

Plućna embolija

Pulmonary Embolism

GORDANA PAVLIŠA^{1,2}, ENA TOLIĆ¹

¹Klinika za plućne bolesti Jordanovac, Klinički bolnički centar Zagreb, ²Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

SAŽETAK _____ Plućna embolija dijagnoza je karakterizirana nespecifičnim simptomima, a značajnom smrtnosti. Najčešće je uzrokovana migracijom tromba nastalog u venama donjih ekstremiteta. S obzirom na nespecifičnu kliničku sliku (otežano disanje, kašalj, bol u prsima), važno je poznavanje rizičnih čimbenika koji mogu utjecati na nastanak tromboze (najveći rizični faktori su frakture donjih ekstremiteta, recentno postavljanje endoproteze kuka ili koljena, velike traume, ozljede kralježnične moždine te prethodna anamneza venskog tromboembolizma). Klinička prezentacija može biti u rasponu od nagle srčane smrti i izražene hemodinamske nestabilnosti (masivna embolija) sve do asimptomatskih oblika. Danas se plućna embolija dokaže u 5 % onih koji se podvrgnu dijagnostičkom postupku. Za bolju identifikaciju onih kod kojih su potrebne napredne dijagnostičke metode, koriste se Wellsov i Geneva bodovni sustav, PERC sustav te D-dimeri. Bolesnici s dokazanom plućnom embolijom mogu se svrstati u jednu od četiri skupine – niski rizik, intermedijarni niski rizik, intermedijarni visoki rizik i visoki rizik. Temelj liječenja akutne faze plućne embolije i sprječavanja recidiva je antikoagulantna terapija. Zahvaljujući postojanju direktnih oralnih antikoagulanasa (DOAK), danas dio bolesnika s niskim rizikom može započeti liječenje u izvanbolničkim uvjetima. Svi bolesnici s preboljelim tromboembolijskim događajem trebali bi uzimati antikoagulantnu terapiju barem tijekom 3 mjeseca, a odluka o produljenom liječenju donosi se individualno ovisno o riziku za recidiv tromboembolije i riziku od krvarenja.

KLJUČNE RIJEČI: akutna plućna embolija, rizični čimbenici, dispneja, antikoagulantna terapija, DOAK

SUMMARY _____ Pulmonary embolism is a diagnosis characterized by non-specific symptoms along with significant mortality. It is typically caused by the migration of a thrombus formed in the veins of the lower extremities. Given the non-specific clinical picture (difficulty breathing, cough, chest pain), it is essential to recognize the risk factors that may contribute to the formation of thrombosis (the most important ones being fractures of the lower extremities, recent placement of a hip or knee endoprosthesis, major trauma, spinal cord injuries and previous history of venous thromboembolism). The clinical presentation varies from sudden cardiac death and severe hemodynamic instability (massive embolism) to asymptomatic cases. Today, pulmonary embolism is confirmed in 5% of patients who undergo a diagnostic procedure (CT pulmonary angiography or perfusion scintigraphy). To better identify those who require advanced procedures, the Wells and Geneva scoring system, PERC system, and D-dimers are used. Patients with a confirmed pulmonary embolism are categorized into four groups: low risk, intermediate low risk, intermediate high risk, and high risk. Anticoagulant therapy is the cornerstone of treating acute pulmonary embolism and preventing recurrence. Direct oral anticoagulants (DOAC) allow a portion of low-risk patients to start treatment in outpatient settings. All patients should remain on anticoagulant therapy for at least 3 months, and the decision for prolonged treatment is made individually depending for the risk of thromboembolism recurrence and the risk of bleeding.

KEY WORDS: acute pulmonary embolism, risk factors, dyspnea, anticoagulant therapy, DOAC



Plućna embolija pojava je začepjenja plućne arterije i njezinih ogranaka, najčešće uzrokovana trombom. Riječ je o dijagnozi izazovnoj zbog nespecifičnih simptoma i otežanog prepoznavanja s jedne strane te značajne smrtnosti s druge. Zajedno s dubokom venskom trombozom zauzima 3. mjesto na listi uzroka smrti od kardiovaskularnih bolesti (1). Danas je unatoč zabilježenom porastu incidencije tijekom godina smrtnost od plućne embolije niža nego prije 10-ak godina što se objašnjava napretkom dijagnostičkih i terapijskih postupaka (2). Zbog veće mogućnosti korištenja kompleksnijih radioloških pretraga češće dolazimo do dijagnoze, pogotovo subsegmentalnih oblika koji su manje ugrožavajući za bolesnike, a u određenoj su se mjeri poboljšali i načini liječenja.

Godišnja je incidencija u općoj populaciji, ovisno o studiji, 0,39 – 1,15 na 1000 osoba, a određeni čimbenici mogu je zna-

čajno povećati, što je važno imati na umu s obzirom na nespecifičnost kliničke slike (2). Značajno se povećava s dobi – u starijih od 80 godina više od 10 puta je veća u odnosu na opću populaciju (3).

