. Opisane razlike mogle bi se objasniti kraćim trajanjem simptoma bolesti u bolesnika s masivnom plućnom embolijom što potvrđuju i naši rezultati obzirom da je trajanje simptoma bilo statistički značajno kraće upravo u ovoj skupini bolesnika u odnosu na ostale. Dinamika troponina ispitivana Friedmanovim testom pokazala je statistički značajnu razliku u podgrupama bolesnika s masivnom i submasivnom plućnom embolijom s vršnom vrijednosti u drugom mjerenju, dakle 6 sati nakon prijema u Jedinicu intenzivnog liječenja. Kraće zadržavanje i niže vršne koncentracije troponina u plazmi u bolesnika s plućnom embolijom za razliku od onih u akutnom koronarnom sindromu odraz su mikroinfarkta kardiomiocita desnog ventrikula čija je ukupna masa i debljina stjenki značajno manja u odnosu na lijevi. U našem istraživanju kontrolna mjerenja troponina T 24, 48 i 72

sata po prijemu nisu pokazala značajnu korelaciju s disfunkcijom desnog ventrikula. Navedeni rezultati upućuju na klinički zaključak da je određivanje srčanog troponina T u svrhu procjene disfunkcije desnog ventrikula bolesnika s plućnom embolijom potrebno učiniti kod prijema bolesnika i/ili najkasnije 6 sati nakon prijema u bolnicu. Do sličnog je zaključka, ali u slučaju troponina I, došao i Ferrari sa suradnicima. U prospektivnom istraživanju istraživači su serijski svakih 8 sati (do maksimalno 72 sata) određivali vrijednosti troponina u 200 bolesnika s plućnom embolijom. Rezultati studije upućuju na zaključak da je inicijalno mjerenje troponina I prilikom prijema bolesnika u bolnicu povezano s 15% rizika od pogrešne procjene te da su potrebna barem dva mjerenja u razmaku od 8 sati da bi se mogala učiniti točnija procjena rizika.

Klinička i terapijska primjena različitih modela procjene rizika bolesnika s akutnom plućnom embolijom predmetom je mnogih istraživanja u zadnjih nekoliko godina. Kao što je ranije navedeno, plućna embolija predstavlja hitno stanje i dijagnostičko-terapijski izazov kako liječnika hitne medicinske pomoći tako i specijalista intenzivne medicine. Pravovremenu dijagnozu odmah bi trebala slijediti točna procjena rizika temeljem koje se donosi odluka gdje i kako bolesnike liječiti. Pri tom treba imati na umu da su laboratorijski nalazi vjerojatno dostupniji od ehokardiografije koja zahtijeva iskusne sonografičare, a sam ehokardiografski prikaz i hemodinamska mjerenja često nisu pouzdana zbog težine stanja bolesnika, poglavito u uvjetima hitne službe. Prema rezultatima Choija i suradnika NT-proBNP i srčani troponini T i I predstavljaju dobre prediktore disfunkcije desnog ventrikula i onda kada njihovo mjerenje prethodi ehokardiografskom pregledu. Ukoliko ehokardiografski pregled nije moguće hitno učiniti rezultati našeg istraživanja upućuju na zaključak da je nakon postavljanja dijagnoze plućne embolije inicijalno potrebno u svih bolesnika odrediti plazmatsku vrijednost BNP radi probira bolesnika s najvećim rizikom smrti. Ukoliko se radi o hemodinamski stabilnim bolesnicima inicijalne vrijednosti srčanog troponina T $>0,1 \mu\text{g/L}$ identificirati će bolesnike s disfunkcijom desnog ventrikula koji zahtjevaju prijem u Jedinicu intenzivnog liječenja. Dodatnu stratifikaciju rizika odnosno uvid u disfunkciju desnog ventrikula mogu dati kontrolne vrijednosti troponina T ili vrijednosti NT-proBNP $> 500\text{pg/ml}$ ali najranije 6 sati nakon prijema. Bolesnici s vrijednostima NT-proBNP $< 500\text{pg/ml}$ mogu se liječiti i na bolničkim odjelima. Pri tome treba imati na umu da povišene vrijednosti NT-proBNP prepoznaju hemodinamski stabilne bolesnike s perzistentnom disfunkcijom desnog ventrikula (do 48 sati) čime se dodatno mogu diferencirati visokorizični bolesnici.

6. ZAKLJUČCI

1. Naše je istraživanje potvrdilo hipotezu da su ehokardiografija te vrijednosti NT-proBNP > 500pg/ml i srčanog troponina T > 0,1 µg/L pozdane metode u procjeni e disfunkcije desnog ventrikula u bolesnika s akutnom plućnom embolijom.
2. Inicijalne, ali ne i kontrolne, vrijednosti BNP jedine su od ispitivanih pokazatelja ukazivale na bolesnike s povišenim rizikom intrahospitalnog mortaliteta. Inicijalna plazmatska razina BNP>526 pg/ml ona je vrijednost razdvajanja koja najuspješnije identificira visokorizične bolesnike s odličnom negativnom prediktivnom vrijednosti koja je u našem istraživanju iznosila 100%.
3. Klinička primjena ehokardiografije i plazmatskih razina NT-proBNP i srčanog troponina T posebno je učinkovita u probiru onih bolesnika kod kojih je unatoč hemodinamskoj stabilnosti prisutna disfunkcija desnog ventrikula.
4. Ehokardiografijom uz krevet bolesnika, ali ne i istraživanim plazmatskim biljezima, neposredno se kod prijema mogu identificirati hemodinamski nestabilni bolesnici s akutnom disfunkcijom desnog ventrikula čime se može skratiti dijagnostički period i pravovremno započeti intenzivno liječenje koje može uključiti i trombolizu. U hemodinamski stabilnih bolesnika, ehokardiografski pregled također uspješno identificira bolesnike s disfunkcijom desnog ventrikula na koju upućuju pokazatelji dilatacije desnog ventrikula, hipokinezije stijenki, trikuspidna regurgitacija, plućna hipertenzija i paradokosni pomaci interventrikularnog septuma.
5. Prilikom pregleda hemodinamski stabilnih bolesnika u hitnoj službi inicijalno povišena vrijednost srčanog troponina T identificira bolesnike s disfunkcijom desnog ventrikula koje radi intenziviranog nadzora i agresivnije terapije treba primiti u Jedinicu intenzivnog liječenja.
6. Nakon inicijalnog liječenja i procjene hemodinamski stabilnih bolesnika, dodatna procjena rizika može se utvrditi određivanjem vrijednosti NT-proBNP ali najmanje 6 sati nakon prijema, obzirom da inicijalne vrijednosti NT-proBNP nisu korelirale s disfunkcijom desne klijetke. Dinamika porasta vrijednosti NT-proBNP prema našim je rezultatima bila najizraženija tijekom inicijalnog i kontrolnog mjerenja nakon 6 sati i to u grupama bolesnika s masivnom i submasivnom plućnom embolijom. Vrijednosti NT-proBNP mogu se nadalje koristiti u procjeni perzistentne disfunkcije desnog ventrikula koja prema dosadašnjim istraživanjima dodatno diferencira visokorizične bolesnike. U našem su istraživanju vrijednosti NT-proBNP > 500pg/ml statistički

značajno korelirale s difunkcijom desnog ventrikula i nakon četiri mjerenja odnosno 48 sati nakon prijema u Jedinicu intenzivnog liječenja.

7. Kao i u slučaju NT-proBNP dinamika porasta troponina T je prema našim je rezultatima bila najizraženija tijekom incijalnog i kontrolnog mjerenja nakon 6 sati i to u grupama bolesnika s masivnom i submasivnom plućnom embolijom. Za razliku od NT-proBNP, značajna korelacija vrijednosti troponina T i disfunkcije desnog ventrikula nije dokazana u kontrolnim mjerenjima 24, 48 i 72 sata nakon prijema u Jedinicu intenzivnog liječenja što upućuje na zaključak da dodatne vrijednosti tijekom liječenja nije potrebno ni mjeriti.

