

# Preporuke za zbrinjavanje bolesnika sa sumnjom na plućnu emboliju u hitnoj medicinskoj službi

## Recommendations for Treating Patients with Suspected Pulmonary Embolism in the Emergency Medicine

Damir Rošić<sup>1, 2, 3\*</sup>, Fran Kinkela<sup>4</sup>, Ivan Radaković<sup>1</sup>, Ivica Premužić Meštović<sup>5</sup>, Davorka Lulić<sup>6</sup>, Adis Keranović<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Zavod za hitnu medicinu Primorsko-goranske županije, Rijeka, Hrvatska

<sup>2</sup> Hrvatsko katoličko sveučilište, Medicinski fakultet, Zagreb, Hrvatska

<sup>3</sup> Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Rijeka, Hrvatska

<sup>4</sup> Thalassoterapia Opatija, Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju bolesti srca, pluća i reumatizma, Opatija, Hrvatska

<sup>5</sup> Klinička bolnica Merkur, Zavod za kardiologiju, Zagreb, Hrvatska

<sup>6</sup> Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Rijeka, Hrvatska

<sup>7</sup> Klinički bolnički centar Zagreb, Objedinjeni hitni bolnički prijam, Zagreb, Hrvatska

### \*Dopisni autor:

Dr. sc. Damir Rošić, univ. mag. med., spec. hitne medicine  
Zavod za hitnu medicinu Primorsko-goranske županije  
Ul. Franje Čandeka 6-a, 51000, Rijeka, Hrvatska  
E-mail: damir\_dr\_zg@yahoo.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

**Sažetak.** Plućna embolija nastaje kada krvni ugrušak iznenada zatvori protok krvi kroz plućnu arteriju ili njezine grane. Rano je prepoznavanje ključno jer okluzija velike plućne arterije može uzrokovati hemodinamsku nestabilnost, što bez pravovremenog liječenja može dovesti do smrtnog ishoda. Cilj je ovih smjernica standardizirani pristup bolesniku u hitnoj medicinskoj službi, što će omogućiti brzo i točno postavljanje dijagnoze i pravovremeno liječenje u bolničkim ili kućnim uvjetima. U dijagnostičkom smislu, najprije je važno procijeniti postoji li hemodinamska nestabilnost, odnosno radi li se o plućnoj emboliji visokog rizika, gdje je važno što ranije započeti s reperfuzijskom terapijom. Ako ne postoji hemodinamska nestabilnost, radi se o plućnoj emboliji srednjeg ili niskog rizika. U bolesnika sa znacima šoka najvažniji dijagnostički postupci jesu ultrazvuk uz krevet bolesnika ili kompjutorizirana tomografska plućna angiografija. Osnovu liječenja čine hemodinamska i respiracijska potpora, početno antikoagulantno ili reperfuzijsko liječenje (sustavna fibrinolitička terapija ili mehanička/kirurška embolektomija) ovisno o težini kliničke slike plućne embolije.

**Ključne riječi:** hitna medicinska služba; plućna embolija; smjernice

**Abstract.** A pulmonary embolism occurs when a blood clot suddenly blocks a pulmonary artery (one or more branches). It is important to recognize it early, because the occlusion of the large pulmonary artery suddenly causes hemodynamic instability in the patient, and untimely treatment can lead to death. The goal of these guidelines is a standardized approach to the patient in the emergency medical service, which will enable quick and accurate diagnosis and timely treatment in hospital or home conditions. In the diagnostic sense, it is first important to assess whether there is hemodynamic instability in the patient, that is, whether it is a high-risk pulmonary embolism, where it is crucial to start reperfusion therapy as soon as possible. If there is no hemodynamic instability in the patient, it is a medium or low risk pulmonary embolism. In patients with signs of shock, key diagnostic procedures are bedside ultrasound or computerized tomographic pulmonary angiography. The basis of treatment is hemodynamic and respiratory support, initial anticoagulant treatment or reperfusion treatment (systemic fibrinolytic therapy or mechanical/surgical embolectomy), depending on the severity of the clinical condition of pulmonary embolism.

**Keywords:** emergency medical services; guidelines; pulmonary embolism

## UVOD

Venska tromboembolija (VTE) uključuje dva klinička entiteta: duboku vensku trombozu (DVT) i plućnu emboliju (PE). Venska tromboembolija (VTE) se po učestalosti nalazi na trećem mjestu kardiovaskularnih bolesti, iza srčanog i moždanog udara<sup>1</sup>. Incidencija plućne embolije iznosi 100 – 200 na 100 000 stanovnika godišnje. Incidencija VTE gotovo je osam puta veća u osoba u dobi  $\geq 80$  godina nego u petom desetljeću života<sup>2</sup>. Plućna embolija je hitno stanje uzrokovano iznenadnom opstrukcijom plućne cirkulacije krvnim ugruškom. Tromboembolus najčešće potječe iz vena donjih ekstremiteta i zdjelice, a mobiliziran putuje kroz venski sustav i desno srce te dolazi do plućnih arterija, gdje djelomično ili potpuno začepi jednu ili više grana. PE i dalje uzrokuje veliki broj smrtnih slučajeva te zauzima visoko mjesto među uzrocima smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti<sup>2</sup>. Od ukupnog broja bolesnika koji su preminuli zbog plućne embolije, 34 % preminulo je iznenada ili unutar nekoliko sati od akutnog događaja. Među svim preminulim bolesnicima, plućna embolija je dijagnosticirana u 59 % slučajeva nakon smrti. Plućna embolija može ostati neprepoznata i nedijagnosticirana zbog nespecifične kliničke slike. Osim anamneze i fizikalnog pregleda u dijagnostici nam pomažu različiti kriteriji za procjenu kliničke vjerojatnosti (Wellsova i Ženevska bodovna ljestvica), laboratorijski pokazatelji (D-dimeri, troponin, moždani natriuretski peptid (engl. *N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide*; NT-proBNP)), radiološke pretrage (ultrazvuk, rendgen, kompjutorizirana tomografska plućna angiografija) te indeksi težine plućne embolije (engl. *Pulmonary Embolism Severity Index*, PESI; engl. *Simplified Pulmonary Embolism Severity Index*, sPESI; ili HESTIA) itd. Liječenje prvenstveno ovisi o težini plućne embolije i hemodinamskoj (ne)stabilnosti bolesnika, pa se u daljnjem tekstu navode različite mogućnosti liječenja – od sustavne trombolize, kirurške trombektomije do parenteralnih i oralnih antikoagulantnih lijekova. Novija istraživanja sve više dokazuju prednosti direktnih oralnih antikoagulantnih lijekova (DOAK) zbog njihove farmakološke sigurnosti, manje učestalosti intrakranijskih i drugih životno ugrožavajućih krvarenja i izostanka potrebe za rutinskim laboratorijskim praćenjem<sup>1-5</sup>.

## METODE

Smjernice su nastale na temelju sustavnog pregleda znanstvene i stručne literature, a najprije su pregledane smjernice relevantnih domaćih, europskih, ali i svjetskih društava te su proučeni recentni znanstveni radovi i znanstvene baze. Nakon uvida u navedenu literaturu i postojeće smjernice, članovi Upravnog odbora Hrvatskog društva za hitnu medicinu Hrvatskog liječničkog zbora (HLZ-HDHM) i suradnici izradili su hrvatske smjernice, koje su odobrene od svih njegovih članova.

Plućna embolija često ima nespecifičnu kliničku sliku, pa za rano prepoznavanje treba imati visok stupanj sumnje. Uz znakove hemodinamske nestabilnosti u bolesnika, inicijalna dijagnostika sastoji se od ultrazvuka uz krevet bolesnika ili kompjutorizirane tomografske plućne angiografije. Čim dijagnosticirate (ili snažno posumnjate) na visokorizičnu plućnu emboliju, što je prije moguće odaberite najbolju opciju reperfuzije.

## PREDISPONIRAJUĆI ČIMBENICI I PATOFIZIOLOGIJA

Predisponirajući čimbenici za vensku tromboemboliju i njihovi omjeri izgleda prikazani su u Tablici 1. Ipak, u gotovo 40 % bolesnika s plućnom embolijom nisu pronađeni predisponirajući čimbenici<sup>6-8</sup>. Akutna plućna embolija izaziva poremećaj cirkulacije i izmjene plinova. Zatajenje desne klijetke zbog akutnog tlačnog preopterećenja smatra se primarnim uzrokom smrti kod teške plućne embolije<sup>9</sup>. Naglo povećanje plućnog vaskularnog otpora rezultira dilatacijom desne klijetke, što mijenja kontraktilna svojstva miokarda desne klijetke prema Frank-Starlingovu zakonu. Zbog potiskivanja interventrikularnog septuma ulijevo, punjenje lijeve klijetke postaje otežano, a posljedičnim smanjenjem minutnog volumena, a to pridonosi sustavnoj hipotenziji i hemodinamskoj nestabilnosti. Neravnoteža između ponude i potražnje kisika dovodi do ishemije desne klijetke što ima važan patofiziološki značaj u akutnoj plućnoj emboliji. Sustavna hipotenzija kritični je čimbenik jer dovodi do daljnjeg smanjenja koro-

Tablica 1. Predisponirajući čimbenici za VTE

Jaki rizični čimbenici (OR > 10)	Umjereni rizični čimbenici (OR 2-9)	Slabi rizični čimbenici (OR < 2)
fraktura donjeg ekstremiteta	artroskopija koljena	šećerna bolest
hospitalizacija zbog zatajenja srca ili fibrilacije atrijske (unatrag 3 mj.)	autoimune bolesti	esencijalna hipertenzija
zamjena kuka ili koljena	transfuzije krvi	imobilizacija zbog sjedenja (duža putovanja)
velika trauma	centralni venski kateter	imobilizacija u krevetu > 3 dana
infarkt miokarda (unatrag 3 mj.)	intravenozni kateteri i elektrode	starost
preboljen VTE	kemoterapija	laparoskopski zahvati
ozljeda leđne moždine	kronično zatajivanje srca ili respiratorna insuficijencija	pretilost
	lijekovi koji stimuliraju eritropoezu	trudnoća
	hormonska nadomjesna terapija	varikozne vene
	fertilizacija <i>in vitro</i>	
	oralna kontraceptivna terapija	
	postpartalni period	
	infekcije (posebno pneumonije, urinarnog trakta i HIV)	
	upalne bolesti crijeva	
	tumori (posebno metastatski)	
	paralitički moždani udar	
	tromboza površinskih vena	
	trombofilija	

VTE = venski tromboembolizam, OR = omjer izgleda (engl. *odds ratio*), HIV = virus humane imunodeficijencije (engl. *human immunodeficiency virus*)

narnog protoka u ionako preopterećenoj desnoj klijetki. Respiracijsko zatajenje kod plućne embolije najčešće je posljedica hemodinamskih poremećaja<sup>10,11</sup>.