Plućna embolija jedan je od uzroka nagle smrti, a među bolesnicima hospitaliziranima zbog visoko rizične plućne embolije skoro 50 % smrtnih ishoda dogodi se u prvom danu hospitalizacije (4). I više od 30 dana nakon incidenta bolesnici s plućnom embolijom imaju veći rizik od smrti u odnosu na opću populaciju (5).

Uzroci i čimbenici rizika

Trombi koji emboliziraju plućne arterije najčešće dolaze iz dubokih vena donjih ekstremiteta, posebice onih proksimalnih (ilijačnih, femoralnih, poplitealnih vena). Osim tromba, embolizirati mogu i plodna voda, masne čestice,

strana tijela, zračni mjehurići, tumorske stanice.

Simptomi bolesti su nespecifični, kao i jednostavnije dijagnostičke metode (D-dimeri), a specifična dijagnostika koristi zračenje, zahtijeva educirane stručnjake, određeno vrijeme i organizaciju. S obzirom na navedeno, korisno je poznavanje čimbenika rizika koji će nam pomoći u razlučivanju niske i visoke vjerojatnosti da je plućna embolija dijagnoza koju tražimo.

Nisu svi čimbenici rizika jednako značajni za nastanak venskog tromboembolizma zbog različite jačine utjecaja na njegovu pojavu i različitog vremena trajanja povećanog rizika. Prisutnost trajnih rizičnih faktora poput genetike i nasljednih trombofilija zahtijevat će drugačiji terapijski pristup od reverzibilnih. Među onima s najsnažnijim utjecajem su sljedeći čimbenici: frakture donjih ekstremiteta, recentno postavljanje endoproteze kuka ili koljena, velike traume, ozljede kralježnične moždine te prethodna anamneza venskog tromboembolizma. Pod povećanim su rizikom trudnice i roditelje, osobe starije životne dobi, korisnici oralne kontracepcije koja sadrži estrogen te bolesnici s postavljenim intravenskim kateterima (primjerice, bolesnici na kroničnoj hemodijalizi). Maligne bolesti (posebno sijela pluća, gušterače, želudca, hematopoetskog sustava) povezane su s 20 % slučajeva (6). Oprez je potreban kod pretilih, pušača, tijekom infektivnih zbivanja, duljih razdoblja mirovanja (nakon manjih traumi ili zahvata, kod putnika u zračnom prometu) i kod bolesnika s kroničnim srčanim ili respiratornim zatajivanjem, posebno ako postoje i dodatni čimbenici rizika. Najčešće trombofilije povezane s tromboembolijskim incidentima su manjak proteina C ili S, antitrombina, mutacije faktora V Leiden i protrombina (7).

Iako infekcije općenito povećavaju rizik, tijekom pojedinih je taj utjecaj izraženiji (pneumonije, infekcije urinarnog trakta). U brojnim studijama provedenim tijekom COVID-19 epidemije pokazalo se da infekcija virusom SARS-CoV-2 ima protrombogena svojstva, posebice u pacijenata s težim oblicima bolesti (8). U analizi francuske baze podataka iz 2020. primijećeno je da su bolesnici hospitalizirani zbog COVID-19 infekcije imali stopu incidencije plućne embolije od 3,4 %, za razliku od pacijenata s influencom kod kojih je ona iznosila 0,9 % (9).

Patofiziološki mehanizmi

Nastanak tromba u venskoj cirkulaciji posljedica je narušene ravnoteže protrombogenih i antitrombogenih čimbenika, čemu pogoduju mehanizmi poznati pod nazivom Virchowljev trijas – disfunkcija endotela, zastoj u protoku venske krvi i hiperkoagulabilnost. Tromboza najčešće nastaje kao rezultat djelovanja sva tri puta, iako jedan može prevladavati. Odvajanjem dijela ili cijelog tromba i putovanjem venskom cirkulacijom tromb dolazi u plućnu cirkulaciju (iznimno može dospjeti u sistemski krvotok ako postoji

septalni defekt prolaskom kroz srčane otvore). U kojem će se intenzitetu javiti patofiziološke promjene i posljedično simptomi i ishodi bolesti ovisit će o broju i veličini embolusa. Prema tome, razlikujemo masivnu plućnu emboliju (više od 50 % površine plućne cirkulacije okludirano je tromboembolijskom masom ili ona zahvaća barem dvije lobarne arterije uzrokujući hemodinamsku nestabilnost), submasivnu (prisutno je naprezanje desne klijetke, ali je očuvana hemodinamska ravnoteža) te plućne embolije niskog rizika (bez znakova naprezanja desne klijetke i hipotenzije). Smrtnost akutne masivne plućne embolije neovisno o liječenju je više od 20 % (10).