7. SAŽETAK

Akutna plućna embolija predstavlja hitno stanje koje ako se pravovremeno ne liječi rezultira značajnim mortalitetom i rizikom komplikacija. Stoga je od prvorazrednog kliničkog značaja pravovremeno prepoznavanje bolesti i procjena rizika smrtnosti i komplikacija. Prema dosadašnjim istraživanjima, disfunkcija desnog ventrikula predstavlja središnji hemodinamki događaj u bolesnika s plućnom embolijom i izravno utječe na prognozu bolesti. Hipoteza istraživanja temeljila se na pretpostavci da ehokardiografija te plazmatski biljezi popuštanja (BNP i NT-proBNP) i nekroze desnog ventrikula (cTnT) mogu jasno izdvojiti one bolesnike s akutnom plućnom embolijom kod kojih je prisutna disfunkcija desnog ventrikula. Cilj je istraživanja bio utvrditi prognostičku vrijednosti ehokardiografije i plazmatskih biljega na rani intrahospitalni ishod bolesnika s akutnom plućnom embolijom.

Istraživanje je bilo prospektivnog karaktera i uključilo je 104 bolesnika kod kojih je multidetektorskom tomografijom utvrđena plućna embolija. Bolesnici uključeni u studiju prema težini bolesti podijeljeni su u tri skupine: 33 bolesnika (31.7%) s masivnom plućnom embolijom (plućnom embolijom visokog rizika) 51 bolesnik (49.1%) sa submasivnom plućnom embolijom (plućnom embolijom srednje visokog rizika) i 20 bolesnika (19.2%) s nemasivnom plućnom embolijom (plućnom embolijom niskog rizika). Da bi se istražila dinamika otpuštanja plazmatskih biljega učinjeno je za sve navedene biljege pet vađenja i to inicijalno kod prijema te kontrolno nakon 6, 24, 48 i 72 sata. Bolesnici su prema ishodu podijeljeni u dvije skupine: preživjeli i umrli. Ukupna smrtnost od plućne embolije bila je 18.26% (19 bolesnika). U grupi bolesnika s plućnom embolijom niskog rizika nije zabilježen niti jedan smrtni ishod.

Rezultati našeg istraživanja potvrdili su hipotezu da su ehokardiografija, NT-proBNP i cTnT uspješne metode u prepoznavanju disfunkcije desnog ventrikula u bolesnika s plućnom embolijom. Ovo je posebno značajno u grupi bolesnika s hemodinamski stabilnom plućnom embolijom gdje su navedene metode pokazale odličnu korelaciju s disfunkcijom desnog ventrikula (P vrijednosti za ehokardiografiju <0,001, NT-proBNP P= 0,006, cTnT P=0,037). Dinamika izlučivanja NT-proBNP i cTnT istražena je Friedmanovim testom i ukazala je na značajan porast vrijednosti navedenih paramtera između inicijalnog i prvog kontrolnog mjerenja i to u skupini bolesnika s masivnom i submasivnom plućnom embolijom (u oba slučaja P<0,001). Rezultati su nadalje ukazali da je NT-proBNP najpouzdaniji čimbenik u

prepoznavanju perzistentne disfunkcije desnog ventrikula obzirom da su vrijednosti statistički značajno korelirale tijekom kontrolnih mjerenja do 48 sati po prijemu u JIL.

Od ispitivanih paramtera, jedino je BNP pokazao prognostičku vrijednost u predviđanju ishoda bolesti, poglavito kod plazmatskih koncentracija viših od 526 pg/ml gdje je pokazao odličnu negativnu prediktivnu vrijednost od 100%.

Zaključno, klinička primjena ehokardiografije i plazmatskih razina NT-proBNP i cTnT je učinkovita u probiru onih bolesnika kod kojih je unatoč hemodinamskoj stabilnosti prisutna disfunkcija desnog ventrikula dok će inicijalne vrijednosti BNP uspješno prepoznati one bolesnike kod kojih je rizik smrtnog ishoda najviši. Kontrolnim mjerenjima NT-proBNP mogu se dodatno izdvojiti oni bolesnici kod kojih disfunkcija desnog ventrikula perzistira.

8. SUMMARY

Right ventricular dysfunction is central hemodynamic event in acute pulmonary embolism, and represents independent prognostic factor of adverse event. According to recent studies, echocardiography and cardiac biomarkers (cardiac troponins and natriuretic peptides) are useful tools in assessment of right ventricular dysfunction. The aim of study was to evaluate prognostic value of echocardiography and cardiac biomarkers associated with early adverse outcome of APE patients.

This was a single-center prospective study of APE patients conducted from September 2006 to November 2008 at Intensive Care Unit in University Hospital Sisters of Mercy in Zagreb, Croatia. The study population included 104 patients. The diagnosis of APE was confirmed in all patients using spiral computed tomography. Patients were, according to European society of cardiology guidelines, divided into three severity groups: high-risk (n=33; 31.7%), intermediate-risk (n=51; 49.1%) and low-risk (n=20; 19.2%). BNP, NT-proBNP and (cTnT) were measured at admission and 6, 12, 24 and 72 hours after admission. Echocardiography was performed within 24 hours after admission. Main outcome measure was in-hospital death.

Among 104 patients 19 (18,7%) died, none of whom was in low risk group ($p < 0,001$). Our results confirmed hypothesis that echocardiography and increased levels of NT-proBNP and cTnT successfully detect APE patients with right ventricular dysfunction. This was especially evident in group of haemodynamically stable patients where echocardiography, NT-proBNP and cTnT demonstrated excellent correlation with right ventricular dysfunction (P value for echocardiography $< 0,001$, NT-proBNP $P = 0,006$, cTnT $P = 0,037$). Friedman test was used to determine dynamics of cardiac biomarkers release. Our results showed significant increase in cTnT and NT-proBNP release between initial and first control sampling (6 hours after admission) both in group of patients with massive and submassive APE ($P < 0,001$). Our results also indicate that NT-proBNP levels > 500 pg/ml could detect patients with persistent right ventricular dysfunction 48 hours after admission in Intensive Care Unit and therefore could provide additional information regarding risk stratification. Among all investigated parameters, only BNP showed correlation with disease outcome. Initial BNP concentrations above 526 pg/ml showed excellent negative predictive value of 100%.

We can conclude that echocardiography and increased levels of cTnT and NT-proBNP successfully detect haemodynamically stable APE patients with right ventricular dysfunction, while initially increased levels of BNP detect patients with higher risk of death. Serial sampling of NT-proBNP, up to 48 hours, can be used in detecting patients with persistent right ventricular dysfunction and therefore could provide additional information in further risk stratification.

9. LITERATURA

1. Laennec RHT. De l'auscultation mediate ou trait du diagnostic des maladies des poumons et du coeur. *Brosson et Chaude*. 1819;I
2. Cruveilhier J. Anatomic pathologique du corps humain. *JB Ballierre*. 1828
3. Virchow R. Weitere untersuchungen ueber die verstopfung der lungenarterien und ihre folge. *Traube's Beitr Exp Path Physiol* 1846;2:21-31
4. Luzzatto B. Embolia dell' arteria polmonale. *Fratelli Richiedei*. 1880
5. Trendelenberg F. Uber die operative behandlung der embolie der lungeroarterie. *Arch Klin Chirop*. 1908;24:687-670
6. Kirschner W. Ein durch die trendelenburgsche operation geheilter fall von embolie der art pulmonalis. *Arch Klin Chirop* 1924. 1924;48:312-359.
7. Moniz E CL, Limer H. Angiopneumographic. *Presse Med*. 1931;53
8. Bauer G. Thrombosis: Early diagnosis and abortive treatment with heparin. *Lancet*. 1946;1:447-454
9. McLean J. The discovery of heparin. *Circulation*. 1959;19:75-78
10. Sasahara AA SM, Simon M, Littman D.,. Pulmonary angiography in the diagnosis of thromboembolic disease. *N Engl J Med*. 1964;270:1075
11. Stein PD OCJ, Dalen JE, . The angiographic diagnosis of acute pulmonary embolism. Evaluation of criteria. *Am Heart J*. 1967;73:730-741
12. Williams JR WC, Andrews GJ, Burns RR.,. Angiography in pulmonary embolism. *JAMA*. 1963;184:473
13. Wagner HN SJD, McAfee JG, . Diagnosis of massive pulmonary embolism in man by radioisotope scanning. *N Engl J Med*. 1964;271:377-384
14. The PIOPED investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis. *JAMA*. 1990;263:2753-2759.
15. Goldhaber SZ. Venous thromboembolism: Epidemiology and magnitude of the problem. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2012;25:235-242
16. 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. *Archives of Internal Medicine*. 1998;158:585-593

17. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM, Melton LJ. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thrombosis and Haemostasis*. 2001;86:452-463
18. Horlander KR, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the united states, 1979-1998 - an analysis using multiple-cause mortality data. *Archives of Internal Medicine*. 2003;163
19. Burge AJ, Freeman KD, Klapper PJ, Haramati LB. Increased diagnosis of pulmonary embolism without a corresponding decline in mortality during the ct era. *Clinical Radiology*. 2008;63
20. DeMonaco NA, Dang Q, Kapoor WN, Ragni MV. Pulmonary embolism incidence is increasing with use of spiral computed tomography. *American Journal of Medicine*. 2008;121
21. Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary-embolism in hospital patients - are we detecting enough deep-vein thrombosis. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1989;82:203-205
22. Dalen JE. Pulmonary embolism: What have we learned since virchow? - natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest*. 2002;122:1440-1456
23. Moser KM, Fedullo PF, Littejohn JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary-embolism in patients with deep venous thrombosis. *Jama-Journal of the American Medical Association*. 1994;271:223-225
24. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thrombosis and Haemostasis*. 2003;90:446-455
25. Sobieraj DM, Lee S, Coleman CI, Tongbram V, Chen W, Colby J, Kluger J, Makanji S, Ashaye AO, White CM. Prolonged versus standard-duration venous thromboprophylaxis in major orthopedic surgery a systematic review. *Annals of Internal Medicine*. 2012;156:720-U111
26. Kabrhel C, Varraso R, Goldhaber SZ, Rimm E, Camargo CA, Jr. Physical inactivity and idiopathic pulmonary embolism in women: Prospective study. *British Medical Journal*. 2011;343
27. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, Folsom AR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: The longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *American Journal of Medicine*. 2004;117:19-25

28. Nordstrom M, Lindblad B. Autopsy-verified venous thromboembolism within a defined urban population - the city of malmo, sweden. *Apmis*. 1998;106:378-384
29. Oger E, Grp E-GS. Incidence of venous thromboembolism: A community-based study in western france. *Thrombosis and Haemostasis*. 2000;83:657-660
30. Hansson PO, Welin L, Tibblin G, Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population - 'the study of men born in 1913'. *Archives of Internal Medicine*. 1997;157:1665-1670
31. Quinn DA, Thompson BT, Terrin ML, Thrall JH, Athanasoulis CA, McKusick KA, Stein PD, Hales CA. A prospective investigation of pulmonary-embolism in women and men. *Jama-Journal of the American Medical Association*. 1992;268:1689-1696
32. Kuklina EV, Meikle SF, Jamieson DJ, Whiteman MK, Barfield WD, Hillis SD, Posner SF. Severe obstetric morbidity in the united states: 1998-2005. *Obstetrics and Gynecology*. 2009;113:293-299
33. Kujovich JL. Hormones and pregnancy: Thromboembolic risks for women. *British Journal of Haematology*. 2004;126:443-454
34. Miller J, Chan BKS, Nelson HD. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis for the us preventive services task force. *Annals of Internal Medicine*. 2002;136:680-690
35. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, Hennekens CH. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet*. 1996;348:983-987
36. Gutthann SP, Rodriguez LAG, Castellsague J, Oliart AD. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: Population based case-control study. *British Medical Journal*. 1997;314:796-800
37. Roach REJ, Lijfering WM, Helmerhorst FM, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Vlieg AVH. The risk of venous thrombosis in women over 50 years old using oral contraception or postmenopausal hormone therapy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013;11:124-131
38. Stein PD, Beemath A, Matta F, Weg JG, Yusen RD, Hales CA, Hull RD, Leeper KV, Jr., Sostman HD, Tapson VF, Buckley JD, Gottschalk A, Goodman LR, Wakefield TW, Woodard PK. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: Data from pioped ii. *American Journal of Medicine*. 2007;120:871-879

39. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M, Icooper. Acute pulmonary embolism: Clinical outcomes in the international cooperative pulmonary embolism registry (icoper). *Lancet*. 1999;353
40. Crowther MA, Kelton JG. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: A qualitative overview and proposed classification system. *Annals of Internal Medicine*. 2003;138:128-134
41. Spencer FA, Emery C, Lessard D, Anderson F, Emani S, Aragam J, Becker RC, Goldberg RJ. The worcester venous thromboembolism study - a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *Journal of General Internal Medicine*. 2006;21:722-727
42. Spencer FA, Emery C, Joffe SW, Pacifico L, Lessard D, Reed G, Gore JM, Goldberg RJ. Incidence rates, clinical profile, and outcomes of patients with venous thromboembolism. The worcester vte study. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2009;28:401-409
43. Elting LS, Escalante CP, Cooksley C, Avritscher EBC, Kurtin D, Hamblin L, Khosla G, Rivera E. Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer. *Archives of Internal Medicine*. 2004;164:1653-1661
44. 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. *American Journal of Medicine*. 2006;119:163-165
45. Bauer KA. Venous thromboembolism in malignancy. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18:3065-3067
46. Sorensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 2000;343:1846-1850
47. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, Scarpa RM, Tonelli F, Bonizzoni E, Moia M, Parazzini F, Rossi R, Sonaglia F, Valarani B, Bianchini C, Gussoni G, Andreoni B, Biffi R, Cenciarelli S, Calgaro M, Polastri R, Zorzi D, Mazzini G, Tubaro A, Perna R, Vicentini C, Montemurro S, Caliandro C, Ruggeri E, Gennari L, Brocchi A, Quagliuolo V, Ragni F, Conti G, Cretarola E, Pagliarulo A, D'Achille G, Bartoli A, Bussotti C, Ricci E, Servoli A, Carrieri G, Corvasce T, Disabato G, Moretti R, Bencini L, Cantafio S, Scatizzi M, Scambia G, Foti E, Frigerio L, Carlini L, Gallo A, Mirone V, Mangiapia F, Palmieri A, Mazzaferro V, Ravagnani F, Romito R, Ferrari A, Mangili G, Carnelli P, Vigano R, Dionigi R, Castelli P, Caronno R, Piffaretti G,

- Uccella L, Parisi V, Ruffolo F, Verrusio C, Tateo S, Mereu L, Salamano S, Valanzano R, Lise M, Nitti D, Belluco C, Forlin M, Rossi C, Massarut R, Usai E, De Lisa A, Cirillo P, Mosella G, Quarto G, Cappiello A, Mosella F, Pastore M, Mangioni C, Pellegrino A, Villa A, Daddi G, Cagini L, Calzolari F, Nigro R, Confuorto G, Pecorelli S, Odicino F, Sacconi T, Scollo P, Scibilia G, Del Gaudio A, Accorsi D, Fiaccavento G, Plaino F, Group AS. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery - the @ristos project. *Annals of Surgery*. 2006;243:89-95
48. Rogers SO, Jr., Kilaru RK, Hosokawa P, Henderson WG, Zinner MJ, Khuri SF. Multivariable predictors of postoperative venous thromboembolic events after general and vascular surgery: Results from the patient safety in surgery study. *Journal of the American College of Surgeons*. 2007;204:1211-1221
49. Beyer J, Wessela S, Hakenberg OW, Kuhlisch E, Halbritter K, Froehner M, Wirth MP, Schellong SM. Incidence, risk profile and morphological pattern of venous thromboembolism after prostate cancer surgery. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009;7:597-604
50. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Douketis JD. Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: A metaanalysis of the randomised trials. *Lancet*. 2001;358:9-15
51. Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen EL, Szalai JP. A prospective-study of venous thromboembolism after major trauma. *New England Journal of Medicine*. 1994;331:1601-1606
52. Paiement GD. Thromboembolic complications following trauma surgery: Incidence and outcomes. *Orthopedics*. 1995;18 Suppl:12-14
53. McLaughlin DF, Wade CE, Champion HR, Salinas J, Holcomb JB. Thromboembolic complications following trauma. *Transfusion*. 2009;49:256S-263S
54. Thorson CM, Ryan ML, Van Haren RM, Curia E, Barrera JM, Guarch GA, Busko AM, Namias N, Livingstone AS, Proctor KG. Venous thromboembolism after trauma: A never event? *Critical Care Medicine*. 2012;40:2967-2973
55. Kierkegaard A, Norgren L, Olsson CG, Castenfors J, Persson G, Persson S. Incidence of deep-vein thrombosis in bedridden nonsurgical patients. *Acta Medica Scandinavica*. 1987;222:409-414