### DIJAGNOZA

Zahvaljujući boljim dijagnostičkim testovima, prvenstveno neinvazivnim slikovnim metodama, ali i većoj kliničkoj sumnji na plućnu emboliju, dijagnoza se sada postavlja češće i preciznije nego u prošlosti<sup>12</sup>. Prilikom razmatranja kliničke prezentacije plućne embolije, važno je naglasiti da su klinički znakovi i simptomi akutne plućne embolije često nespecifični. Većina bolesnika prezentira se dispnejom, bolovima u prsima, sinkopom ili hemoptizom. Hemodinamska nestabilnost vrlo je rijedak, ali važan oblik kliničke prezentacije jer u kratkom vremenskom razdoblju može dovesti do urušaja i smrtnog ishoda<sup>13</sup>. U nekim slučajevima plućna embolija može biti asimptomatska ili se otkrije slučajno tijekom dijagnostičke obrade neke druge bolesti. Hipoksemija je česta, iako u gotovo 40 % bolesnika nalazimo urednu perifer-

nu zasićenost krvi kisikom (SpO<sub>2</sub>). Često je prisutna i hipokapnija. Rendgen prsnog koša često nije specifičan, ali može biti koristan za isključivanje drugih uzroka dispneje ili bolova u prsima. Elektrokardiografske promjene koje ukazuju na naprezanje desne klijetke, obično nalazimo u težim oblicima plućne embolije – inverzija T-valova u odvodima V1-V4, QR uzorak u V1, S1Q3T3 uzorak ili inkompletan/kompletan blok desne grane. U blažim oblicima plućne embolije obično nalazimo sinus-tahikardiju, koja je prisutna u 40 % bolesnika. Također, atrijske aritmije, posebice fibrilacija atrijske mogu biti povezane s plućnom embolijom.

### Procjena kliničke vjerojatnosti

Kombinacija simptoma i kliničkih nalaza s prisutnošću predisponirajućih čimbenika za VTE omogućuje klasifikaciju bolesnika sa sumnjom na plućnu emboliju u različite kategorije kliničke vjerojatnosti, koje odgovaraju sve većoj stvarnoj prevalenciji potvrđene plućne embolije. Vrijednost empirijske kliničke prosudbe potvrđena je u nekoliko velikih serija, a uz uobičajene pretrage

kao što su RTG prsnog koša i EKG, uključuju i ljestvice kliničkog predviđanja (revidirana Ženevska bodovna ljestvica i Wellsova bodovna ljestvica; Tablica 2)<sup>14, 15</sup>. Neovisno o dobivenom rezultatu, može se očekivati da će udio bolesnika s potvrđenom plućnom embolijom biti oko 10 % u kategoriji male vjerojatnosti, 30 % u kategoriji umjerene vjerojatnosti i 65 % u kategoriji visoke vjerojatnosti.

### Izbjegavanje prekomjerne upotrebe dijagnostičkih testova za plućnu emboliju

Kriteriji za isključenje plućne embolije (engl. *Pulmonary Embolism Rule-out Criteria*; PERC) razvijeni su za bolesnike s niskom kliničkom vjerojatnosti u hitnoj medicinskoj službi kako bi se na temelju kliničkih pokazatelja izbjegle skupe i nepotrebne dijagnostičke pretrage<sup>16, 17</sup>. Kriteriji sadrže osam kliničkih varijabli koje su značajno povezane s odsutnošću plućne embolije: dob < 50 godina, puls < 100/min, SpO<sub>2</sub> > 94 %, nema jednostranog oticanja nogu, nema hemoptize, nema nedavne traume ili operacije, nema povijesti prethodne venske tromboembolije VTE i bez nadomjesnog liječenja hormonima.

### D-dimeri

D-dimeri nastaju fibrinolizom ugrušaka i imaju veliku negativnu prediktivnu vrijednost, pa će u slučaju urednih vrijednosti D-dimera bolest biti malo vjerojatna. U hitnoj službi negativna vrijednost D-dimera uz nisku izračunatu kliničku vjerojatnost može isključiti PE bez daljnjeg testiranja u oko 30 % bolesnika. Postoji validirana granična vrijednost prilagođena dobi (dob × 10 µg/L, za pacijente starije od 50 godina) koja je proizašla iz multinacionalne prospektivne studije na > 3000 bolesnika<sup>18</sup>. Upotreba granične vrijednosti D-dimera prilagođene dobi (umjesto „standardnih“ 500 µg/L) povećala je broj bolesnika kod kojih se plućna embolija mogla isključiti sa 6,4 % na 30 %, bez dodatnih lažno negativnih nalaza. Prema bodovnoj ljestvici YEARS (koja uključuje tri kliničke stavke Wellsove ocjenske ljestvice: znakove DVT-a, hemoptizu i vjerojatniji PE od alternativne dijagnoze) u kombinaciji s koncentracijom D-dimera, plućna embolija smatrala se isključenom u bolesnika bez kliničkih pokazatelja i s vrijednostima D-dimera < 1000 ng/mL ili u bolesnika s jednim ili više kliničkih pokazatelja i vrijednostima D-dime-

Tablica 2. Wellsova ljestvica

	Originalni kriteriji	Pojednostavljeni kriteriji
prethodni PE/DVT	1,5	1
frekvencija pulsa > 100/min	1,5	1
kirurški zahvat / imobilizacija u posljednja 4 tjedna	1,5	1
hemoptiza	1	1
aktivna maligna bolest	1	1
klinički znakovi DVT-a	3	1
alternativna je dijagnoza manje vjerojatna	3	1
<b>Klinička vjerojatnost</b>		
<b>skor na tri razine</b>		
niska	0-1	
srednja	2-6	
visoka	≥ 7	
<b>skor na dvije razine</b>		
PE nije vjerojatan	0-4	0-1
PE vjerojatan	≥ 5	≥ 2

PE = plućna embolija, DVT = duboka venska tromboza

ra < 500 ng/mL<sup>19, 20</sup>. Svi ostali bolesnici bili su podvrgnuti CT plućnoj angiografiji. Na taj način je CT plućna angiografija izbjegnuta u 48 % uključenih bolesnika koji su koristili ovaj algoritam, u usporedbi s 34 % bolesnika kod kojih je primijenjena Wellsova bodovna ljestvica i zadani prag D-dimera od 500 ng/mL.

### Ultrazvuk

Akutna plućna embolija može dovesti do tlačnog preopterećenja desne klijetke i njegove disfunkcije, što se može otkriti ehokardiografijom. Ne postoji pojedinačni ehokardiografski pokazatelj koji daje brze i pouzdane informacije o veličini ili funkciji desne klijetke. Negativna je prediktivna vrijednost 40 – 50 %, pa negativan rezultat ne može isključiti PE. S druge strane, znakovi preopterećenja ili disfunkcije desne klijetke mogu se također naći i u odsutnosti akutne plućne embolije, a mogu biti posljedica prateće srčane ili plućne bolesti. Dilatacija desnog ventrikula nalazi se u ≥ 25 % bolesnika s plućnom embolijom na transtorakalnoj ehokardiografiji (TTE) i korisna je za procjenu rizika bolesti. Neki od UZV nalaza pri preopterećenju i/ili disfunkciji desne klijetke jesu: dilatacija desne klijetke i hipokinezija lateralnog

zida u srednjem i bazalnom segmentu (McConnellov znak), izravnanje interventrikularnog septuma (LV poprima oblik slova D), skraćen TAPSE (engl. *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*), dilatirana donja šuplja vena koja ne kolabira tijekom inspirija, trikuspidalna insuficijencija, omjer  $DV : LV > 1$ , znak 60/60 (TRPG < 60 mmHg te PVAccT < 60 ms) i sl. UZV pregled nije dio rutinske dijagnostičke obrade u hemodinamski stabilnih bolesnika sa sumnjom na plućnu emboliju, iako može biti koristan u diferencijalnoj dijagnozi akutne dispneje. Upravo u bolesnika sa sumnjom na plućnu emboliju visokog rizika obvezno je učiniti UZV pregled, a odsutnost ehokardiografskih znakova preopterećenja ili disfunkcije desne klijetke praktički isključuje PE kao uzrok hemodinamske nestabilnosti<sup>21, 22</sup>.

### Kompresijski ultrazvuk

U većini slučajeva plućna embolija potječe od DVT-a donjih udova, a samo rijetko od DVT-a gornjih udova (uglavnom nakon venske kateterizacije). U studiji koja je koristila venografiju, DVT je nađen u 70 % bolesnika s dokazanom plućnom embolijom. Danas je kompresijski ultrazvuk (engl. *Compression ultrasound*; CUS) donjih udova značajno zamijenio venografiju za dijagnosticiranje DVT-a. CUS ima osjetljivost > 90 % i specifičnost od oko 95 % za proksimalni simptomatski DVT. CUS pokazuje DVT u 30 – 50 % bolesnika s plućnom embolijom, a nalaz proksimalnog DVT-a u bolesnika za koje se sumnja da imaju plućnu emboliju, smatra se dovoljnim da opravda antikoagulantno liječenje bez daljnjeg testiranja. Jedini validirani dijagnostički kriterij za DVT jest nepotpuna kompresibilnost vene, što ukazuje na prisutnost ugruška, dok su mjerenja protoka nepouzdana. Pozitivan proksimalni CUS rezultat ima visoku pozitivnu prediktivnu vrijednost za plućnu emboliju. CUS je koristan postupak u dijagnostičkoj strategiji bolesnika s kontraindikacijama za CT<sup>23-25</sup>.

### Kompjutorizirana tomografska plućna angiografija

Kompjutorizirana tomografska plućna angiografija (engl. *Computed tomography pulmonary angiogram*; CTPA) dijagnostički je zlatni standard za prikaz plućnih krvnih žila u bolesnika sa sumnjom

na plućnu emboliju, a omogućuje odgovarajuću vizualizaciju plućnih arterija do supsegmentalne razine. Prema prospektivnoj studiji (engl. *Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis*; PIOPE II) uočena je osjetljivost od 83 % i specifičnost od 96 % za CTPA u dijagnozi plućne embolije. Pozitivna prediktivna vrijednost pozitivnog CTPA bila je visoka (92 – 96 %) u bolesnika sa srednjom ili visokom kliničkom vjerojatnošću, ali mnogo niža (58 %) u bolesnika s niskom vjerojatnošću za plućnu emboliju<sup>26</sup>.

### Scintigrafija pluća

Ventilacijsko-perfuzijska (V-Q) scintigrafija pluća sljedeći je dijagnostički test za bolesnike sa sumnjom na plućnu emboliju. Prednosti ove pretrage uključuju mogućnost primjene kod ambulantnih bolesnika s niskom kliničkom sumnjom i urednim RTG snimkom prsnog koša, kod mladih bolesnika (posebno žena), trudnica, bolesnika s anamnezom anafilaktičke reakcije na kontrastno sredstvo te kod bolesnika s teškim bubrežnim zatajenjem<sup>27, 28</sup>.

## PROCJENA TEŽINE PLUĆNE EMBOLIJE I RIZIKA OD RANE SMRTI

Procjena rizika bolesnika s akutnom plućnom embolijom obavezna je za određivanje odgovarajućeg pristupa liječenju. Početna procjena rizika temelji se na kliničkim simptomima i znakovima hemodinamske nestabilnosti, koji ukazuju na visok rizik od rane smrti. U velikoj skupini bolesnika s plućnom embolijom bez hemodinamske nestabilnosti, daljnja procjena rizika zahtijeva evaluaciju dviju skupina prognostičkih kriterija: kliničkih i dijagnostičkih (slikovnih i laboratorijskih) pokazatelja ozbiljnosti plućne embolije.