Veliki trombi u plućnoj cirkulaciji zapreka su protoku krvi, a hipoksemija u tom dijelu pluća uzrokuje vazokonstrikciju. Krv je preusmjerena u područja s očuvanim protokom, u kojima se stvara kongestija. Nastaje nesrazmjer ventilacije i perfuzije pluća te dolazi do neprimjerene izmjene plinova. Kao posljedica opstrukcije i vazokonstrikcije raste plućni vaskularni otpor i tlak u plućnoj arteriji. Desna se klijetka pod povećanim pritiskom širi, ali je neko vrijeme u mogućnosti pojačanim kontrakcijama nadoknaditi porast tlaka u plućnoj cirkulaciji. Sve dok on ne poraste iznad 40 mmHg, ovaj kompenzacijski mehanizam održava primjereni sistemski tlak i protok (2). Smanjenju funkcije desne klijetke doprinosi hipoksemija u sistemskoj cirkulaciji koja ne može zadovoljiti potrebe mišića uslijed povećanoga srčanog rada, a postoje dokazi da tome pogoduje i upalni odgovor unutar miokarda (11). Dilatirana desna klijetka otežava dijastoličko punjenje lijeve klijetke utiskivanjem interventrikularnog septuma ulijevo, dodatno ugrožavajući sistemsku cirkulaciju. U trenutku kad kompenzacijski mehanizmi više ne mogu savladati nametnute poteškoće, nastupa hipotenzija s hipoperfuzijom perifernih tkiva. Smrt nastupa uslijed zatajenja srca. Manje dramatični mehanizmi javljaju se kod manjih embolusa koji dopijevaju dublje u plućnu cirkulaciju, blokirajući protok kroz male krvne žile. U manje od 10 % slučajeva nastaje plućni infarkt zbog nedostatne perfuzije plućnog tkiva jer se ono većinski opskrbljuje putem bronhalnih arterija iz sistemske cirkulacije (12). Kao posljedica plućnog infarkta povremeno nastaju alveolarna hemoragija, pleuritis i superinfekcije zahvaćenog područja. Što je embolus manji, veća je vjerojatnost da će tijekom vremena i bez liječenja doći do njegove resorpcije. Osim veličine embolusa, na komplikacije plućne embolije utjecat će ranija kardiopulmonalna rezerva – kod podležućih bolesti srca i pluća lakše će i brže doći do razvoja hemodinamske i respiratorne nestabilnosti (10).

Tijekom COVID-19 epidemije zamijećena je povećana učestalost nastanka plućne embolije povezane s dubokom venskom trombozom, ali u određenim slučajevima trombi su nastajali u plućnoj cirkulaciji bez evidentnog DVT-a. Daljnjim istraživanjima predloženo je više patofizioloških me-

TABLICA 1. Wellsov bodovni sustav za procjenu plućne embolije

WELLSOV BODOVNI SUSTAV	
klinički znakovi i simptomi DVT-a	+3
alternativna dijagnoza je manje vjerojatna	+3
puls > 100/min	+1,5
imobilizacija ili operacija unazad 4 tjedna	+1,5
anamneza DVT ili PE	+1,5
hemoptiza	+1
aktivna maligna bolest	+1
niski rizik	< 2
intermedijarni rizik	2 – 6
visoki rizik	> 6

DVT – duboka venska tromboza, PE – plućna embolija
Prilagođeno prema ref. 20.

hanizama kojima je posredovan nastanak tromba u plućnoj cirkulaciji. Tijekom infekcije SARS-CoV-2 virusom dolazi do aktivacije koagulacijskih putova, oštećenja endotela malih krvnih žila te upalnog odgovora posredovanog citokinima koji uzrokuje imunotrombozu (nastaju trombi sastavljeni od neutrofila, limfocita, eritrocita, fibrina, trombocita) (10, 13).

Kliničke manifestacije

Klinički se akutna plućna embolija može manifestirati kao nagla smrt (oko 10 % slučajeva), a može biti i potpuno asimptomatska (14, 15). U studiji više centara iz 2000. scintigrafijom je dokazana asimptomatska plućna embolija u 40 – 50 % bolesnika s dokazanom dubokom venskom trombozom (16). Bolesnici koji razviju simptome najčešće prijavljuju otežano disanje u naporu ili mirovanju (70 – 80 % slučajeva), zatim bol u prsištu (oko 50 %), kašalj (oko 20 %), a oko 19 % prezentira se sinkopom (2, 17). Bol u prsištu najčešće je oštrog karaktera, uz pojačanje pri kretanju ili disanju. Nastaje iritacijom pleure uslijed razvoja plućnog infarkta. Hemoptize u sklopu infarkta su rjeđe, ali važne za razlikovanje od drugih mogućih diferencijalnih dijagnoza. Visoki febriliteti nisu uobičajeni kod ove dijagnoze i uglavnom upućuju na drugo stanje. U kliničkom statusu kod većine pacijenata zamjetna je tahipneja, a četvrtina se prezentira tahikardijom (18). Samo u oko trećine bolesnika prisutni su znakovi duboke venske tromboze (unilateralni edem, bol, crvenilo ekstremiteta) (19). Auskultacijski nalaz nad plućima uglavnom je uredan iako može biti izmijenjen u sklopu drugih, koegzistirajućih stanja. U slučaju značajnog utjecaja embo-