56. Lassen MR, Borris LC, Nakov RL. Use of the low-molecular-weight heparin reviparin to prevent deep-vein thrombosis after leg injury requiring immobilization. *New England Journal of Medicine*. 2002;347:726-730
57. Beasley R, Raymond N, Hill S, Nowitz M, Hughes R. Ethrombosis: The 21st century variant of venous thromboembolism associated with immobility. *European Respiratory Journal*. 2003;21:374-376
58. Beasley R, Heuser P, Raymond N. Sit (seated immobility thromboembolism) syndrome: A 21st century lifestyle hazard. *The New Zealand medical journal*. 2005;118:U1376-U1376
59. Aldington S, Pritchard A, Perrin K, James K, Wijesinghe M, Beasley R. Prolonged seated immobility at work is a common risk factor for venous thromboembolism leading to hospital admission. *Internal Medicine Journal*. 2008;38:133-135
60. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism - a meta-analysis. *Circulation*. 2008;117:93-102
61. Steffen LM, Cushman M, Peacock JM, Heckbert SR, Jacobs DR, Jr., Rosamond WD, Folsom AR. Metabolic syndrome and risk of venous thromboembolism: Longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009;7:746-751
62. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence - the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Archives of Internal Medicine*. 2002;162:1182-1189
63. Mateo J, Oliver A, Borrell M, Sala N, Fontcuberta J, Iruin G, RodriguezPinto C, Nicolau C, GomezVazquez MJ, Macia J, deDiego I, Sedano C, Cervero A, Guardia R, GarciaPlaza I, GomezGomez N, Guerola D, Prieto M, Faura MV, Navarro G, LopezFerre R, GonzalezBoullosa R, Carrasco F, Forner N, Menchaca C, Ugarriza A, Cornudella R, Bosch MA, LopezSogues M, MunozGonzalez C, Lucia JF, Granes L. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism - results of the spanish multicentric study on thrombophilia (emet-study). *Thrombosis and Haemostasis*. 1997;77:444-451
64. Tveit DP, Hypolite IO, Hshieh P, Cruess D, Agodoa LY, Welch PG, Abbott KC. Chronic dialysis patients have high risk for pulmonary embolism. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002;39:1011-1017

65. Dabbagh O, Oza A, Prakash S, Sunna R, Saettele TM. Coagulopathy does not protect against venous thromboembolism in hospitalized patients with chronic liver disease. *Chest*. 2010;137:1145-1149
66. Morris TA. Natural history of venous thromboembolism. *Critical Care Clinics*. 2011;27:869-+
67. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107:122-130
68. Wood KE. Major pulmonary embolism - review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest*. 2002;121:877-905
69. Laporte S, Mismetti P, Decousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, Monreal M, Investigators R. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15 520 patients with venous thromboembolism - findings from the registro informatizado de la enfermedad tromboembolica venosa (riete) registry. *Circulation*. 2008;117:1711-1716
70. Nijkeuter M, Hovens MMC, Davidson BL, Huisman MV. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism - a systematic review. *Chest*. 2006;129:192-197
71. Douketis JD, Gu CS, Schulman S, Ghirarduzzi A, Pengo V, Prandoni P. The risk for fatal pulmonary embolism after discontinuing anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Annals of Internal Medicine*. 2007;147:766-U736
72. Heit JA, Rooke TW, Silverstein MD, Mohr DN, Lohse CM, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of venous stasis syndrome and venous ulcer: A 25-year population-based study. *Journal of Vascular Surgery*. 2001;33:1022-1027
73. Prandoni P, Lensing AWA, 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. *Annals of Internal Medicine*. 1996;125:1-&
74. Mohr DN, Silverstein MD, Heit JA, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. The venous stasis syndrome after deep venous thrombosis or pulmonary embolism: A population-based study. *Mayo Clinic Proceedings*. 2000;75:1249-1256
75. Piazza G, Goldhaber SZ. Current concepts chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2011;364:351-360
76. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, Treacy C, D'Armini AM, Morsolini M, Snijder R, Bresser P, Torbicki A, Kristensen B, Lewczuk J, Simkova I, Barbera JA, de Perrot M, Hoeper MM, Gaine S, Speich R, Gomez-Sanchez

- MA, Kovacs G, Hamid AM, Jaies X, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (cteph) results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011;124:1973-1981
77. van Langevelde K, Sramek A, Vincken PWJ, van Rooden J-K, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Finding the origin of pulmonary emboli with a total-body magnetic resonance direct thrombus imaging technique. *Haematologica*. 2013;98:309-315
78. Moser KM. Venous thromboembolism. *American Review of Respiratory Disease*. 1990;141:235-249
79. McIntyre KM, Sasahara AA. Hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *American Journal of Cardiology*. 1971;28:288-&
80. Jardin F, Dubourg O, Bourdarias JP. Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale. *Chest*. 1997;111:209-217
81. Molloy WD, Lee KY, Girling L, Schick U, Prewitt RM. Treatment of shock in a canine model of pulmonary-embolism. *American Review of Respiratory Disease*. 1984;130:870-874
82. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, Jay RM, Leclerc JR, Geerts WH, Rosenbloom D, Sackett DL, Anderson C, Harrison L, Gent M. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *New England Journal of Medicine*. 1986;315:1109-1114
83. Wiedemann HP, Matthay RA. Acute right heart failure. *Critical care clinics*. 1985;1:631-661
84. Kasper W, Geibel A, Tiede N, Just H. Patent foramen ovale in patients with hemodynamically significant pulmonary-embolism. *Lancet*. 1992;340:561-564
85. Stein PD, Matta F, Musani MH, Diaczok B. Silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis: A systematic review. *American Journal of Medicine*. 2010;123:426-431
86. Elliot CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism - results from the international cooperative pulmonary embolism registry. *Chest*. 2000;118:33-38
87. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest*. 1996;109:78-81
88. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, Weg JG. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients

- with acute pulmonary-embolism and no preexisting cardiac or pulmonary-disease. *Chest*. 1991;100:598-603
89. Rodger M, Makropoulos D, Turek M, Quevillon J, Raymond F, Rasuli P, Wells PS. Diagnostic value of the electrocardiogram in suspected pulmonary embolism. *American Journal of Cardiology*. 2000;86:807-+
90. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV. Prognostic value of the ecg on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *European Respiratory Journal*. 2005;25:843-848
91. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, Biel RK, Bharadia V, Kalra NK. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: A systematic review. *Ann Intern Med*. 2004;140:589-602
92. Di Nisio M, Klerk CP, Meijers JC, Buller HR. The prognostic value of the d-dimer test in cancer patients treated with and without low-molecular-weight heparin. *J Thromb Haemost*. 2005;3:1531-1533
93. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, Turpie AG, Bates SM, Lee AY, Crowther MA, Weitz JI, Brill-Edwards P, Wells P, Anderson DR, Kovacs MJ, Linkins LA, Julian JA, Bonilla LR, Gent M. An evaluation of d-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;144:812-821
94. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, Forgie M, Kovacs G, Ward J, Kovacs MJ. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: Management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med*. 2001;135:98-107
95. Rodger MA, Maser E, Stiell I, Howley HE, Wells PS. The interobserver reliability of pretest probability assessment in patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2005;116:101-107
96. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: The revised geneva score. *Ann Intern Med*. 2006;144:165-171
97. Sevitt S, Gallagher N. Venous thrombosis and pulmonary embolism. A clinico-pathological study in injured and burned patients. *Br J Surg*. 1961;48:475-489
98. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Annals of Internal Medicine*. 1998;129:1044-1049

99. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998;128:243; author reply 244-245
100. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perrier A, Bounameaux H. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost.* 2006;95:963-966
101. Goodman LR, Stein PD, Matta F, Sostman HD, Wakefield TW, Woodard PK, Hull R, Yankelevitz DF, Beemath A. Ct venography and compression sonography are diagnostically equivalent: Data from pioped ii. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;189:1071-1076
102. Kruip MJ, Leclercq MG, van der Heul C, Prins MH, Buller HR. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. *Ann Intern Med.* 2003;138:941-951
103. Collart JP, Roelants V, Vanpee D, Lacrosse M, Trigaux JP, Delaunois L, Gillet JB, De Coster P, Vander Borgh T. Is a lung perfusion scan obtained by using single photon emission computed tomography able to improve the radionuclide diagnosis of pulmonary embolism? *Nucl Med Commun.* 2002;23:1107-1113
104. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, Delannoy V, Duhamel A, Remy J, Remy-Jardin M. Peripheral pulmonary arteries: How far in the lung does multi-detector row spiral ct allow analysis? *Radiology.* 2001;219:629-636
105. Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: Optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row ct. *Radiology.* 2003;227:455-460
106. 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. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2006;354:2317-2327
107. Eng J, Krishnan JA, Segal JB, Bolger DT, Tamariz LJ, Streiff MB, Jenckes MW, Bass EB. Accuracy of ct in the diagnosis of pulmonary embolism: A systematic literature review. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183:1819-1827
108. Brunot S, Corneloup O, Latrabe V, Montaudon M, Laurent F. Reproducibility of multi-detector spiral computed tomography in detection of sub-segmental acute pulmonary embolism. *Eur Radiol.* 2005;15:2057-2063

109. Eyer BA, Goodman LR, Washington L. Clinicians' response to radiologists' reports of isolated subsegmental pulmonary embolism or inconclusive interpretation of pulmonary embolism using mdct. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184:623-628
110. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, Kovacs MJ, Morris T, Hirsch A, Lang E, Stiell I, Kovacs G, Dreyer J, Dennie C, Cartier Y, Barnes D, Burton E, Pleasance S, Skedgel C, O'Rourke K, Wells PS. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;298:2743-2753
111. Meaney JF, Weg JG, Chenevert TL, Stafford-Johnson D, Hamilton BH, Prince MR. Diagnosis of pulmonary embolism with magnetic resonance angiography. *N Engl J Med.* 1997;336:1422-1427
112. Haage P, Piroth W, Krombach G, Karaagac S, Schaffter T, Gunther RW, Bucker A. Pulmonary embolism: Comparison of angiography with spiral computed tomography, magnetic resonance angiography, and real-time magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:729-734
113. Ohno Y, Higashino T, Takenaka D, Sugimoto K, Yoshikawa T, Kawai H, Fujii M, Hatabu H, Sugimura K. Mr angiography with sensitivity encoding (sense) for suspected pulmonary embolism: Comparison with mdct and ventilation-perfusion scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183:91-98
114. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady AJB, Ferreira D, Janssens U, Klepetko W, Mayer E, Remy-Jardin M, Bassand J-P, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Luis Zamorano J, Zamorano J-L, Andreotti F, Ascherman M, Athanassopoulos G, De Sutter J, Fitzmaurice D, Forster T, Heras M, Jondeau G, Kjeldsen K, Knuuti J, Lang I, Lenzen M, Lopez-Sendon J, Nihoyannopoulos P, Isla LP, Schwehr U, Torraca L, Vachieri J-L. 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). *European Heart Journal.* 2008;29
115. Mercat A, Diehl JL, Meyer G, Teboul JL, Sors H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med.* 1999;27:540-544
116. Kucher N, Goldhaber SZ. Management of massive pulmonary embolism. *Circulation.* 2005;112:E28-E32

117. Hull RD, Raskob GE, Brant RF, Pineo GF, Valentine KA. Relation between the time to achieve the lower limit of the aptt therapeutic range and recurrent venous thromboembolism during heparin treatment for deep vein thrombosis. *Archives of Internal Medicine*. 1997;157:2562-2568
118. Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: Saves lives but underused. *American Journal of Medicine*. 2012;125:465-470
119. Fiumara K, Kucher N, Fanikos J, Goldhaber SZ. Predictors of major hemorrhage following fibrinolysis for acute pulmonary embolism. *American Journal of Cardiology*. 2006;97:127-129
120. Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, Oqvist BW, Albrechtsson U. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet*. 1985;2:515-518
121. Hull R, Delmore T, Genton E, Hirsh J, Gent M, Sackett D, McLoughlin D, Armstrong P. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *New England Journal of Medicine*. 1979;301:855-858
122. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Larfars G, Nicol P, Loogna E, Svensson E, Ljungberg B, Walter H, Viering S, Nordlander S, Leijd B, Jonsson KA, Hjorth M, Linder O, Boberg J, Gustafsson C, Grondahl A, Tornebohm E, Johansson M, Lockner D, Johnsson H, Kobosko J, Malmros B, Arcini N, Saaw J, Stig R, Wilhelmsson S, Ohlsson A, Malmqvist K, Alkhalili F, Petrescu A, Brohult J, Hulting J, Eklund SG, Dahlin L, Marjanovics B, Malm C, Lindgren A, Fagrell B, Kallner M, Granqvist S, Wiman B, Egberg N, Wadman B, Snyder M. A comparison of 6 weeks with 6 months of oral anticoagulant-therapy after a first episode of venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 1995;332:1661-1665
123. Schulman S. Optimal duration of oral anticoagulant therapy in venous thromboembolism. *Thrombosis and Haemostasis*. 1997;78:693-698
124. Dell'Italia LJ. Anatomy and physiology of the right ventricle. *Cardiology Clinics*. 2012;30:167-+
125. Sheehan F, Redington A. The right ventricle: Anatomy, physiology and clinical imaging. *Heart*. 2008;94:1510-1515
126. Giusca S, Jurcut R, Ginghina C, Voigt J-U. The right ventricle: Anatomy, physiology and functional assessment. *Acta Cardiologica*. 2010;65:67-77

127. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part i - anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation*. 2008;117:1436-1448
128. ten Wolde M, Sohne M, Quak E, Mac Gillavry MR, Buller HR. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Archives of Internal Medicine*. 2004;164
129. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD, Rauber K, Iversen S, Redecker M, Kienast J. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: Results of a multicenter registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30:1165-1171
130. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, Durieux P, Huisman MV, Chatellier G, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: A systematic review. *European Heart Journal*. 2008;29
131. Matthews JC, 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. *Current cardiology reviews*. 2008;4:49-59
132. Heintzen MP, Strauer BE. Acute cor pulmonale associated with pulmonary embolism. *Internist*. 1999;40:710-721
133. Vieillard-Baron A, Page B, Augarde R, Prin S, Qanadli S, Beauchet A, Dubourg O, Jardin F. Acute cor pulmonale in massive pulmonary embolism: Incidence, echocardiographic pattern, clinical implications and recovery rate. *Intensive Care Medicine*. 2001;27:1481-1486
134. Lopez-Candales A, Edelman K, Candales MD. Right ventricular apical contractility in acute pulmonary embolism: The mcconnell sign revisited. *Echocardiography-a Journal of Cardiovascular Ultrasound and Allied Techniques*. 2010;27:614-620
135. Torbicki A. Echocardiographic diagnosis of pulmonary embolism: A rise and fall of mcconnell sign? *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2005;6:2-3
136. Unluer EE, Senturk GO, Karagoz A, Uyar Y, Bayata S. Red flag in bedside echocardiography for acute pulmonary embolism: Remembering mcconnell's sign. *The American journal of emergency medicine*. 2013;31:719-721