### Klinički pokazatelji težine plućne embolije

Akutno zatajenje desne klijetke definirano kao brzo progresivni sindrom sa sustavnom kongestijom koja je posljedica poremećenog punjenja desne klijetke i/ili smanjenog protoka, kritična je odrednica ishoda akutne plućne embolije. Tahikardija, nizak sistolički tlak, respiracijska insuficijencija (tahipneja i/ili nizak  $SpO_2$ ) i sinkopa, sami ili u kombinaciji, povezani su s nepovoljnom kratkoročnom prognozom u akutnoj plućnoj emboliji.

### Prikaz veličine i funkcije desne klijetke

Kako je već ranije opisano, u tu svrhu koristimo se ehokardiografijom i kompjutoriziranom tomografskom plućnom angiografijom.

### Laboratorijski biološki pokazatelji

#### **Biološki pokazatelji ozljede srčanog mišića**

Povišene koncentracije troponina u plazmi pri prijemu mogu biti povezane s lošijom prognozom u akutnoj fazi plućne embolije. Izolirane povišene vrijednosti srčanih troponina imaju relativno nisku specifičnost i pozitivnu prediktivnu vrijednost za ranu smrtnost u normotenzivnih bolesnika s akutnom plućnom embolijom. Međutim, kada se razmatraju u kombinaciji s kliničkim i slikovnim nalazima, mogu poboljšati prepoznavanje povišenog rizika povezanog s plućnom embolijom i daljnju prognostičku procjenu takvih bolesnika<sup>29</sup>.

#### **Biološki pokazatelji disfunkcije desne klijetke**

Tlačno preopterećenje desne klijetke zbog akutne plućne embolije povezano je s povećanim rastezanjem miokarda, što dovodi do otpuštanja natriuretskog peptida tipa B (engl. *B-type Natriuretic Peptide*; BNP) i NT-proBNP-a. Prema tome, razine natriuretskih peptida u plazmi odražavaju ozbiljnost disfunkcije desne klijetke u akutnoj plućnoj emboliji. Slično srčanim troponinima, povišene koncentracije BNP-a ili NT-proBNP-a imaju nisku specifičnost i pozitivnu prediktivnu vrijednost (za ranu smrtnost) u normotenzivnih bolesnika s plućnom embolijom, ali niske razine BNP-a ili NT-proBNP-a mogu isključiti nepovoljan rani klinički ishod, s visokom osjetljivošću i negativnom prediktivnom vrijednošću. U tom smislu, granična vrijednost NT-proBNP < 500 pg/mL korištena je za odabir bolesnika za kućno liječenje u multicentričnoj studiji<sup>30</sup>.

#### **Ostali laboratorijski biološki pokazatelji**

Laktat je biološki pokazatelj neravnoteže između opskrbe i potrebe tkiva za kisikom, a posljedično i teške plućne embolije s jasnim hemodinamskim poremećajem. Povišene arterijske razine u plazmi  $\geq 2$  mmol/L predviđaju komplikacije povezane s plućnom embolijom<sup>31</sup>. Povišene razine kreatinina u serumu i smanjena (izračunata) glomerularna filtracija povezane su s 30-dnevnom smrtnošću

od svih uzroka u akutnoj plućnoj emboliji. Povišeni lipokalin i cistatin C povezani s neutrofilnom želatinazom (biološki pokazatelji akutne ozljede bubrega) također imaju prognostičku vrijednost. Nedavna metaanaliza koja je uključivala 18 616 bolesnika s akutnom plućnom embolijom, pokazala je da hiponatrijemija predviđa bolničku smrtnost (OR 5,6, 95 % CI 3,4–9,1)<sup>32</sup>. Vazopresin se oslobađa nakon endogenog stresa, hipotenzije i niskog udarnog volumena. Za njegov supstitucijski pokazatelj, kopeptin, objavljeno je da je korišten za procjenu rizika bolesnika s akutnom plućnom embolijom<sup>33</sup>.

U dijagnostici plućne embolije koristimo različite kriterije za procjenu kliničke vjerojatnosti (Wellsova i Ženevska bodovna ljestvica) te indekse za procjenu težine plućne embolije (PESI, sPESI ili HESTIA). Liječenje u akutnoj fazi uključuje tri važna koraka: hemodinamsku i respiracijsku potporu, početno antikoagulantno liječenje i reperfuzijsko liječenje za bolesnike s visokorizičnom plućnom embolijom.

#### INDEKSI TEŽINE ZA PROCJENU RIZIKA OD AKUTNE PLUĆNE EMBOLIJE

Osim kliničkih, slikovnih i laboratorijskih pokazatelja koji su izravno povezani s težinom plućne embolije i ranim smrtnim ishodom, koristimo i specifično razvijene indekse koji uzimaju u obzir pridružene bolesti i druge čimbenike rizika. Ti su indeksi ključni za cjelovitu procjenu rizika od smrtnosti u bolesnika s plućnom embolijom. U tu svrhu koristi se indeks težine plućne embolije (PESI) koji je najopsežnije validiran<sup>34-36</sup>. Najveća prednost indeksa PESI proizlazi iz pouzdane identifikacije bolesnika s niskim rizikom za 30-dnevnu smrtnost (PESI klase I i II). Randomizirano istraživanje koje je procjenjivalo sigurnost ambulantnog liječenja u usporedbi s bolničkim liječenjem, koristilo je nizak PESI kao glavni kriterij za odabir bolesnika za kućno liječenje akutne plućne embolije<sup>37</sup>. Osim PESI-ja, koji uključuje 11 različitih varijabli, razvijena je i pojednostavljena verzija (sPESI)<sup>38,39</sup>. Danas se također koristi i indeks HESTIA.

**Tablica 3.** Klasifikacija težine plućne embolije i rizik od rane smrti

	Originalni kriteriji (PESI)	Pojednostavljeni kriteriji (sPESI)
godine	+ godine	1 (za godine > 80)
muški spol	+ 10	/
tumor	+ 30	1
kronično srčano zatajenje	+ 10	1
kronična plućna bolest	+ 10	
frekvencija pulsa $\geq 110$ /min	+ 20	1
sistolički tlak < 100 mmHg	+ 30	1
frekvencija disanja > 30/min	+ 20	/
temperatura tijela < 36 °C	+ 20	/
promjena stanja svijesti	+ 60	/
SpO <sub>2</sub> < 90 %	+ 20	1
<b>stratifikacija rizika 30-dnevnog mortaliteta</b>		
Klasa 1 – vrlo nizak rizik	$\leq 65$ bodova	0 bodova = 30-dnevni mortalitet 1 % (0,0-2,1 % 95 % CI)
Klasa 2 – nizak rizik	66-85 bodova	
Klasa 3 – srednji rizik	86-105 bodova	$\geq 1$ bod = 30-dnevni mortalitet 10,9 % (8,5-13,2 % 95 % CI)
Klasa 4 – visoki rizik	106-125 bodova	
Klasa 5 – vrlo visoki rizik	> 125 bodova	

PESI = indeks težine plućne embolije (engl. *pulmonary embolism severity index*), sPESI = pojednostavljeni indeks težine plućne embolije (engl. *simplified pulmonary embolism severity index*), CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*)

### PLAN PROGNOŠTIČKE PROCJENE

Klasifikacija težine plućne embolije i rizik od rane smrti (u bolnici ili 30-dnevni) prikazani su u Tablici 3. Procjena rizika od akutne plućne embolije počinje nakon sumnje na bolest i početka dijagnostičke obrade. U ovoj ranoj fazi ključno je identificirati bolesnike sa sumnjom na plućnu emboliju visokog rizika. Prema prikazanom postupku ova skupina bolesnika treba trenutno upućivanje na reperfuzijsko liječenje (Slika 1)<sup>40</sup>. Kontrola laboratorijskih bioloških pokazatelja, kao što su srčani troponini ili natriuretski peptidi, nije potrebna za donošenje trenutnog terapijskog postupka u bolesnika s plućnom embolijom visokog rizika. Ako nema hemodinamske nestabilnosti pri prezentaciji, preporučuje se daljnja procjena rizika kako bi se razmotrilo moguće ranije otpuštanje pacijenta iz bolnice umjesto hospitalizacije. PESI klase I-II ili sPESI 0 pouzdani su prediktori plućne embolije niskog rizika<sup>41</sup>. Uz kliničke pokazatelje, bolesnici u skupini srednjeg rizika koji imaju potvrđene nalaze disfunkcije desne klijetke (na ehokardiografiji ili CTPA) i povišene vrijedno-

sti srčanih bioloških pokazatelja (osobito srčanog troponina), klasificirani su u plućnu emboliju srednje visokog rizika. Ovu skupinu bolesnika preporučuje se nadzirati kako bi se pravovremeno otkrilo pogoršanje hemodinamskih pokazatelja, a posljedično i potreba za hitnom reperfuzijskom terapijom. Također, bolesnici u kojih se desna klijetka čini urednom na ehokardiografiji ili CTPA, i/ili koji imaju normalne razine srčanih bioloških pokazatelja, pripadaju kategoriji plućne embolije srednje niskog rizika<sup>42</sup>.