TABLICA 2. Geneva bodovni sustav

REVIDIRANI GENEVA BODOVNI SUSTAV	
dob > 65 godina	+1
anamneza DVT ili PE	+3
operacija ili prijelom unazad 4 tjedna	+2
aktivna maligna bolest	+2
unilateralna bol donjeg ekstremiteta	+3
hemoptiza	+2
puls 75 – 94/min	+3
puls ≥ 95/min	+5
bol na palpaciju vene donjeg ekstremiteta i unilateralni edem	+4
niski rizik	0 – 3
intermedijarni rizik	4 – 10
visoki rizik	≥ 11

DVT – duboka venska tromboza, PE – plućna embolija
Prilagođeno prema ref. 20.

lije na hemodinamsku ravnotežu i akutnog popuštanja desne klijetke, pregledom bolesnika mogu se utvrditi i drugi znakovi – hipotenzija, nabrekle vratne vene, hepatojugularni refluks, šum trikuspidne regurgitacije, srčani galopni ritam ili naglašeni 2. srčani ton. U plinskoj analizi arterijske krvi tipična je kombinacija hipoksemije i hipokapnije, ali 10 – 40 % bolesnika s plućnom embolijom može imati i uredne saturacije krvi kisikom (2). Nalaz elektrokardiograma izmijenjen je u 70 – 80 % slučajeva (19), ali nema značajnu dijagnostičku vrijednost. Na plućnu emboliju najviše upućuju sinus tahikardija, blok desne grane, negativni T val u pre-kordijalnim odvodima (V1 do V4), obrazac SIQ3T3, a može se javiti i P-pulmonale u odvodima II i III te fibrilacija atriya. U laboratorijskim nalazima u sklopu plućne embolije mogu biti povišeni laktati, troponin, NT-proBNP, upalni parametri, D-dimeri.

Dijagnoza

Danas su dijagnostičke metode kliničarima dostupnije nego ikada prije. Prema američkim podacima, u osamdesetim godinama prošlog stoljeća u 50 % onih koji su prošli dijagnostički postupak dokazana je plućna embolija. Danas se ona potvrdi u samo oko 5 % slučajeva (2).

Razvijeni su mnogi sustavi procjene kliničkog rizika od plućne embolije koji pomažu prosudbi liječnika u stratifikaciji pacijenata za daljnju obradu. Najšire korišteni su Wellsov i Geneva bodovni sustav, kojima se pacijenti svrstavaju u skupinu niskog, srednjeg ili visokog rizika (tablice 1. i 2.). Odluka o naprednim radiološkim pretragama ne može se te-

TABLICA 3. PERC (*Pulmonary Embolism Rule-Out Criteria*) sustav

PERC SCORE – AKO JE SVE NEGATIVNO < 2 % ŠANSE PE
dob ≥ 50 godina
puls ≥ 100/min
saturacija kisikom na sobnom zraku ≤ 95 %
unilateralni edem noge
hemoptiza
operacija ili trauma unazad 4 tjedna
anamneza venskog tromboembolizma
hormonalna terapija

PE – plućna embolija
Prilagođeno prema ref. 23.

meljiti samo na ovim sustavima procjene jer je prema istraživanjima u skupini niskog rizika potvrđeno oko 10 % slučajeva plućne embolije (20, 21). U daljnjoj procjeni pojedinaca koristan je PERC sustav (*Pulmonary Embolism Rule-Out Criteria*) – niz od 8 kriterija koji, ako su odsutni, u osoba s niskim rizikom plućne embolije s velikom vjerojatnošću isključuju potrebu daljnje obrade (tablica 3.). Budući da je značajan broj bolesnika u skupini niske vjerojatnosti plućne embolije, takvim se algoritmom može smanjiti učestalost nepotrebne dijagnostike za 20 % (22, 23).

U skupini niskog i srednjeg rizika daljnju odluku o naprednim dijagnostičkim postupcima mogu usmjeravati D-dimeri. Mjerenje razine D-dimera (razgradnih produkata fibrina) laboratorijska je pretraga s visokom osjetljivošću (96 %), no niskom specifičnošću (50 %) (24). U mnogim je stanjima poput trudnoće, infekcija, malignih bolesti razina povišena, što je čini nepouzdanom u potvrđi plućne embolije. S obzirom na visoku negativnu prediktivnu vrijednost, normalne vrijednosti D-dimera u većini su slučajeva dovoljne za isključivanje plućne embolije u skupinama s niskom do srednjom vjerojatnošću plućne embolije (Wellsov ili Geneva sustav kliničke procjene).

CT plućna angiografija indicirana je u pojedinaca s visokom kliničkom sumnjom na plućnu emboliju, neovisno o razini D-dimera. Najčešće je korištena radiološka pretraga u postavljanju ove dijagnoze s obzirom na visoku osjetljivost i specifičnost te relativnu dostupnost. Ona omogućuje adekvatnu vizualizaciju arterija do subsegmentalne razine. Razvojem tehnologije radiološke metode su napredovale i danas pacijentima isporučuju značajno manju dozu zračenja (kod korištenja ove metode 3 – 10 mSv, a razine veće od 100 mSv povezuju se s povećanim rizikom nastanka tumora) (2). Druga je opcija ventilacijsko-perfuzijska scintigrafija koja je metoda izbora kod bolesnika s reduciranom bubrež-

nom funkcijom, alergijom na jodni kontrast, sumnjom na periferne embolizme te trudnica. Nijedna od tih metoda ne predstavlja rizik za fetus, no scintigrafija je kod mladih žena prihvatljivija s obzirom na manju dozu zračenja prsnog koša. S obzirom na to da obje metode mogu dati i lažno negativne i lažno pozitivne rezultate (iako vrlo rijetko!), uvijek je važna klinička korelacija s radiološkim nalazom.