137. Kasper W, Meinertz T, Kersting F, Lollgen H, Limbourg P, Just H. Echocardiography in assessing acute pulmonary-hypertension due to pulmonary-embolism. *American Journal of Cardiology*. 1980;45:567-572
138. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijalkowska A, Kober J, Oniszh K, Kuca P, Tomkowski W, Burakowski J, Wawrzynska L. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *American Journal of Cardiology*. 2002;90:507-511
139. Baombe JP, Horner D. Use of bedside echocardiography for the diagnosis of pulmonary embolism in the emergency department. *Emergency Medicine Journal*. 2010;27
140. Garcon P, Cohen I, Nakad C, Marini V, Abassade P, Antakly Y, Cador R. Diagnosis of proximal pulmonary embolism by transthoracic echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2008;21
141. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, Conti A, Agnelli G, Berni G. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation*. 2000;101:2817-2822
142. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Mechanisms of disease - natriuretic peptides. *New England Journal of Medicine*. 1998;339:321-328
143. Ogawa Y, Itoh H, Nakao K. Molecular-biology and biochemistry of natriuretic peptide family. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 1995;22:49-53
144. Kragelund C, Omland T. Biology of natriuretic peptides. *Cardiovascular Biomarkers: Pathophysiology and Disease Management*. 2006:347-372
145. Nakao K, Ogawa Y, Suga S, Imura H. Molecular-biology and biochemistry of the natriuretic peptide system .1. Natriuretic peptides. *Journal of Hypertension*. 1992;10:907-912
146. Nakao K, Ogawa Y, Suga S, Imura H. Molecular-biology and biochemistry of the natriuretic peptide system .2. Natriuretic peptide receptors. *Journal of Hypertension*. 1992;10:1111-1114
147. Martinez-Rumayor A, Richards AM, Burnett JC, Januzzi JL, Jr. Biology of the natriuretic peptides. *The American journal of cardiology*. 2008;101:3-8
148. Nishikimi T, Kuwahara K, Nakao K. Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides. *Journal of Cardiology*. 2011;57:131-140

149. Pandey KN. Biology of natriuretic peptides and their receptors. *Peptides*. 2005;26:901-932
150. Boldt J, Suttner SW. Physiology and pathophysiology of the natriuretic peptide system. *Intensive Care Medicine: Annual Update 2006*. 2006:101-109
151. Krupicka J, Janota T, Kasalova Z, Hradec J. Natriuretic peptides - physiology, pathophysiology and clinical use in heart failure. *Physiological Research*. 2009;58:171-177
152. Nishikimi T. Do plasma levels of brain natriuretic peptide (bnp) and n-terminal pro bnp (nt-probnp) increase in diastolic dysfunction as well as in systolic dysfunction? *Circulation Journal*. 2012;76:2540-2541
153. Sonoda H, Ohte N, Goto T, Wakami K, Fukuta H, Kikuchi S, Tani T, Kimura G. Plasma n-terminal pro-brain natriuretic peptide levels identifying left ventricular diastolic dysfunction in patients with preserved ejection fraction. *Circulation Journal*. 2012;76:2599-2605
154. Burri E, Hochholzer K, Arenja N, Martin-Braschler H, Kaestner L, Gekeler H, Hatzisaak T, Buettiker M, Fraeulin A, Potocki M, Breidthardt T, Reichlin T, Socrates T, Twerenbold R, Mueller C. B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of dyspnoea in primary care. *Journal of Internal Medicine*. 2012;272:504-513
155. Eckstein J, Potocki M, Murray K, Breidthardt T, Ziller R, Mosimann T, Klima T, Hoeller R, Moehring B, Sou SM, Gimenez MR, Morgenthaler NG, Mueller C. Direct comparison of mid-regional pro-atrial natriuretic peptide with n-terminal pro b-type natriuretic peptide in the diagnosis of patients with atrial fibrillation and dyspnoea. *Heart*. 2012;98:1518-1522
156. Shaikh K, Hanif B, Siddique AA, Shaikh MY, Khan MN. Pro-brain natriuretic peptide plasma levels, left ventricular dimensions and ejection fraction in acute dyspnoea. *Jcsp-Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2012;22:751-755
157. Januzzi JL, Jr. The role of natriuretic peptide testing in guiding chronic heart failure management: Review of available data and recommendations for use. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2012;105:40-50
158. Kobayashi D, Yamaguchi N, Takahashi O, Deshpande GA, Fukui T. Human atrial natriuretic peptide treatment for acute heart failure: A systematic review of efficacy and mortality. *Canadian Journal of Cardiology*. 2012;28:102-109

159. Vaes B, de Ruijter W, Gussekloo J, Degryse J. The accuracy of plasma natriuretic peptide levels for diagnosis of cardiac dysfunction and chronic heart failure in community-dwelling elderly: A systematic review. *Age and Ageing*. 2009;38:655-662
160. Clerico A, Fontana M, Zyw L, Passino C, Emdin M. Comparison of the diagnostic accuracy of brain natriuretic peptide (bnp) and the n-terminal part of the propeptide of bnp immunoassays in chronic and acute heart failure: A systematic review. *Clinical Chemistry*. 2007;53:813-822
161. Durak-Nalbantic A, Dzibur A, Dilic M, Pozderac Z, Mujanovic-Narancic A, Kulic M, Hodzic E, Resic N, Brdjanovic S, Zvizdic F. Brain natriuretic peptide release in acute myocardial infarction. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*. 2012;12:164-168
162. Lazaros G, Tsiachris D, Chrysohoou C, Tsiamis E, Vlachopoulos C, Gatzoulis KA, Pitsavos C, Stefanadis C. Combination of brain natriuretic peptide and c-reactive protein has an incremental prognostic value in patients with acute myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2012;33:1094-1095
163. Soulat G, Moreau D, Lorgis L, Mock L, Daumas B, Dufour L, Touzery C, Cottin Y, Zeller M. Plasma n-terminal pro-b-type natriuretic peptide and heart rate variability in patients with acute myocardial infarction. Data from rico survey. *European Heart Journal*. 2012;33:1093-1093
164. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC. Plasma brain natriuretic peptide concentration: Impact of age and gender. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40:976-982
165. Cardarelli R, Lumicao TG. B-type natriuretic peptide: A review of its diagnostic, prognostic, and therapeutic monitoring value in heart failure for primary care physicians. *Journal of the American Board of Family Practice*. 2003;16:327-333
166. Sohne M, ten Wolde M, Boomsma F, Reitsma JB, Douketis JD, Buller HR. Brain natriuretic peptide in hemodynamically stable acute pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006;4:552-556
167. Klok FA, Mos ICM, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism - a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2008;178
168. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003;107:2545-2547

169. Takeda S, Yamashita A, Maeda K, Maeda Y. Structure of the core domain of human cardiac troponin in the Ca^{2+} -saturated form. *Nature*. 2003;424:35-41
170. Parmacek MS, Solaro RJ. Biology of the troponin complex in cardiac myocytes. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2004;47:159-176
171. Vallins WJ, Brand NJ, Dabhade N, Butlerbrowne G, Yacoub MH, Barton PJR. Molecular-cloning of human cardiac troponin-i using polymerase chain-reaction. *Febs Letters*. 1990;270:57-61
172. Larue C, Defacquelacquement H, Calzolari C, Lenguyen D, Pau B. New monoclonal-antibodies as probes for human cardiac troponin .1. Epitopic analysis with synthetic peptides. *Molecular Immunology*. 1992;29:271-278
173. Perry SV. Troponin t: Genetics, properties and function. *Journal of Muscle Research and Cell Motility*. 1998;19:575-602
174. MullerBardorff M, Hallermayer K, Schroder A, Ebert C, Borgya A, Gerhardt W, Remppis A, Zehelein J, Katus HA. Improved troponin t elisa specific for cardiac troponin t isoform: Assay development and analytical and clinical validation. *Clinical Chemistry*. 1997;43:458-466
175. Babuin L, Jaffe AS. Troponin: The biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *Canadian Medical Association Journal*. 2005;173:1191-1202
176. Anderson JL, Adams CD, Antman EA. Acc/aha 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-st-elevation myocardial infarction: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (writing committee to revise the 2002 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-st-elevation myocardial infarction) (vol 50, pg 1, 2007). *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51:974-974
177. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, Fischer GA, Fung AY, Thompson C, Wybenga D, Braunwald E. Cardiac-specific troponin i levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine*. 1996;335:1342-1349
178. Okamatsu K, Takano M, Sakai S, Ishibashi F, Uemura R, Takano T, Mizuno K. Elevated troponin t levels and lesion characteristics in non-st-elevation acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004;109:465-470
179. Braga JR, Tu JV, Austin PC, Chong A, You JJ, Farkouh ME, Ross HJ, Lee DS. Outcomes and care of patients with acute heart failure syndromes and cardiac troponin elevation. *Circulation. Heart failure*. 2013;6:193-202