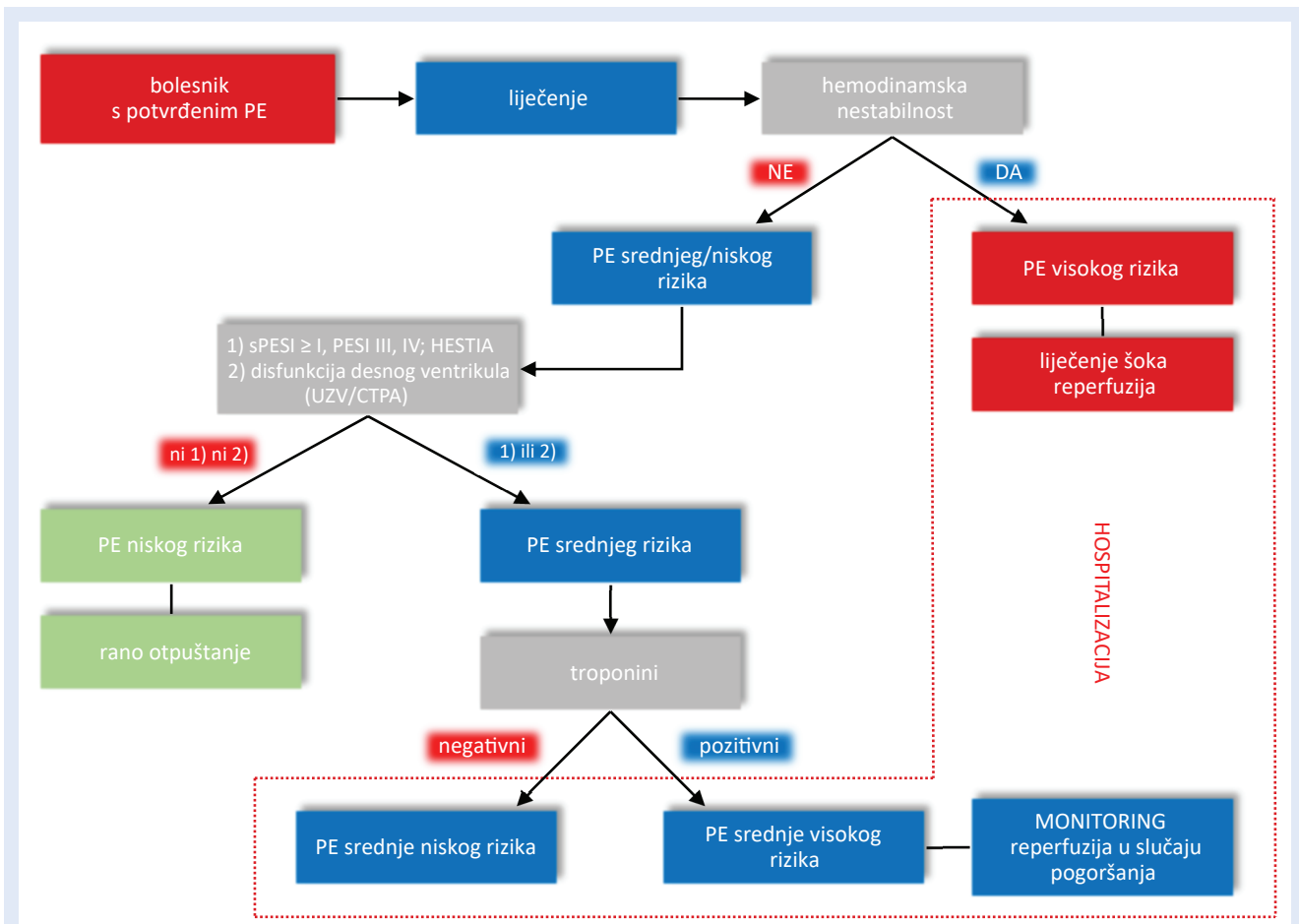
### LIJEČENJE U AKUTNOJ FAZI

Plan liječenja ovisi o hemodinamskoj (ne)stabilnosti bolesnika, što je prikazano na Slici 1.

### HEMODINAMSKA I RESPIRACIJSKA POTPORA

#### Terapija kisikom i ventilacija

Hipoksemija je jedno od obilježja teške plućne embolije, a uglavnom je posljedica nesklada između ventilacije i perfuzije. Primjena kisika indicirana je u bolesnika kod kojih je SpO<sub>2</sub> < 90 %. Također treba razmotriti daljnje tehnike oksigenacije, uključujući terapiju visokim protokom kisika putem nosne kanile (engl. *high flow nasal oxygen*; HFNC) i strojnu ventilaciju (neinvazivnu ili invazivnu) u slučajevima ekstremne nestabilnosti (tj. srčanog zastoja), uzimajući u obzir da korekcija hipoksemije neće biti moguća bez istodobne plućne reperfuzije<sup>43</sup>. Bolesnici sa zatajenjem desne klijetke često su hipotenzivni ili vrlo osjetljivi na razvoj teške hipotenzije tijekom uvoda u anesteziju, endotrahealne intubacije i ventilacije s pozitivnim tlakom. Kada je moguće, preporučuje se primjena neinvazivne ventilacije ili HFNC. Ako se koristi strojna ventilacija, važno je ograničiti potencijalne nepovoljne hemodinamske učinke. Naime, pozitivan intratorakalni tlak izazvan strojnom ventilacijom može smanjiti venski povrat krvi i pogoršati nizak minutni volumen srca zbog zatajenja desne klijetke u bolesnika s plućnom embolijom visokog rizika, stoga se pozitivni tlak na kraju izdisaja mora primjenjivati s oprezom. Preporučuje se koristiti dišni volumen od 6 mL/kg idealne tjelesne težine kako bi se postigao tlak platoa na kraju udisaja manji od 30 cmH<sub>2</sub>O. Ako je potrebna endotrahealna intubacija, treba izbjegavati anestetičke koji češće uzrokuju hipotenziju.



Slika 1. Bolesnik s potvrđenom plućnom embolijom

PE = plućna embolija, sPESI = pojednostavljeni indeks težine plućne embolije (engl. *simplified pulmonary embolism severity index*), PESI = indeks težine plućne embolije (engl. *pulmonary embolism severity index*), UZV = ultrazvuk, CTPA = kompjutorizirana tomografska plućna angiografija (engl. *computed tomographic pulmonary angiography*)

### Farmakološko liječenje akutnog zatajenja desne klijetke

Akutno zatajenje desne klijetke koje rezultira niskim minutnim volumenom srca, vodeći je uzrok smrti u bolesnika s plućnom embolijom visokog rizika. U liječenju akutnog zatajenja desnog srca, principi su da kod niskog središnjeg venskog tlaka treba primijeniti male količine tekućine ( $\leq 500$  mL) kako bi se izbjeglo opterećenje volumenom koje može dovesti do prekomjernog rastezanja desnog ventrikula i smanjenja minutnog volumena srca. Istraživanja pokazuju da agresivna nadoknada volumena nije korisna i može čak pogoršati funkciju desne klijetke<sup>44</sup>. Procjena središnjeg venskog tlaka ultrazvučnim snimanjem donje šuplje vene ili alternativno, kateterskim mjerenjem središnjeg venskog tlaka može pomoći u odluci o volumnom

opterećenju. Ako se primijete znakovi povišenog središnjeg venskog tlaka, potrebno je obustaviti daljnje volumno opterećenje. Primjena vazopresora često je neophodna, paralelno s farmakološkim, kirurškim ili intervencijskim reperfuzijskim liječenjem. Noradrenalin može poboljšati sustavnu hemodinamiku dovodeći do poboljšanja ventrikularne sistoličke interakcije i koronarne perfuzije, bez izazivanja promjena u plućnom vaskularnom otporu. Njegova bi uporaba trebala biti ograničena na bolesnike u kardiogenom šoku. Primjena dobutamina može se razmotriti za bolesnike s plućnom embolijom, niskim srčanim indeksom i normalnim krvnim tlakom, međutim, povećanje srčanog indeksa može pogoršati neusklađenost ventilacije/perfuzije daljnjom redistribucijom protoka iz (djelomično) začepljenih u



nezačepljene krvne žile. Provedene kliničke studije za levosimendan i udisanje dušikovog oksida nisu dokazale kliničku učinkovitost<sup>45,46</sup>.

### Mehanička potpora cirkulaciji i oksigenacija

Privremena uporaba mehaničke kardiopulmonalne potpore, uglavnom s vensko-arterijskom izvan-tjelesnom membranskom oksigenacijom (engl. *Extracorporeal membrane oxygenation*; ECMO), može biti od pomoći u bolesnika s visokorizičnom plućnom embolijom i cirkulacijskim kolapsom ili srčanim zastojem. Preživljavanje kritičnih bolesnika opisano je u brojnim radovima, ali do danas nije provedeno nijedno randomizirano kontrolirano istraživanje koje bi ispitalo učinkovitost i sigurnost ovih uređaja u bolesnika s visokorizičnom plućnom embolijom. Primjena ECMO-a povezana je s visokom učestalošću komplikacija, čak i ako se koristi kratkotrajno, a rezultati ovise o iskustvu centra, kao i odabiru bolesnika<sup>47,48</sup>.

### Napredno održavanje života kod srčanog zastoja

Akutna plućna embolija dio je diferencijalne dijagnoze srčanog zastoja (ritmovi koji se ne defibriliraju), a u pozadini je često električna aktivnost bez pulsa. Kod srčanog zastoja koji je vjerojatno uzrokovan akutnom plućnom embolijom, treba slijediti smjernice za napredno održavanje života. Odluka o liječenju akutne plućne embolije mora se donijeti rano, kada je još uvijek moguć dobar ishod. Treba razmotriti trombolitičku terapiju, a nakon primjene trombolitika, kardiopulmonalno oživljavanje potrebno je nastaviti najmanje 60-90 minuta<sup>49</sup>.

## POČETNA ANTIKOAGULACIJA

### Parenteralna antikoagulacija

U bolesnika s visokom ili srednjom kliničkom vjerojatnošću plućne embolije treba započeti antikoagulaciju dok se čekaju rezultati dijagnostičkih testova. Liječenje obično započinjemo supkutanim heparinom niske molekularne težine (NMH), fondaparinuksom ili i. v. nefrakcioniranim heparinom (NFH). Jednako brz antikoagulacijski učinak može se postići i direktnim oralnim antikoagulansima (DOAK). NMH i fondaparinuks poželjniji su od NFH za početnu antikoagulaciju u plućnoj emboliji zbog manjeg rizika od velikog krvarenja i trombocitopenije izazvane heparinom. Ako se

NMH propisuje u bolesnika s klirensom kreatinina (CrCl) 15 – 30 mL/min, potrebno je koristiti prilagođenu shemu doziranja. Primjena NFH danas je u velikoj mjeri ograničena na bolesnike s jasnom hemodinamskom nestabilnošću ili prijetćim hemodinamskim urušajem kod kojih će biti potrebno primarno reperfuzijsko liječenje. NFH se također preporučuje bolesnicima s ozbiljnim oštećenjem bubrega [klirens kreatinina  $\leq$  30 ml/min] ili jako adipoznim bolesnicima. Doziranje NFH prilagođava se na temelju aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena<sup>50,51</sup>.

### Direktni oralni antikoagulansi

Direktni oralni antikoagulansi su male molekule koje izravno inhibiraju jedan aktivirani faktor zgrušavanja, što je trombin za dabigatran i faktor Xa za apiksaban, edoksaban i rivaroksaban. Zbog svoje predvidljive bioraspoloživosti i farmakokinetike, direktni oralni antikoagulansi mogu se davati u zadanim dozama bez rutinskog laboratorijskog praćenja. U usporedbi s antagonistima vitamina K (VKA), manje je interakcija kada se direktni oralni antikoagulansi daju istodobno s drugim lijekovima. Kod doziranja DOAK-a potrebno je provjeriti bubrežnu funkciju jer se u slučaju značajno smanjene bubrežne funkcije daju u reduciranoj dozi ili su kontraindicirani. Ispitivanja faze III o liječenju akutnog VTE, kao i ona o produženom liječenju nakon prvih šest mjeseci, nisu pokazala da su direktni oralni antikoagulansi inferiorni u odnosu na kombinirano liječenje nefrakcioniranim heparinom i antagonistima vitamina K u prevenciji simptomatskog ili smrtonosnog recidiva VTE, uz značajno smanjene stope velikih krvarenja<sup>52</sup>. U metaanalizi, učestalost primarnog ishoda učinkovitosti bila je 2,0 % za bolesnike liječene DOAK-om i 2,2 % za bolesnike liječene VKA [relativni rizik (RR) 0,88, 95 % CI 0,74–1,05]. Do velikog krvarenja došlo je kod 1,1% bolesnika liječenih DOAK-om i 1,7 % bolesnika liječenih VKA za RR od 0,60 (95 % CI 0,41–0,88). U usporedbi s bolesnicima liječenim VKA, u bolesnika na direktnim oralnim antikoagulansima zabilježeno je značajno manje intrakranijskih i životno ugrožavajućih krvarenja<sup>52,53</sup>.