Pri pojavi plućne embolije bez jasnoga provocirajućeg čimbenika može biti potrebna daljnja obrada s ciljem otkrivanja nasljedne trombofilije ili neprepoznate maligne bolesti. Testiranje na trombofiliju može pomoći u dugoročnom prilagođavanju režima i doze antikoagulansa. Također, u slučaju dokaza antifosfolipidnog sindroma, prednost se daje varfarinu u terapiji sprječavanja recidiva tromboembolijskog događaja jer trenutno nema dovoljno podataka koji bi podržavali upotrebu DOAK-a u ovoj indikaciji. Testiranje na trombofiliju potrebno je razmotriti kod mladih bolesnika (dobi < 50 godina), onih s pozitivnom obiteljskom anamnezom te kod recidivirajućih tromboembolijskih incidenata, ali treba imati na umu da rezultati mogu biti lažno pozitivni kod bolesnika na antikoagulantnoj terapiji (3).

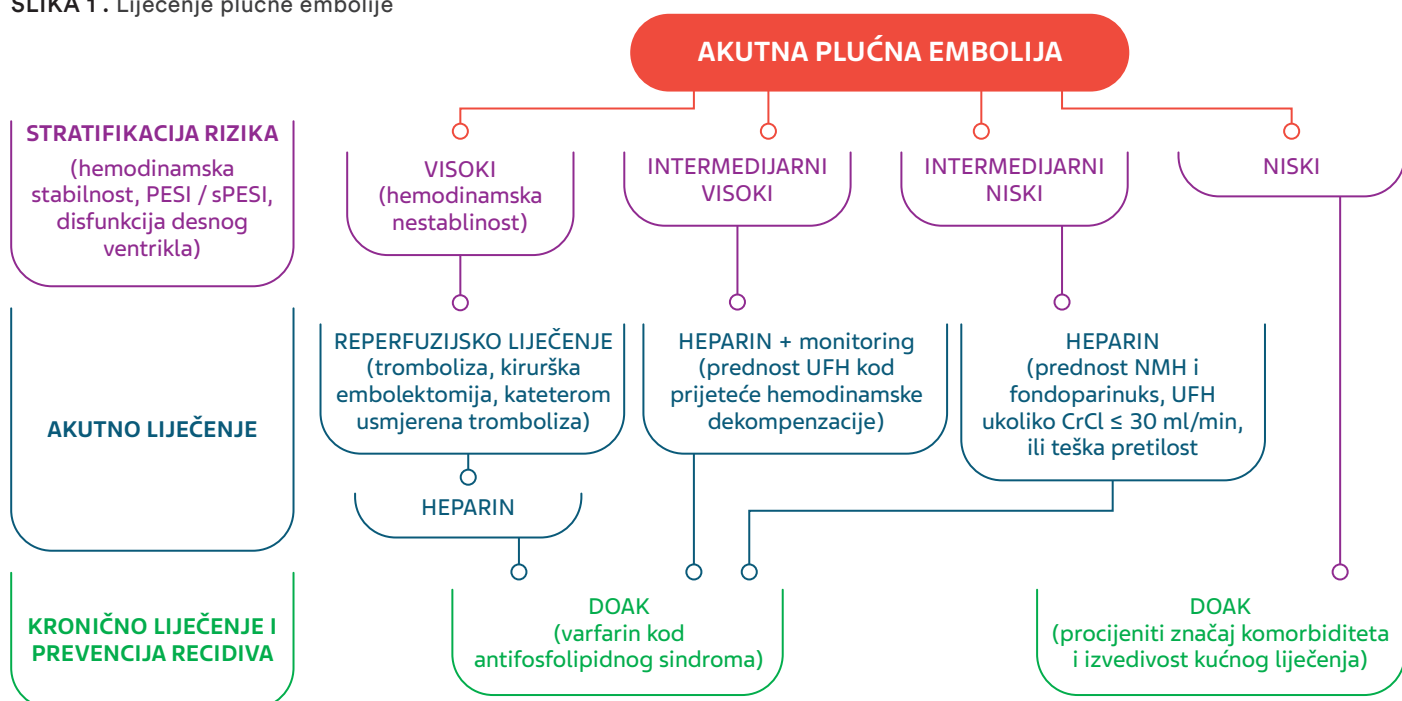
Stratifikacija rizika

Bolesnici s dokazanom plućnom embolijom mogu se svrstati u jednu od četiri skupine – niski rizik, intermedijarni niski rizik, intermedijarni visoki rizik i visoki rizik. Visokorizični pacijenti su oni s hemodinamskom nestabilnošću (hipotenzijom uzrokovanom plućnom embolijom sa sistoličkim tlakom nižim od 90 mmHg ili padom tlaka za 40 mmHg u 15 minuta). Oni su kandidati za hitne terapijske intervencije. Za kliničku procjenu, uključujući postojeće komorbiditete, kod hemodinamski stabilnih bolesnika koristi se nekoliko bodovnih sustava – PESI (*Pulmonary Embolism Severity Index*), sPESI (pojednostavljena verzija) i Hestia kriteriji. Oni pomažu u identificiranju kandidata za izvanbolničko liječenje plućne embolije. Pritom je potrebno isključiti naprezanje desne klijetke radiološkim metodama (ehokardiografijom ili CT plućnom angiografijom) te laboratorijskim parametrima (vrijednost troponina, NT-proBNP-a) jer je riječ o pokazateljima povećanog rizika od smrtnog ishoda. Također, kod bolesnika kod kojih postoje značajni komorbiditeti ili ne mogu izvan bolničkih uvjeta dobiti primjerenu skrb, preporuka je hospitalizacija radi nadzora i liječenja (25).

Liječenje

Temelj liječenja akutne faze plućne embolije i sprječavanja recidiva je antikoagulantna terapija. Važno je započeti terapiju što ranije, u trenutku postavljanja dijagnoze ili ranije u slučaju visoke kliničke sumnje i rizika. Najčešće se u prvim danima koriste nefrakcionirani heparin (za visokorizične pacijente u jedinicama intenzivnog liječenja), niskomolekularni heparin i fondaparinuks. Određeni novi oralni antiko-

SLIKA 1 . Liječenje plućne embolije



Legenda: DOAK – direktni oralni antikoagulansi, CrCl – klirens kreatinina, UHF – nefrakcionirani heparin, NMH – niskomolekularni heparin

agulanasi – rivaroksaban i apiksaban, također mogu biti uvedeni odmah, dok se prije uvođenja edoksabana i dabigatrana preporučuje 5 – 10 dana prethodne parenteralne terapije. Prednost nefrakcioniranoga heparina je u mogućnosti brzog ukidanja u slučaju pojave krvarenja, a nedostatak potreba učestaloga nadzora i titriranja doze. Kod niskomolekularnoga heparina jednostavnija je primjena s obzirom na to da titracija putem razine antiXa nije potrebna kod svih bolesnika (poželjna