180. Nagarajan V, Hernandez AV, Tang WHW. Prognostic value of cardiac troponin in chronic stable heart failure: A systematic review. *Heart*. 2012;98:1778-1786
181. Felker GM, Hasselblad V, Tang WHW, Hernandez AF, Armstrong PW, Fonarow GC, Voors AA, Metra M, McMurray JJV, Butler J, Heizer GM, Dickstein K, Massie BM, Atar D, Troughton RW, Anker SD, Califf RM, Starling RC, O'Connor CM. Troponin i in acute decompensated heart failure: Insights from the ascend-hf study. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14:1257-1264
182. Scheitz JF, Endres M, Mochmann H-C, Audebert HJ, Nolte CH. Frequency, determinants and outcome of elevated troponin in acute ischemic stroke patients. *International Journal of Cardiology*. 2012;157:239-242
183. Nahir S, AlSenani F. Troponin i and acute ischaemic stroke. *Neurology*. 2012;78
184. Eisenberg MA, Green-Hopkins I, Alexander ME, Chiang VW. Cardiac troponin t as a screening test for myocarditis in children. *Pediatric Emergency Care*. 2012;28:1173-1178
185. Quiroz R, Joseph L, Sam F. Serial troponin-i measurement as a diagnostic and therapeutic tool in chronic myocarditis. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2010;29:820-822
186. Meyer T, Binder L, Hruska N, Luthe H, Buchwald AB. Cardiac troponin i elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36:1632-1636
187. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jackle S, Binder L. Importance of cardiac troponins i and t in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2002;106:1263-1268
188. Douketis JD, Crowther MA, Stanton EB, Ginsberg JS. Elevated cardiac troponin levels in patients with submassive pulmonary embolism. *Archives of Internal Medicine*. 2002;162:79-81
189. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism - a meta-analysis. *Circulation*. 2007;116:427-433
190. Mikulewicz M, Lewczuk J. Importance of cardiac biomarkers in risk stratification in acute pulmonary embolism. *Cardiology journal*. 2008;15:17-20

10. POPIS PRILOGA

10.1. Popis tablica

Tablica 3.1. Kriteriji uključivanja i isključivanja iz studije.

Tablica 4.1-1. Karakteristike bolesnika primljenih u Jedinicu intenzivnog liječenja KBC Sestre milosrdnice tijekom ispitivanog perioda 2006-2008

Tablica 4.1-2. Razlike u karakteristikama između preživjelih i umrlih bolesnika tijekom trajanja ispitivanja

Tablica 4.1-3. Čimbenici rizika i pridružena oboljenja među rizičnim skupinama

Tablica 4.1-4. Razlike u čimbenicima rizika i pridruženim oboljenjima između preživjelih i umrlih bolesnika

Tablica 4.1-5. Razlike u simptomima i znakovima između rizičnih skupina

Tablica 4.1-6. Simptomi i znakovi bolesti u preživjelih i umrlih bolesnika

Tablica 4.3-1. Ehokardiografija i težina bolesti

Tablica 4.3-2. Ehokardiografija i ishod bolesti.

Tablica 4.4-1. Povezanost inicijalne vrijednosti BNP kod prijema u JIL s težinom bolesti

Tablica 4.4-2. Povezanost kontrolne vrijednosti BNP 6 sati po prijemu u JIL s težinom bolesti

Tablica 4.4-3. Povezanost kontrolne vrijednosti BNP 24 sata po prijemu u JIL s težinom bolesti

Tablica 4.4-4. Povezanost kontrolne vrijednosti BNP 48 sati po prijemu u JIL s težinom bolesti

Tablica 4.4-5. Povezanost kontrolne vrijednosti BNP 72 sata po prijemu u JIL s težinom bolesti

Tablica 4.4-6. Povezanost inicijalne vrijednosti BNP kod prijema u JIL s ishodom bolesti

Tablica 4.4-7. Povezanost kontrolne vrijednosti BNP 6 sati po prijemu u JIL s ishodom bolesti

Tablica 4.4-8. Povezanost kontrolne vrijednosti BNP 24 sata po prijemu u JIL s ishodom bolesti

Tablica 4.4-9. ROC analiza inicijalne vrijednosti BNP i smrtnog ishoda

Tablica 4.5-1. Povezanost inicijalne vrijednosti NT-proBNP kod prijema u JIL s težinom bolesti

Tablica 4.5-2. Povezanost kontrolne vrijednosti Nt-proBNP 6 sati po prijemu u JIL s težinom bolesti

Tablica 4.5-3. Povezanost kontrolne vrijednosti NT-proBNP 24 sata po prijemu u JIL s težinom bolesti

Tablica 4.5-4. Povezanost kontrolne vrijednosti NT-proBNP 48 sati po prijemu u JIL s težinom bolesti

Tablica 4.5-5. Povezanost kontrolne vrijednosti NT-proBNP 72 sata po prijemu u JIL s težinom bolesti

Tablica 4.5-6. Dinamika NT-proBNP i težina bolesti.

Tablica 4.5-7. Povezanost inicijalne vrijednosti NT-proBNP kod prijema u JIL s ishodom bolesti

Tablica 4.5-8. Povezanost kontrolne vrijednosti NT-proBNP 6 sati po prijemu u JIL s ishodom bolesti

Tablica 4.5-9. Povezanost kontrolne vrijednosti NT-proBNP 24 sata po prijemu u JIL s ishodom bolesti

Tablica 4.5-10. Povezanost kontrolne vrijednosti NT-proBNP 48 sati po prijemu u JIL s ishodom bolesti

Tablica 4.5-11. Povezanost kontrolne vrijednosti NT-proBNP 72 sata po prijemu u JIL s ishodom bolesti

Tablica 4.5-12. ROC analiza inicijalne vrijednosti NT-proBNP i smrtnog ishoda

Tablica 4.6-1. Povezanost inicijalne vrijednosti cTnT kod prijema u JIL s težinom bolesti

Tablica 4.6-2. Povezanost kontrolne vrijednosti cTnT 6 sati po prijemu u JIL s težinom bolesti

Tablica 4.6-3. Povezanost kontrolne vrijednosti cTnT 24 sata po prijemu u JIL s težinom bolesti

Tablica 4.6-4. Povezanost kontrolne vrijednosti cTnT 48 sati po prijemu u JIL s težinom bolesti

Tablica 4.6-5. Povezanost kontrolne vrijednosti cTnT 72 sata po prijemu u JIL s težinom bolesti

Tablica 4.6-6. Dinamika mjerenja cTnT u podskupinama bolesnika prema težini bolesti

Tablica 4.6-7. Povezanost inicijalne vrijednosti cTnT kod prijema u JIL s ishodom bolesti

Tablica 4.6-8. Povezanost kontrolne vrijednosti cTnT 6 sati po prijemu u JIL s ishodom bolesti

Tablica 4.6-9. Povezanost kontrolne vrijednosti cTnT 24 sata po prijemu u JIL s ishodom bolesti

Tablica 4.6-10. Povezanost kontrolne vrijednosti cTnT 48 sati po prijemu u JIL s ishodom bolesti

Tablica 4.6-11. Povezanost kontrolne vrijednosti cTnT 72 sata po prijemu u JIL s ishodom bolesti