### Antagonisti vitamina K

Antagonisti vitamina K bili su zlatni standard u oralnoj antikoagulaciji više od 50 godina. Kada se VKA

koristi zajedno s NFH, NMH ili fondaparinuksom treba ga uzimati paralelno s heparinima  $\geq 5$  dana, sve dok vrijednost protrombinskog vremena – međunarodnog normaliziranog omjera (engl. *Prothrombin Time – International Normalized Ratio*; PV-INR), ne bude 2,0–3,0 tijekom dva uzastopna dana. Varfarin se može započeti s dozom od 10 mg u mlađih (npr. u dobi  $< 60$  godina), inače zdravim bolesnika i s dozom  $\leq 5$  mg u starijih bolesnika. Dnevna se doza prilagođava prema INR-u tijekom sljedećih 5-7 dana. Farmakogenetičko testiranje može povećati preciznost doziranja varfarina<sup>54,55</sup>.

## REPERFUZIJSKO LIJEČENJE

### Sistemska tromboliza

Trombolitička terapija dovodi do brzog poboljšanja plućne opstrukcije, tlaka u plućnoj arteriji i plućnog vaskularnog otpora u bolesnika s plućnom embolijom. U usporedbi s NFH, ta su poboljšanja popraćena smanjenjem dilatacije desnog ventrikula na ehokardiografiji. Najveća se korist uočava kada se liječenje započne unutar 48 sati od pojave simptoma, ali tromboliza može biti korisna i u bolesnika čiji su simptomi započeli prije 6-14 dana<sup>56</sup>. Neuspješna tromboliza, što se uočava kao ustrajna klinička nestabilnost i nepromijenjena disfunkcija desne klijetke na ehokardiografiji nakon 36 sati, vidljiva je u 8 % visokorizičnih pacijenata s plućnom embolijom<sup>57</sup>. U normotenzivnih bolesnika s plućnom embolijom srednje visokog rizika, koja je definirana kao prisutnost disfunkcije desne klijetke i povišene vrijednosti troponina, utjecaj trombolitičkog liječenja ispitivan je u istraživanju PEITHO<sup>40</sup>. Trombolitička terapija bila je povezana sa značajnim smanjenjem rizika od hemodinamske nestabilnosti, ali je bio povećan rizik od ozbiljnog ekstrakranijskog i intrakranijskog krvarenja. U istraživanju PEITHO, 30-dnevne stope smrtnosti bile su niske u objema terapijskim skupinama, iako su metaanalize ukazale na smanjenje smrtnosti povezano s plućnom embolijom i ukupne smrtnosti od čak 50 – 60 % nakon trombolitičkog liječenja u kategoriji plućne embolije srednjeg rizika<sup>58</sup>. Ubrzana i. v. primjena rekombinantnog tkivnog aktivatora plazminogena (rtPA) 100 mg tijekom dva sata bolja je od produljenih infuzija trombolitičkih sredstava prve generacije (streptokinaza i urokinaza)<sup>59</sup>. NFH se može primijeniti tijekom kontinuirane infuzije

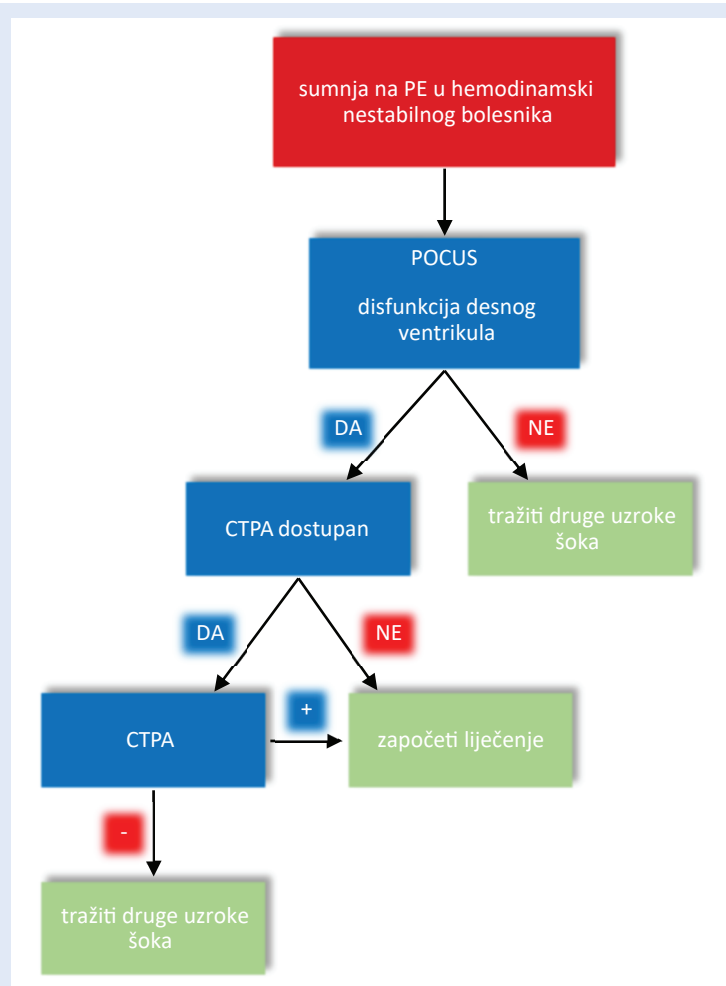
alteplaze, ali ga treba prekinuti tijekom infuzije streptokinaze ili urokinaze. Reteplaza, desmoteplaza ili tenekteplaza također su ispitivane, ali trenutno niti jedan od ovih lijekova nije odobren za upotrebu u akutnoj plućnoj emboliji.

### Ostali načini liječenja

Ovdje ubrajamo perkutano liječenje pomoću katetera, kiruršku embolektomiju i filtre vena kava, što prelazi okvire zbrinjavanja plućne embolije u hitnoj medicinskoj službi.

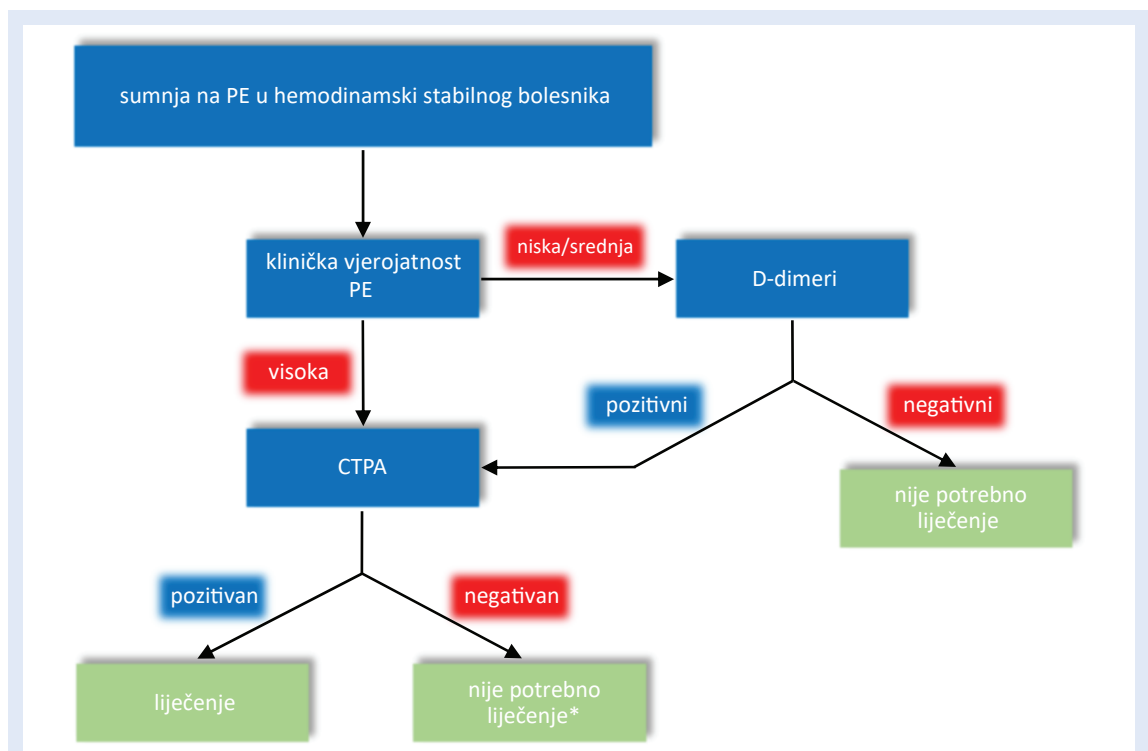
## INTEGRIRANI DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI

Za dijagnozu plućne embolije predložene su i potvrđene različite kombinacije kliničkih procjena, mjerenja D-dimera u plazmi i slikovnih testova.



Slika 2. Sumnja na plućnu emboliju u hemodinamski nestabilnog bolesnika

PE = plućna embolija, POCUS = ultrazvuk uz krevet (eng. *point-of-care ultrasound*), CTPA = kompjutorizirana tomografska plućna angiografija (eng. *computed tomographic pulmonary angiography*)



**Slika 3.** Sumnja na plućnu emboliju u hemodinamski stabilnog bolesnika

PE = plućna embolija, CTPA = kompjutorizirana tomografska plućna angiografija (engl. *computed tomographic pulmonary angiography*)

\* u slučaju visoke kliničke vjerojatnosti potvrditi drugim metodama

Ove su strategije testirane na bolesnicima sa sumnjom na plućnu emboliju u OHBP-u ili tijekom boravka u bolnici i u novije vrijeme, u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Uskraćivanje antikoagulacije bez pridržavanja dijagnostičkih strategija utemeljenih na dokazima bilo je povezano sa značajnim povećanjem broja epizoda VTE i iznenadne srčane smrti nakon tri mjeseca praćenja. Dijagnostički algoritmi za sumnju na plućnu emboliju – s hemodinamskom nestabilnošću i bez hemodinamske nestabilnosti – prikazani su na slikama 2 i 3.

#### Sumnja na plućnu emboliju s hemodinamskom nestabilnošću

Kod sumnje na plućnu emboliju s hemodinamskom nestabilnošću klinička vjerojatnost bit će visoka, a diferencijalna dijagnoza uključuje tamponadu srca, akutni koronarni sindrom, disekciju aorte, akutnu valvularnu disfunkciju i hipovolemiju. Test koji će najviše pridonijeti brzom dijagnozi u ovoj situaciji, jest TTE uz krevet, koji će dati dokaze o akutnoj disfunkciji desnog ventrikula ako je akutna plućna embolija uzrok bolesnikove hemodinamske nestabilnosti.