je, primjerice, u bolesnika s kroničnom bubrežnom insuficijencijom, s malom tjelesnom masom ili pretilih). Nedostatak niskomolekularnoga heparina je moguća pojava imunološke reakcije s posljedičnom trombocitopenijom (*heparin-induced thrombocytopenia* – HIT). Kod trudnica je niskomolekularni heparin terapija izbora, s obzirom na to da se varfarin ne preporučuje tijekom prva dva tromjesečja zbog dokazanoga teratogenog djelovanja, a novi oralni antikoagulansi prolaze posteljicu i u majčino mlijeko (2).

Svi bolesnici s preboljelim tromboembolijskim događajem trebali bi uzimati antikoagulantnu terapiju barem tijekom 3 mjeseca. Daljnja terapija ovisit će o riziku ponavljanja događaja te o postojećem riziku od krvarenja. Kada postoji jasan uzročni faktor sa snažnim utjecajem na nastanak plućne embolije, preporučuje se 3 – 6 mjeseci antikoagulantne terapije jer je u takvim slučajevima rizik ponavljanja incidenta u sljedećih godinu dana manji od 5 % (3). Kandidati za dugotrajnu antikoagulantnu terapiju su osobe s aktivnom malignom bolesti, s ponavljajućim tromboembolijskim incidentima te antifosfolipidnim sindromom (2). Antikoagulantna terapija smanjit će vjerojatnost ponavljanja trombo-

embolijskog incidenta za 80 – 85 % (3). Ipak, treba imati na umu da je vjerojatnost smrtnog ishoda od velikog krvarenja uzrokovanog antikoagulantnom terapijom tri puta veća od vjerojatnosti smrtnog ishoda kod recidivirajućeg tromboembolizma (6)! Zato je za sve ostale bolesnike (one s malim faktorima rizika te one koji nemaju poznate čimbenike rizika) potrebna individualna procjena koristi i štete produljene antikoagulantne terapije.

Danas se u većini slučajeva prednost daje direktnim oralnim antikoagulantima (DOAK) – po učinkovitosti nisu inferiorni u odnosu na varfarin, a mogućnost značajnih krvarenja je manja. S obzirom da je rivaroksaban odnedavno na osnovnoj listi lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, to će zasigurno omogućiti njegovu veću dostupnost širokoj populaciji bolesnika. Varfarin je ostao lijek izbora kod bolesnika s antifosfolipidnim sindromom te kod teške kronične bubrežne insuficijencije. U slučaju pojave tromboembolijskog incidenta tijekom terapije NOAK-om ili varfarinom, u daljnjem liječenju razmatra se primjerena parenteralna antikoagulantna terapija (uglavnom niskomolekularni heparin). Dugo je lijek izbora za bolesnike s malignim bolestima bio niskomolekularni heparin, no danas su dostupni oralni antikoagulansi koji su jednako učinkoviti u zaštiti od recidiva (rivaroksaban, edoksaban). Ipak, kod malignih bolesti s višim rizikom nastanka krvarenja, kao što su gastrointestinalni tumori, primjena niskomolekularnoga heparina unutar 6 mjeseci od nastanka plućne embolije ima prednost s boljim omjerom koristi i rizika (3). Kod produljene antikoagulantne terapije može se razmotriti smanjenje

doze apiksabana i rivaroksabana nakon 6 – 12 mjeseci (2, 3). U slučaju visokog rizika ponavljanja tromboembolijskog događaja, a postojanja kontraindikacije za dugotrajnu antikoagulantnu terapiju, može se razmotriti postavljanje venskog filtera u donju šuplju venu.