Tablica 4.6-12. ROC analiza inicijalne vrijednosti cTnT i smrtnog ishoda

Tablica 4.7-1. Razlika u smrtnosti između nemasivne i submasivne plućne embolije

Tablica 4.7.1-1. Ehokardiografija u procjeni disfunkcije desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

Tablica 4.7.1-2. Disfunkcija desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom: dilatacija desnog ventrikula

Tablica 4.7.1-3. Disfunkcija desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom: hipokinezija stijenki desnog ventrikula

Tablica 4.7.1-4. Disfunkcija desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom: trikuspidna regurgitacija

Tablica 4.7.1-5. Disfunkcija desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom: plućna hipertenzija

Tablica 4.7.1-6. Disfunkcija desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom: paradokсни pokreti interventrikulskog septuma

Tablica 4.7.2-1. Povezanost inicijalne vrijednosti BNP pri prijemu u JIL s disfunkcijom desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

Tablica 4.7.2-2. Povezanost kontrolne vrijednosti BNP 6 sati po prijemu u JIL s disfunkcijom desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

Tablica 4.7.2-3. Povezanost kontrolne vrijednosti BNP 24 sata po prijemu u JIL s disfunkcijom desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

Tablica 4.7.2-4. Povezanost kontrolne vrijednosti BNP 48 sata po prijemu u JIL s disfunkcijom desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

Tablica 4.7.2-5. Povezanost kontrolne vrijednosti BNP 72 sata po prijemu u JIL s disfunkcijom desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

Tablica 4.7.3-1. Povezanost inicijalne vrijednosti NT-pro BNP pri prijemu u JIL s disfunkcijom desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

Tablica 4.7.3-2. Povezanost kontrolne vrijednosti NT-proBNP 6 sati po prijemu u JIL s disfunkcijom desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

Tablica 4.7.3-3. Povezanost kontrolne vrijednosti NT-proBNP 24 sata po prijemu u JIL s disfunkcijom desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

Tablica 4.7.3-4. Povezanost kontrolne vrijednosti NT-proBNP 48 sata po prijemu u JIL s disfunkcijom desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

Tablica 4.7.3-5. Povezanost kontrolne vrijednosti NT-proBNP 72 sata po prijemu u JIL s disfunkcijom desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

Tablica 4.7.4-1. Povezanost inicijalne vrijednosti cTnT pri prijemu u JIL s disfunkcijom desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

Tablica 4.7.4-2. Povezanost kontrolne vrijednosti cTnT 6 sati po prijemu u JIL s disfunkcijom desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

Tablica 4.7.4-3. Povezanost kontrolne vrijednosti cTnT 24 sata po prijemu u JIL s disfunkcijom desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

Tablica 4.7.4-4. Povezanost kontrolne vrijednosti cTnT 48 sati po prijemu u JIL s disfunkcijom desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

Tablica 4.7.4-5. Povezanost kontrolne vrijednosti cTnT 48 sati po prijemu u JIL s disfunkcijom desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

Tablica 4.7.5-1. Povezanost kombinacije inicijalne vrijednosti BNP i ehokardiografije pri prijemu u JIL s disfunkcijom desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

Tablica 4.7.5-2. Povezanost kombinacije kontrolne vrijednosti BNP 6 sati po prijemu u JIL i ehokardiografije s disfunkcijom desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

Tablica 4.7.6-1. Povezanost kombinacije inicijalne vrijednosti NT-proBNP i ehokardiografije pri prijemu u JIL s disfunkcijom desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

Tablica 4.7.6-2. Povezanost kombinacije kontrolne vrijednosti NT-proBNP 6 sati po prijemu u JIL i ehokardiografije s disfunkcijom desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

Tablica 4.7.7-1. Povezanost kombinacije inicijalne vrijednosti cTnT i ehokardiografije pri prijemu u JIL s disfunkcijom desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

Tablica 4.7.7-2. Povezanost kombinacije kontrolne vrijednosti cTnT 6 sati po prijemu u JIL i ehokardiografije s disfunkcijom desnog ventrikula u hemodinamski stabilnih bolesnika s plućnom embolijom

10.2. Popis grafikona

Grafikon 4.2-1. Kaplan-Meier analiza preživljavanja bolesnika s plućnom embolijom ovisno o težini bolesti.

Grafikon 4.3-1. Ehokardiografija i težina bolesti

Grafikon 4.3-2. Ehokardiografija i ishod bolesti

Grafikon 4.4-1. ROC krivulja inicijalne vrijednosti BNP i ishoda bolesti.

Grafikon 4.5-1. Dinamika NT-proBNP u podskupinama prema težini bolesti.

Grafikon 4.5-2. ROC krivulja inicijalne vrijednosti NT-proBNP i ishoda bolesti.

Grafikon 4.6-1. Udio bolesnika s cTnT>0,1 u skupinama bolesnika prema težini bolesti

Grafikon 4.6-2. Dinamika cTnT u skupinama bolesnika prema težini bolesti.

Grafikon 4.6-3. ROC krivulja inicijalne vrijednosti cTnT i ishoda bolesti.

10.3. Popis kratica

ANP- Atrijski natrijuretički peptid

APE- akutna plućna embolija

BMI – body mass indeks

BNP- B- natrijuretički peptid

CT- kompjuterizirana tomografija

cTnI- srčani troponin I (eng. cardiac troponin I)

cTnT- srčani troponin T (eng. cardiac troponin T)

DOR – diagnostic odds ratio (dijagnostički omjer šansi)

DVT- duboka venska tromboza

EF LV- ejekcijska frakcija lijevog ventrikula

HNL – hormonsko nadomjesno lijerčenje

ICOPER - International Cooperative Pulmonary Embolism Registry

JIL- jedinica interzivnog liječenja

KOPB- kronična obstruktivna plućna bolest

NT-proBNP – N terminal B natrijuretički peptid

PIOPED- Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis

proBNP – pro B natrijuretički peptid

TR - trikuspidna regurgitacija

VTE - venski tromboemolizam

11. ŽIVOTOPIS

Nikola Bulj rođen je 1976. godine u Splitu gdje je završio Prirodoslovno-matematičku gimnaziju. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisao je 1994. godine, a diplomirao u siječnju 2001. godine nakon dvomjesečnog boravka na Sveučilišnoj Klinici Eppendorf u Hamburgu. Od 2002. godine zaposlen je kao znanstveni novak na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu na projektu „Oksidativni stres i akutni infarkt miokarda“. Specijalizaciju iz Interne medicine započeo je 2004. godine, a specijalistički ispit položio je 2008. godine. Od tada radi u Zavodu za bolesti srca i krvnih žila Interne klinike Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“. 2006 godine boravio u Texas Heart Institute, St. Luke's Episcopal Hospital, Houston, USA. Užu specijalizaciju iz kardiologije započeo je 2009. godine. 2010 obranio je temu doktorske disertacije na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu pod naslovom „Prognostička vrijednost srčanih biljega i ehokardiografije u bolesnika s akutnom plućnom embolijom.“ Ehokardiografija, kako transtorakalna tako i transezofagusna, predstavlja središnje profesionalno i znanstveno polje rada, poglavito u dijagnostici i liječenju bolesti srčanih zalistaka, prirođenih srčanih mana i bolesti srčanog mišića. Redovito pohađa tečajeve i radionice Europskog kardiološkog udruženja iz transtorakalne (Beč) i transezofagusne ehokardiografije (London). Suvoditelj je tečaja ehokardiografije u Kliničkom bolničkom centru „Sestre milosrdnice“. Član je nukleusa radne skupine za ehokardiografiju Hrvatskog kardiološkog društva i član organizacijskog odbora kongresa Croecho. Sudjeluje u programu "Prevenција nagle srčane smrti u mladih sportaša" u suradnji sa Zagrebačkim sportskim savezom. Objavljuje u domaćim i inozemnim publikacijama te redovito sudjeluje u izvođenju nastave na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu na hrvatskom i engleskom jeziku. Član je hrvatskih i europskih udruženja (Europsko kardiološko društvo, Hrvatsko kardiološko društvo, Radna skupina za ehokardiografiju).