U izrazito nestabilnog bolesnika, ehokardiografski dokaz disfunkcije desnog ventrikula dovoljan je za hitnu reperfuziju bez daljnjeg testiranja<sup>60, 61</sup>. Za nestabilne bolesnike primljene izravno u kateterizacijski laboratorij sa sumnjom na akutni koronarni sindrom, pulmonalna angiografija može se razmotriti kao dijagnostički postupak nakon što je akutni koronarni sindrom isključen, pod uvjetom da je plućna embolija vjerojatna alternativna dijagnoza, a osobito ako je terapijska opcija perkutano liječenje usmjereno kateterom. Navedeno je i grafički prikazano na Slici 4.

#### Sumnja na plućnu emboliju bez hemodinamske nestabilnosti

##### Plan temeljen na CTPA

U bolesnika primljenih u OHBP, nakon procjene kliničke vjerojatnosti logičan je prvi korak određivanje D-dimera u plazmi, čime se omogućuje isključivanje plućne embolije u oko 30 % izvanbolničkih bolesnika. D-dimeri se ne bi trebali određivati u bolesnika s visokom kliničkom vjero-

jatnošću plućne embolije, zbog niske negativne prediktivne vrijednosti u ovoj skupini bolesnika<sup>62</sup>. U većini centara CTPA je test druge linije u bolesnika s povišenim vrijednostima D-dimera i test prve linije u bolesnika s visokom kliničkom vjerojatnošću plućne embolije. Lažno negativni rezultati CTPA prijavljeni su i u bolesnika s visokom kliničkom vjerojatnošću plućne embolije, međutim takva odstupanja su rijetka i tromjesečni rizik od tromboembolije bio je nizak u tih bolesnika<sup>63</sup>.

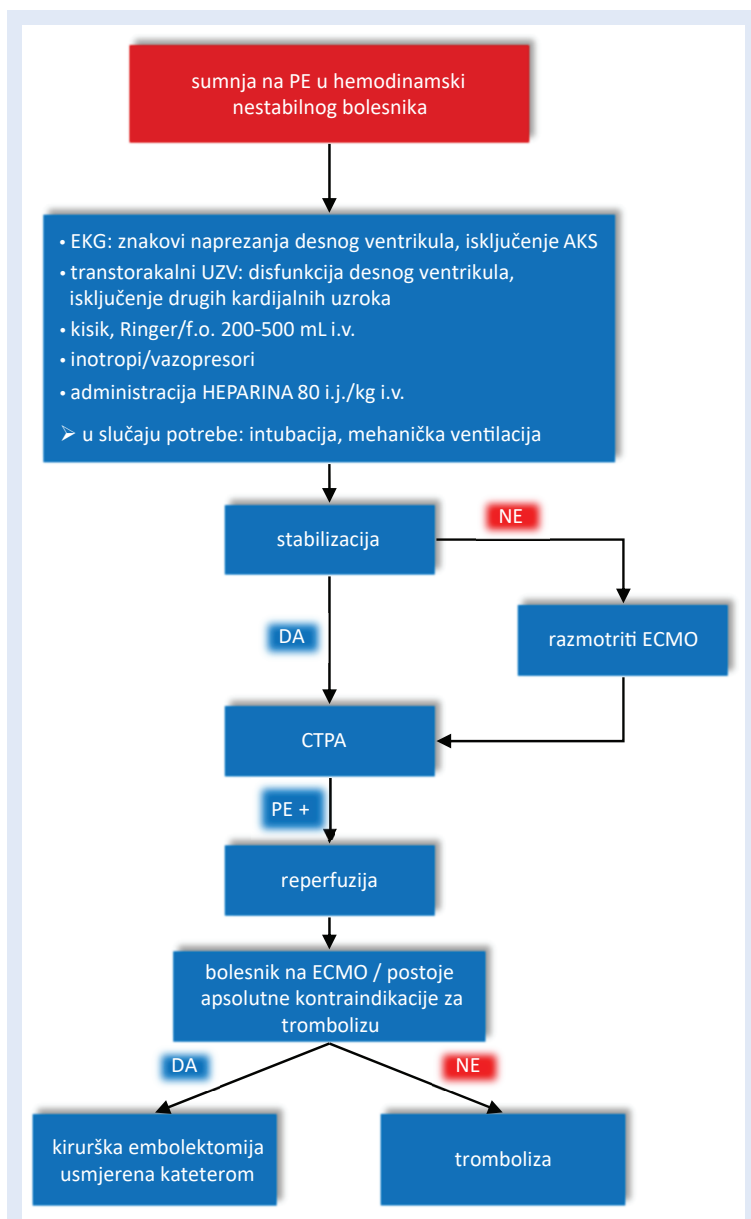
### Plan temeljen na ventilacijsko-perfuzijskoj (V-Q) scintigrafiji

U bolnicama u kojima je V-Q scintigrafija dostupna, ona je ispravna opcija za bolesnike s povišenim D-dimerima i prisutnom kontraindikacijom za CTPA. Također, V-Q scintigrafija može imati prednost pred CTPA kako bi se izbjeglo nepotrebno zračenje, osobito u mlađih bolesnika i u bolesnika kod kojih bi CT toraksa mogao povećati doživotni rizik od raka dojke<sup>64</sup>. V-Q scintigrafija pluća dijagnostički je pozitivna metoda (s normalnom ili visokom kliničkom vjerojatnosti) u oko 30–50 % bolesnika u OHBP-u sa sumnjom na plućnu emboliju<sup>65</sup>. Udio dijagnostičkih V-Q skeniranja veći je u bolesnika s urednom rendgenskom snimkom prsnog koša, a to bi moglo poduprijeti upotrebu V-Q skeniranja kao slikovnog testa prve linije za plućnu emboliju u mlađih bolesnika, ovisno o lokalnoj dostupnosti. Broj bolesnika s nejasnim nalazima može se dodatno smanjiti uzimajući u obzir kliničku vjerojatnost.

## PLAN LIJEČENJA

### Hitno liječenje visokorizične plućne embolije

Primarno reperfuzijsko liječenje, u većini slučajeva sistemsku trombolizu, liječenje je izbora za bolesnike s visokorizičnom plućnom embolijom. Kirurška plućna embolektomija ili perkutano liječenje usmjereno kateterom alternativne su reperfuzijske opcije u bolesnika s kontraindikacijama za sistemsku trombolizu. Nakon reperfuzijskog liječenja i hemodinamske stabilizacije, u bolesnika koji se oporavljaju od visokorizične plućne embolije, može se parenteralna antikoagulantna terapija zamijeniti za oralnu. Budući da su bolesnici koji pripadaju ovoj rizičnoj kategoriji bili isključeni iz ispitivanja faze III DOAK-a, opti-



Slika 4. Liječenje bolesnika s plućnom embolijom i hemodinamskom nestabilnošću

PE = plućna embolija, EKG = elektrokardiogram, UZV = ultrazvuk, AKS = akutni koronarni sindrom, ECMO = izvantjelesna membranska oksigenacija (engl. *extracorporeal membrane oxygenation*), CTPA = kompjutorizirana tomografska plućna angiografija (engl. *computed tomographic pulmonary angiography*)

malna vremenska točka za ovaj prijelaz nije određena postojećim dokazima, već bi se trebala temeljiti na kliničkoj prosudbi. Moraju se slijediti specifikacije koje se odnose na veću početnu dozu apiksabana ili rivaroksabana (tijekom jednog, odnosno tri tjedna nakon dijagnoze plućne embolije) ili minimalno ukupno razdoblje (pet dana) heparinske antikoagulacije prije uvođenja dabigatrana ili edoksabana.

### Liječenje plućne embolije srednjeg rizika

Za većinu slučajeva akutne plućne embolije bez hemodinamske nestabilnosti, parenteralna ili oralna antikoagulantna terapija (bez reperfuzijskih tehnika) primjereno je liječenje. Normotenzivni bolesnici s barem jednim pokazateljem povišenog rizika povezanog s plućnom embolijom, s pogoršanim stanjem ili pridruženim bolestima, trebaju biti primljeni na bolničko liječenje. U ovoj skupini, bolesnike sa znakovima disfunkcije desnog ventrikula na ehokardiografiji ili CTPA uz pozitivan troponinski test treba pratiti tijekom prvih sati ili dana zbog rizika od rane hemodinamske nestabilnosti i cirkulacijskog kolapsa. Ne preporučuje se rutinsko primarno reperfuzijsko liječenje, osobito sustavna tromboliza pune doze jer je rizik od potencijalnog po život opasnog krvarenja previsok u odnosu na dobrobiti navedenog liječenja. Spašavajuću (engl. *rescue therapy*) trombolitičku terapiju ili, alternativno, kiruršku embolektomiju ili perkutano liječenje usmjereno kateterom treba rezervirati za bolesnike koji razviju znakove hemodinamske nestabilnosti. U studiji PEITHO, srednje vrijeme između randomizacije i smrti ili hemodinamske nestabilnosti iznosilo je  $1,79 \pm 1,60$  dana u skupini bolesnika koja je primala placebo (samo heparin)<sup>40</sup>. Stoga se čini razumnim ostaviti bolesnike s plućnom embolijom srednje visokog rizika na antikoagulaciji s NMH tijekom prva 2-3 dana i osigurati njihovu stabilizaciju prije prelaska na oralnu antikoagulaciju. Kao što je spomenuto u prethodnom odjeljku, moraju se poštivati specifikacije koje se odnose na povećanu početnu dozu apiksabana ili rivaroksabana ili minimalno ukupno razdoblje antikoagulacije heparinom prije prelaska na dabigatran ili edoksaban.

### Liječenje plućne embolije niskog rizika: rani otpust na kućno liječenje?

Kao opće pravilo, rano otpuštanje bolesnika s akutnom plućnom embolijom i nastavak liječenja antikoagulantima kod kuće treba razmotriti samo ako su ispunjena tri kriterija: a) rizik od rane smrti povezane s plućnom embolijom ili ozbiljnih komplikacija je nizak, b) ne postoji ozbiljna pridružena bolest ili drugo stanje koje zahtijeva bolničko liječenje i c) odgovarajuća izvanbolnička skrb i an-

tikoagulantno liječenje mogu se osigurati, uzimajući u obzir (očekivanu) suradljivost bolesnika i mogućnosti koje nudi sustav zdravstvene skrbi i društvena infrastruktura.