Kod akutno životno ugroženih bolesnika s plućnom embolijom sistemska tromboliza vrlo je učinkovita u razlaganju tromba i smanjivanju opterećenja desne klijetke, dovodeći do hemodinamskog poboljšanja, no uz visok rizik za život opasnih krvarenja (skoro 10 % pacijenata doživi ozbiljno krvarenje, a 1,7 % hemoragijski moždani udar!) (26). Stoga je njezina primjena rijetka, samo u odabranih pacijenata s visokim rizikom smrtnog ishoda od plućne embolije te niskim inicijalnim rizikom od krvarenja. Za pacijente kod kojih je ova terapijska opcija kontraindicirana, danas postoje i interventne metode, kojima se mehaničkim putem pokušava odstraniti opstruirajući tromb. Kateterom vođena trombektomija metoda je koja omogućava i lokalnu primjenu trombolitika pospješujući razlaganje tromba uz manji rizik krvarenja (potrebno je manje od trećine doze trombolitika nego kod sistemske) (3). Kirurška pulmonalna embolektomija metoda je nekih svjetskih centara kojom se kirurški odstranjuje embolus, no zasad nije dostupna u Hrvatskoj (slika 1.).

Posljedice plućne embolije i profilaksa

Praćenje bolesnika s preboljelim tromboembolijskim inci-

dentom ovisi o opsežnosti i uzroku embolije, kliničkom stanju i postojećim komorbiditetima. Simptomi poput dispneje i smanjene fizičke kondicije mogu biti prisutni i do nekoliko godina nakon preboljele plućne embolije, a u većine tih bolesnika nisu povezani s perzistiranjem tromba niti razvojem plućne hipertenzije (2). Bolesnici sa simptomima i rizičnim faktorima najčešće su u praćenju do 2 godine nakon incidenta, uz ehokardiografiju svakih 6 mjeseci radi procjene pojave plućne hipertenzije uslijed kroničnog tromboembolizma (CTEPH). Nakon 6 mjeseci liječenja plućne embolije u otprilike 3 % bolesnika postojat će znakovi CTEPH-a (3). Češće se javlja u onih s opsežnim embolusima, kod kasnog početka antikoagulantne terapije, kod ponavljajućih tromboembolijskih incidenata te kod onih bolesnika kod kojih je postojala plućna hipertenzija i prije plućne embolije. Kod takvih je bolesnika indicirana doživotna antikoagulantna terapija varfarinom.

Profilaktička primjena antikoagulantne terapije (niskomolekularni heparin, fondaparinuks, rivaroksaban ili apiksaban u nižim dozama) rezervirana je za slučajeve visokog rizika pojave venske tromboembolije – kod bolesnika nakon velikih kirurških zahvata (primjerice, postavljanja endoproteze kuka ili koljena) te pri produljenom boravku u krevetu, pogotovo ako postoje i drugi čimbenici rizika.

LITERATURA

1. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ i sur; ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014 Nov;34(11):2363-71. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304488.
2. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP i sur; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020 Jan 21;41(4):543-603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.
3. Duffett L, Castellucci LA, Forgie MA. Pulmonary embolism: update on management and controversies. *BMJ.* 2020 Aug 5;370:m2177. doi: 10.1136/bmj.m2177.
4. Obradovic S, Dzudovic B, Pruszczyk P, Djuric I, Subotic B, Matijasevic J i sur. The timing of death in acute pulmonary embolism patients regarding the mortality risk stratification at admission to the hospital. *Heliyon.* 2023 Dec 12;10(1):e23536. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e23536.
5. Eckelt J, Hobohm L, Merten MC, Pagel CF, Eggers AS, Lerchbaumer MH i sur. Long-term mortality in patients with pulmonary embolism: results in a single-center registry. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023 Jun 14;7(5):100280. doi: 10.1016/j.rpth.2023.100280.
6. Khan F, Tritschler T, Kahn SR, Rodger MA. Venous thromboembolism. *Lancet.* 2021 Jul 3;398(10294):64-77. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32658-1. Epub 2021 May 10.
7. Dautaj A, Krasi G, Bushati V, Precone V, Gheza M, Fioretti F i sur. Hereditary thrombophilia. *Acta Biomed.* 2019 Sep 30;90(10-S):44-46. doi: 10.23750/abm.v90i10-S.8758.
8. Suh YJ, Hong H, Ohana M, Bompard F, Revel MP, Valle C i sur. H. Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology.* 2021