Randomizirana ispitivanja i prospektivne kohortne studije koje su istraživale izvedivost i sigurnost ranog otpusta i kućnog liječenja bolesnika s plućnom embolijom, pridržavale su se ovih načela, iako su korišteni nešto drugačiji kriteriji ili njihove kombinacije kako bi se osigurala gornja tri zahtjeva. Kriteriji isključenja HESTIA (Tablica 4) predstavljaju popis kliničkih pokazatelja ili pitanja na koja se može dobiti odgovor uz krevet bolesnika. Kriteriji HESTIA uzimaju u obzir težinu plućne embolije, pridružene bolesti i izvedivost kućnog liječenja. Ako je odgovor na jedno ili više pitanja "da", tada bolesnik ne može biti prijevremeno otpušten iz bolnice. U jednostruko slijepoj studiji koja je koristila ove kriterije za odabir kandidata za kućno liječenje, tromjesečna stopa ponavljajućeg VTE bila je 2,0 % (0,8–4,3 %) u bolesnika s akutnom plućnom embolijom koji su otpušteni unutar 24 sata<sup>66</sup>. U naknadnom ispitivanju neinferiornosti za rani otpust koje je randomiziralo 550 bolesnika samo na temelju kriterija HESTIA u odnosu na dodatno testiranje uz pomoć NT-proBNP vrijednosti i ranog otpusta ako su razine bile  $\leq 500$  pg/mL, primarni ishod (30-dnevna plućna embolija ili krvarenje – povezana smrtnost, kardiopulmonalna reanimacija ili prijam u jedinicu intenzivne medicine) bio je vrlo nizak u objema skupinama. Rezultati ne upućuju na povećanu vrijednost testiranja natriuretskih peptida kod bolesnika koji ispunjavaju uvjete za kućno liječenje na temelju kriterija HESTIA, iako studija nije bila utemeljena na isključivanju ove mogućnosti<sup>67</sup>.

PESI i njegov pojednostavljeni oblik, sPESI (Tablica 5), također uključuju kliničke pokazatelje težine plućne embolije i pridružene bolesti kako bi se omogućila procjena ukupne 30-dnevne smrtnosti. U usporedbi s kriterijima HESTIA, PESI je standardiziraniji, ali sadrži manje sveobuhvatan popis otegotnih stanja. Naime, sPESI isključuje sve bolesnike s karcinomom iz kategorije niskog rizika. PESI nije primarno razvijen kao alat za odabir kandidata za kućno liječenje, ali je korišten u kombinaciji s dodatnim kriterijima izvedivosti u

**Tablica 4.** Kriteriji HESTIA (odgovoriti s DA ili NE)

Je li bolesnik hemodinamski nestabilan?
Je li potrebna tromboliza/embolektomija?
Postoji li aktivno krvarenje ili visok rizik za krvarenje?
Je li potrebno više od 24 sata opskrbe kisikom za održavanje $SpO_2 > 90\%$ ?
Je li bolesnik na antikoagulantnoj terapiji prilikom dijagnoze PE?
Jesu li potrebni intravenski analgetici za suzbijanje boli dulje od 24 sata?
Postoje li drugi medicinski ili socijalni razlozi za hospitalizaciju dulju od 24 sata (infekcija, malignitet, nedostatak sustava podrške)?
Ima li bolesnik $CrCl < 30$ mL/min?
Ima li bolesnik teško oštećenu funkciju jetre?
Je li bolesnica trudna?
Ima li bolesnik dokumentiranu povijest trombocitopenije inducirane heparinom?
<b>Ako je odgovor na JEDNO pitanje potvrđan, bolesnik nije prikladan za rano otpuštanje.</b>

$SpO_2$  = periferna saturacija kisika (engl. *peripheral oxygen saturation*), PE = plućna embolija,  $CrCl$  = klirens kreatinina (engl. *creatinine clearance*)

**Tablica 5.** Klasifikacija težine plućne embolije i rizik od rane smrti (kriteriji PESI i sPESI)

	Originalni kriteriji (PESI)	Pojednostavljeni kriteriji (sPESI)
godine	+ godine	1 (za godine > 80)
muški spol	+ 10	/
tumor	+ 30	1
kronično srčano zatajenje	+ 10	1
kronična plućna bolest	+ 10	
frekvencija pulsa $\geq 110$ /min	+ 20	1
sistolčki tlak < 100 mmHg	+ 30	1
frekvencija disanja > 30/min	+ 20	/
temperatura tijela < 36 °C	+ 20	/
promjena stanja svijesti	+ 60	/
$SpO_2 < 90\%$	+ 20	1
<b>stratifikacija rizika 30-dnevnog mortaliteta</b>		
<b>Klasa 1 – vrlo nizak rizik</b>	$\leq 65$ bodova	0 bodova = 30-dnevni mortalitet 1 % (0,0-2,1 % 95 % CI)
<b>Klasa 2 – nizak rizik</b>	66-85 bodova	
<b>Klasa 3 – srednji rizik</b>	86-105 bodova	$\geq 1$ bod = 30-dnevni mortalitet 10,9 % (8,5-13,2 % 95 % CI)
<b>Klasa 4 – visoki rizik</b>	106-125 bodova	
<b>Klasa 5 – vrlo visoki rizik</b>	> 125 bodova	

PESI = indeks težine plućne embolije (engl. *pulmonary embolism severity index*), sPESI = pojednostavljeni indeks težine plućne embolije (engl. *simplified pulmonary embolism severity index*), CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*)

ispitivanju 344 bolesnika randomizirana na bolničko naspram izvanbolničkog liječenja plućne embolije. Po jedan (0,6 %) bolesnik u svakoj liječenoj skupini umro je unutar 90 dana<sup>37</sup>. U bolesnika koji su bili uključeni u prospektivnu kohortnu studiju i liječeni su kod kuće, s kratkim periodom hospitalizacije ili bez hospitalizacije, tromjesečne stope tromboembolijskih recidiva,

velikog krvarenja i smrti bile su 1,75; 1,43; odnosno 2,83 %<sup>68</sup>.

Ukratko, postojeći dokazi ukazuju na to da su kriteriji HESTIA te indeksi PESI i sPESI učinkoviti u pouzdanom identificiranju bolesnika koji su (a) s niskim rizikom za plućnu emboliju i (b) bez ozbiljnih pridruženih bolesti. Posljedično, oba se mogu koristiti za kliničku trijažu prema lokalnom isku-

Tablica 6. Što učiniti, a što ne?!

Dijagnoza
U bolesnika sa suspektним visokorizičnim PE treba učiniti UZV srca uz krevet ili hitni CTPA za potvrdu dijagnoze.
U bolesnika sa suspektним visokorizičnim PE treba što prije započeti s reperfuzijskom terapijom.
U bolesnika sa suspektним PE bez hemodinamske nestabilnosti treba koristiti validirane dijagnostičke kriterije.
U bolesnika sa suspektним PE bez hemodinamske nestabilnosti, a s visokom ili srednjom kliničkom vjerojatnosti treba započeti antikoagulaciju tijekom dijagnostičkog postupka.
Dijagnostička strategija temelji se na kliničkom iskustvu ili validiranim pravilima kliničkog predviđanja.
Treba odrediti D-dimere u plazmi u bolesnika s niskom ili srednjom kliničkom vjerojatnosti.
Dijagnoza plućne embolije isključena je u bolesnika s niskom ili srednjom kliničkom vjerojatnosti i s urednim nalazom CTPA.
Dijagnoza plućne embolije isključena je u svih bolesnika s urednim nalazom V/Q.
Plućna embolija potvrđena je nalazom segmentalnog ili proksimalnijeg defekta punjenja na CTPA u bolesnika s visokom ili srednjom kliničkom vjerojatnosti.
VTE je potvrđen u bolesnika s proksimalnim DVT-om na kompresijskom UZV-u u bolesnika s klinički suspektним PE.
Ne treba određivati D-dimere u bolesnika s visokom kliničkom vjerojatnosti jer uredan nalaz ne isključuje PE.
Ne treba koristiti CT venografiju uz CTPA.
Ne treba koristiti MRA za isključivanje PE.
Procjena rizika
Potrebna je stratifikacija bolesnika sa suspektним/potvrđenim PE osnovana na prisutnosti hemodinamske nestabilnosti kako bi se izdvojili bolesnici s visokim rizikom ranog mortaliteta.
Bolesnike bez hemodinamske nestabilnosti potrebno je dodatno podijeliti u skupine niskog ili srednjeg rizika.
Akutno liječenje
U bolesnika s visokorizičnim PE treba koristiti sistemsku trombolitičku terapiju.
U bolesnika s kontraindiciranom ili neuspješnom trombolizom sljedeći je korak kirurška plućna embolektomija.
U bolesnika bez hemodinamske nestabilnosti parenteralnu antikoagulaciju NMH-om ili fondaparinuksom treba radije koristiti nego nefrakcionirani heparin.
U bolesnika s PE u kojeg je započeta oralna antikoagulacija, preferiraju se lijekovi DOAK.
Alternativna terapija lijekovima DOAK jest VKA – treba je započeti paralelno s parenteralnim heparinom sve dok se ne postigne INR u rasponu 2,0 – 3,0.
U bolesnika koji se hemodinamski uruši na danu antikoagulantnu terapiju, treba primijeniti trombolitičku terapiju.
Lijekove DOAK ne treba koristiti u bolesnika s izrazito narušenom bubrežnom funkcijom ni u bolesnika s antifosfolipidnim sindromom.
Sistemska se tromboliza ne primjenjuje rutinski u bolesnika s niskim i srednjim rizikom mortaliteta.
Filtri vena kava ne koriste se rutinski.

PE = plućna embolija, UZV = ultrazvuk, CTPA = kompjutorizirana tomografija plućnih arterija (engl. *CT pulmonary angiography*), V/Q = ventilacijsko-perfuzijska scintigrafija, VTE = venski tromboembolizam, MRA = magnetska angiografija (engl. *magnetic resonance angiography*), NMH = niskomolekularni heparin, DOAK = direktni oralni antikoagulansi, VKA = antagonisti vitamina K

stvu i preferencijama. Ako se odabere pristup temeljen na indeksima PESI ili sPESI, mora se kombinirati s procjenom izvedivosti ranog otpusta i liječenja kod kuće – ova je procjena već integrirana u kriterije HESTIA.

Teško je odlučiti hoće li isključenje plućne embolije srednjeg rizika samo na temelju kliničkih pokazatelja biti dovoljno ili je potrebna i procjena disfunkcije desne klijetke ili ozljede miokarda (slikovnim testom ili laboratorijskim biološkim pokazateljima) kako bi se osigurala maksimalna

sigurnost bolesnika. Sustavni pregled i metaanaliza kohortnih studija sugerirali su da se prognostička osjetljivost dodatno povećava kada se klinički kriteriji (npr. PESI ili sPESI) kombiniraju sa slikovnim nalazima ili vrijednostima laboratorijskih bioloških pokazatelja. Multicentrično prospektivno ispitivanje liječenja testiralo je ovu hipotezu, istražujući učinkovitost i sigurnost ranog otpusta i ambulantnog liječenja rivaroksabonom, u bolesnika odabranih prema kliničkim kriterijima i odsutnosti disfunkcije desne klijetke.

Ukupno je uključeno oko 20 % pregledanih neselektiranih bolesnika s plućnom embolijom. U unaprijed definiranoj privremenoj analizi 525 bolesnika (50 % planirane populacije) tromjesečna stopa simptomatske ili fatalne rekurentne venske tromboembolije bila je 0,6 % (99,6 % CI 2,1 %), što dopušta rano odbacivanje nulte hipoteze i prekid istraživanja. Do velikog krvarenja došlo je u šest (1,2 %) bolesnika u sigurnoj populaciji. Nije bilo smrtnih slučajeva povezanih s plućnom embolijom<sup>69</sup>.

Zaključno, kako bi se povećala sigurnost za bolesnike prilikom odlučivanja o ranom otpustu (unutar prvih 24 – 48 sati) iz bolnice, mudro je isključiti disfunkciju i postojanje tromba unutar desnog srca<sup>70</sup>.

### ZAKLJUČAK

Rano prepoznavanje i pravovremeno zbrinjavanje bolesnika s plućnom embolijom u hitnoj medicinskoj službi od ključne je važnosti za poboljšanje ishoda bolesnika. Smjernice nam olakšavaju svakodnevni rad u kliničkoj praksi, ali i stvaraju medicinsko-pravni okvir za ispravno postupanje u hitnoj medicinskoj službi, gdje se odluke moraju donosti brzo.

U Tablici 6 sažeto su prikazane preporuke o postupanju u procjeni rizika, dijagnostici i liječenju bolesnika s plućnom embolijom (PE). Odluke o bolničkom ili kućnom liječenju trebaju biti prilagođene individualnim karakteristikama bolesnika.

**Izjava o sukobu interesa:** Autori izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

### LITERATURA

- Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J* 2018;39:4208–4218.
- Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res* 2016;118:1340–1347.
- Barco S, Woerschling AL, Spyropoulos AC, Piovella F, Mahan CE. European Union-28: an annualised cost-of-illness model for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2016;115:800–808.
- Jimenez D, Bickdeli B, Barrios D, Morillo R, Nieto R, Guerssimova I et al. Management appropriateness and outcomes of patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2018;51:1800445.
- Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of pulmonary embolism: an update. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:976–990.
- Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation* 2012;125:2092–2099.
- Sorensen HT, Horvath-Puho E, Lash TL, Christiansen CF, Pesavento R, Pedersen L et al. Heart disease may be a risk factor for pulmonary embolism without peripheral deep venous thrombosis. *Circulation* 2011;124:1435–1441.
- Prandoni P, Pesavento R, Sorensen HT, Gennaro N, Dalla Valle F, Minotto I et al. Prevalence of heart diseases in patients with pulmonary embolism with and without peripheral venous thrombosis: findings from a cross-sectional survey. *Eur J Intern Med* 2009;20:470–473.
- Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, Pruszczyk P et al. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation* 2011;124:2716–2724.
- Harjola VP, Mebazaa A, Celutkienė J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;18:226–241.
- Mebazaa A, Tolppanen H, Mueller C, Lassus J, DiSomma S, Baksys G et al. Acute heart failure and cardiogenic shock: a multidisciplinary practical guidance. *Intensive Care Med* 2016;42:147–163.
- Righini M, Robert-Ebadi H, Le Gal G. Diagnosis of acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2017;15:1251–1261.
- Barco S, Ende-Verhaar YM, Becattini C, Jimenez D, Lankeit M, Huisman MV et al. Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2018;39:4186–4195.
- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000;83:416–420.
- Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G et al. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2008;168:2131–2136.
- Penaloza A, Soulie C, Moumneh T, Delmeze Q, Ghuysen A, El Kouri D et al. Pulmonary embolism rule-out criteria (PERC) rule in European patients with low implicit clinical probability (PERCEPIC): a multicentre, prospective, observational study. *Lancet Haematol* 2017;4:615–621.
- Freund Y, Cachanado M, Aubry A, Orsini C, Raynal PA, Feral-Pierssens AL et al. Effect of the pulmonary embolism rule-out criteria on subsequent thromboembolic events among low-risk emergency department patients: the PROPER randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:559–566.
- Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuysen A et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA* 2014;311:1117–1124.



19. van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, Beenen LFM, van Bommel T, van Es J et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet* 2017;390:289–297.
20. Kingma AEC, van Stel HF, Oudega R, Moons KGM, Geersing GJ. Multi-faceted implementation strategy to increase use of a clinical guideline for the diagnosis of deep venous thrombosis in primary care. *Fam Pract* 2017;34:446–451.
21. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, Dzikowska-Diduch O, Zdonczyk O, Kozłowska M et al. Echocardiographic pattern of acute pulmonary embolism: analysis of 511 consecutive patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:907–913.
22. Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, Kostrubiec M, Czurzyński M, Kurnicka K et al. Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:553–560.
23. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2008;371:1343–13452.
24. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perriers A et al. 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.
25. Da Costa Rodrigues J, Alzuphar S, Combescure C, Le Gal G, Perrier A. Diagnostic characteristics of lower limb venous compression ultrasonography in suspected pulmonary embolism: a meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2016;14:1765–1772.
26. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;354:2317–2327.
27. Waxman AD, Bajc M, Brown M, Fahey FH, Freeman LM, Haramati LB et al. Appropriate use criteria for ventilation-perfusion imaging in pulmonary embolism: summary and excerpts. *J Nucl Med* 2017;58:13–15.
28. Simanek M, Koranda P. The benefit of personalized hybrid SPECT/CT pulmonary imaging. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2016;6:215–222.
29. Kaeberich A, Seeber V, Jimenez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G et al. Age-adjusted high-sensitivity troponin T cut-off value for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2015;45:1323–1331.
30. Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, Dellas C, Kuhnert K, Hasenfuss G et al. Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2014;43:1669–1677.
31. Vanni S, Nazerian P, Bova C, Bondi E, Morello F, Pepe G et al. Comparison of clinical scores for identification of patients with pulmonary embolism at intermediate-high risk of adverse clinical outcome: the prognostic role of plasma lactate. *Intern Emerg Med* 2017;12:657–665.
32. Zhou XY, Chen HL, Ni SS. Hyponatremia and short-term prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017;227:251–256.
33. Hellenkamp K, Pruszczyk P, Jimenez D, Wyzgal A, Barrios D, Czurzyński M et al. Prognostic impact of copeptin in pulmonary embolism: a multicentre validation study. *Eur Respir J* 2018;51:1702037.
34. Donze J, Le Gal G, Fine MJ, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008;100:943–948.
35. Elias A, Mallett S, Daoud-Elias M, Poggi JN, Clarke M. Prognostic models in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016;6:010324.
36. Kohn CG, Mearns ES, Parker MW, Hernandez AV, Coleman CI. Prognostic accuracy of clinical prediction rules for early post-pulmonary embolism all-cause mortality: a bivariate meta-analysis. *Chest* 2015;147:1043–1062.
37. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378:41–48.
38. Righini M, Roy PM, Meyer G, Verschuren F, Aujesky D, Le Gal G. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2011;9:2115–2117.
39. Sam A, Sanchez D, Gomez V, Wagner C, Kopecna D, Zammaro C et al. The shock index and the simplified PESI for identification of low-risk patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2011;37:762–766.
40. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370:1402–1411.
41. Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B, Sanchez O, Konstantinides SV, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2019;40:902–910.
42. Becattini C, Agnelli G, Lankeit M, Masotti L, Pruszczyk P, Casazza F et al. Acute pulmonary embolism: mortality prediction by the 2014 European Society of Cardiology risk stratification model. *Eur Respir J* 2016;48:780–786.
43. Messika J, Goutorbe P, Hajage D, Ricard JD. Severe pulmonary embolism managed with high-flow nasal cannula oxygen therapy. *Eur J Emerg Med* 2017;24:230–232.
44. Green EM, Givertz MM. Management of acute right ventricular failure in the intensive care unit. *Curr Heart Fail Rep* 2012;9:228–235.
45. Summerfield DT, Desai H, Levitov A, Grooms DA, Marik PE. Inhaled nitric oxide as salvage therapy in massive pulmonary embolism: a case series. *Respir Care* 2012;57:444–448.
46. Bhat T, Neuman A, Tantary M, Bhat H, Glass D, Mannino W et al. Inhaled nitric oxide in acute pulmonary embolism: a systematic review. *Rev Cardiovasc Med* 2015;16:1–8.
47. Corsi F, Lebreton G, Brechot N, Hekimian G, Nieszkowska A, Trouillet JL et al. Life-threatening massive pulmonary embolism rescued by venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care* 2017;21:76.
48. Dolmatova EV, Moazzami K, Cocke TP, Elmann E, Vaidya P, Ng AF et al. Extracorporeal membrane oxygenation in massive pulmonary embolism. *Heart Lung* 2017;46:106–109.

49. Truhlář A, Deakin CD, Soar J, Khalifa GE, Alfonzo A, Bierens JJ et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 4. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation* 2015;95:148–201.
50. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:1330–1393.
51. Cossette B, Pelletier ME, Carrier N, Turgeon M, Leclair C, Charron P et al. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative. *Ann Pharmacother* 2010;44:994–1002.
52. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014;124:1968–1975.
53. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2014;12:320–328.
54. Witt DM, Clark NP, Kaatz S, Schnurr T, Ansell JE. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:187–205.
55. Kheiri B, Abdalla A, Haykal T, Osman M, Ahmed S, Hassan M et al. Meta-analysis of genotype-guided versus standard dosing of vitamin K antagonists. *Am J Cardiol* 2018;121:879–887.
56. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997;80:184–188.
57. Meneveau N, Seronde MF, Blonde MC, Legalery P, Didier-Petit K, Briand F et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006;129:1043–1050.
58. Marti C, John G, Konstantinides S, Combescure C, Sanchez O, Lankeit M et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2015;36:605–614.
59. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M; MOPETT Investigators. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the “MOPETT” Trial). *Am J Cardiol* 2013;111:273–277.
60. Pierre-Justin G, Pierard LA. Management of mobile right heart thrombi: a prospective series. *Int J Cardiol* 2005;99:381–388.
61. Ferrari E, Benhamou M, Berthier F, Baudouy M. Mobile thrombi of the right heart in pulmonary embolism: delayed disappearance after thrombolytic treatment. *Chest* 2005;127:1051–1053.
62. Righini M, Aujesky D, Roy PM, Cornuz J, de Moerloose P, Bounameaux H et al. Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004;164:2483–2487.
63. van Belle A, Buller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaa-sjager K, Kamphuisen PW et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295:172–179.
64. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357:2277–2284.
65. Perrier A, Miron MJ, Desmarais S, de MP, Slosman D, Didier D et al. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism: is it a valid option in patients with normal results of lower-limb venous compression ultrasonography? *Arch Intern Med* 2000;160:512–516.
66. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge AD, Dekkers OM, Dolsma J et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost* 2011;9:1500–1507.
67. den Exter PL, Zondag W, Klok FA, Brouwer RE, Dolsma J, Eijsvogel M et al. Efficacy and safety of outpatient treatment based on the Hestia clinical decision rule with or without NT-proBNP testing in patients with acute pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:998–1006.
68. Roy PM, Moumneh T, Penalzoa A, Sanchez O. Outpatient management of pulmonary embolism. *Thromb Res* 2017;155:92–100.
69. Barco S, Schmidtman I, Ageno W, Bauersachs RM, Becattini C, Bernardi E et al. Early discharge and home treatment of patients with low-risk pulmonary embolism with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban: an international multicentre single-arm clinical trial. *Eur Heart J* 2020;41:509–518.
70. Torbicki A. Assessing the severity of acute pulmonary embolism: back to the future? *Eur Heart J* 2019;40:911–913.