- Feb;298(2):E70-E80. doi: 10.1148/radiol.2020203557. Epub 2020 Dec 15.
9. Couturaud F, Tromeur C, Le Mao R. Pulmonary embolism in COVID-19 infection: a high case-fatality related to pulmonary embolism characteristics. *Eur Respir J*. 2023 Jan 27;61(1):2202447. doi: 10.1183/13993003.02447-2022.
 10. Bělohávek J, Dytrych V, Linhart A. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Exp Clin Cardiol*. 2013 Spring;18(2):129-38.
 11. Begieneman MP, van de Goot FR, van der Bilt IA, Vonk Noordegraaf A, Spreeuwenberg MD, Paulus WJ i sur. Pulmonary embolism causes endomyocarditis in the human heart. *Heart*. 2008 Apr;94(4):450-6. doi: 10.1136/hrt.2007.118638.
 12. Gagno G, Padoan L, D'Errico S, Baratella E, Radaelli D, Fluca AL i sur. Pulmonary Embolism Presenting with Pulmonary Infarction: Update and Practical Review of Literature Data. *J Clin Med*. 2022 Aug 21;11(16):4916. doi: 10.3390/jcm11164916.
 13. Niculae CM, Hristea A, Moroti R. Mechanisms of COVID-19 Associated Pulmonary Thrombosis: A Narrative Review. *Biomedicines*. 2023 Mar 16;11(3):929. doi: 10.3390/biomedicines11030929.
 14. Agarwal R, Varma S. Acute pulmonary embolism. *Eastern J Med*. 2009; 14(2): 57-68.
 15. Elsayed YM. Missed acute pulmonary embolism and sudden death: A case report. *F J Acute Dis* 2019; 8 (3) : 123-126; 10.4103/2221-6189.259113.
 16. Meignan M, Rosso J, Gauthier H, Brunengo F, Claudel S, Sagnard L i sur. Systematic lung scans reveal a high frequency of silent pulmonary embolism in patients with proximal deep venous thrombosis. *Arch Intern Med*. 2000 Jan 24;160(2):159-64. doi: 10.1001/archinte.160.2.159.
 17. Bergovec M, Udovičić M, Vražić H. Smjernice europskoga kardiološkog društva za dijagnosticiranje i liječenje plućne embolije. *Liječnički vjesnik* [Internet]. 2011 [pristupljeno 17. 3. 2024.];133(3-4). Dostupno na: <https://hrcaj.srce.hr/171692>
 18. Stein PD, Beemath A, Matta F, Weg JG, Yusen RD, Hales CA i sur. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. *Am J Med*. 2007 Oct;120(10):871-9. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.03.024.
 19. Morrone D, Morrone V. Acute Pulmonary Embolism: Focus on the Clinical Picture. *Korean Circ J*. 2018 May;48(5):365-381. doi:10.4070/kcj.2017.0314. Erratum in: *Korean Circ J*. 2018 Jul;48(7):661-663.
 20. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H i sur. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2010 May;8(5):957-70. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03801.x.
 21. Robert-Ebadi H, Mostaguir K, Hovens MM, Kare M, Verschuren F, Girard P i sur. Assessing clinical probability of pulmonary embolism: prospective validation of the simplified Geneva score. *J Thromb Haemost*. 2017 Sep;15(9):1764-1769. doi: 10.1111/jth.13770.
 22. Corrigan D, Prucnal C, Kabrhel C. Pulmonary embolism: the diagnosis, risk-stratification, treatment and disposition of emergency department patients. *Clin Exp Emerg Med*. 2016 Sep 30;3(3):117-125. doi: 10.15441/ceem.16.146.
 23. Kline JA, Courtney DM, Kabrhel C, Moore CL, Smithline HA, Plewa MC i sur. Prospective multicenter evaluation of the pulmonary embolism rule-out criteria. *J Thromb Haemost*. 2008 May;6(5):772-80. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.02944.x.
 24. Gao H, Liu H, Li Y. Value of D-dimer levels for the diagnosis of pulmonary embolism: An analysis of 32 cases with computed tomography pulmonary angiography. *Exp Ther Med*. 2018 Aug;16(2):1554-1560. doi: 10.3892/etm.2018.6314.
 25. Pruszczyk P, Skowrońska M, Czurzyński M, Kurnicka K, Lankei M, Konstantinides S. Assessment of pulmonary embolism severity and the risk of early death. *Pol Arch Intern Med*. 2021 Dec 22;131(12):16134. doi: 10.20452/pamw.16134.
 26. Marti C, John G, Konstantinides S, Combescure C, Sanchez O, Lankei M i sur. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2015 Mar 7;36(10):605-14. doi: 10.1093/eurheartj/ehu218.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

prof. dr. sc. Gordana Pavliša, dr. med.
 Klinika za plućne bolesti Jordanovac, KBC Zagreb
 Jordanovac 104, 10 000 Zagreb
 e-mail: gordanapavlis11@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

25. ožujka 2024./March 25, 2024

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

2. travnja 2024./April 2, 2024

