

# ESC Džepni vodič

## 2015 ESC Vodič za dijagnostiku i menadžment akutne plućne embolije\*

Radna grupa za dijagnostiku i menadžment akutne plućne embolije Evropskog udruženja kardiologa (ESC)

### Predsjedavajući

#### **Prof. Stavros Konstantinides**

Center for Thrombosis and Hemostasis

University Medical Center Mainz

Langenbeckstrasse 1

55131 Mainz, Germany

Phone: +49 6131 176255

Fax: +49 6131 173456

Email: stavros.konstantinides@unimedizin-mainz.de

and Department of Cardiology

Democritus University of Thrace, Greece

Email: skonst@med.duth.gr

### Ko-predsjedavajući

#### **Prof. Adam Torbicki**

Department of Pulmonary Circulation and

Thromboembolic Diseases

Medical Center of Postgraduate Education

ECZ-Otwork,

Ul. Borowa 14/18

05-400 Otwork, Poland

Phone: +48 22 7103052

Fax: +48 22 710315

Email: adam.torbicki@ecz-otwork.pl

### Autori/članovi radne grupe:

Giancarlo Agnelli (Italija), Nicolas Danchin (Francuska), David Fitzmaurice (UK), Nazzareno Galiè (Italija), J. Simon R. Gibbs (UK), Menno Huisman (Holandija), Marc Humbert (Francuska)<sup>†</sup>, Nils Kucher (Švicarska), Irene Lang (Austrija), Mareike Lankeit (Njemačka), John Lekakis (Grčka), Christoph Maack (Njemačka), Eckhard Mayer (Njemačka), Nicolas Meneveau (Francuska), Arnaud Perrier (Švicarska), Piotr Pruszczyk (Poljska), Lars H. Rasmussen (Danska), Thomas H. Schindler (SAD), Pavel Svitil (Češka Republika), Anton Vonk Noordegraaf (Holandija), Jose Luis Zamorano (Španija), Maurizio Zompatori (Italija) <sup>†</sup>predstavlja Evropsko respiratorno društvo.

### Ostali ESC entiteti koji su sudjelovali u nastanku ovog dokumenta:

**ESC Asocijacije:** Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), Heart Failure Association (HFA).

**ESC Vijeća:** Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions (CCNAP), Council for Cardiology Practice (CCP), Council on Cardiovascular Primary Care (CCPC).

**ESC Radne grupe:** Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy, Nuclear Cardiology and Cardiac Computed Tomography, Peripheral Circulation, Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function, Thrombosis.

### ESC članovi:

Veronica Dean, Catherine Despres, Myriam Lafay - Sophia Antipolis, Francuska

\*Adaptirano iz 2014 ESC Vodiča za dijagnostiku i menadžment akutne plućne embolije (Evropski žurnal za srce 2014 – doi:10.1093/eurheartj/ehu283).

# Sadržaj

1. Tabela preporuke i razine dokaza	Strana 4
2. Uvod	Strana 5
2.1 Epidemiologija	Strana 5
2.2 Predisponirajući faktori	Strana 5
2.3 Patofiziologija	Strana 7
2.4 Klinička klasifikacija i inicijalna stratifikacija rizika	Strana 8
3. Dijagnostika	Strana 9
3.1 Klinička prezentacija	Strana 9
3.2 Procjena kliničke vjerovatnoće	Strana 10
3.3 Dijagnostičke strategije	Strana 12
4. Prognoza	Strana 19
4.1 Klinički parametri	Strana 19
4.2 Imaging desne komore pomoću ehokardiografije ili CT angiografije	Strana 20
4.3 Laboratorijski testovi, biomarkeri i kombinovani modaliteti	Strana 20
4.4 Strategija procjene prognoze	Strana 21
5. Liječenje akutne faze	Strana 22
5.1 Antikoagulacijska terapija	Strana 22
5.2 Trombolitička terapija	Strana 23
5.3 Hirurška embolektomija	Strana 25
5.4 Perkutana intervencija pomoću usmjerevajućeg katetera	Strana 25
5.5 Venski filteri	Strana 25
5.6 Terapeutske strategije	Strana 26
6. Trajanje antikoagulacijske terapije	Strana 30
7. Hronička tromboembolička plućna hipertenzija	Strana 31
7.1 Dijagnostika	Strana 31
7.2 Liječenje	Strana 33
8. Specifični problemi	Strana 34
8.1 Trudnoća	Strana 34
8.2 Plućna embolija i maligna oboljenja	Strana 35
8.3 Netrombotski plućni embolizam	Strana 36

## Skraćenice i akronimi

<b>ACS:</b> akutni koronarni sindrom	<b>MRA:</b> magnetna rezonantna angiografija
<b>aPTT:</b> aktivirano parijalno tromboplastinsko vrijeme	<b>NOAC(s):</b> oralni antikoagulansi nezavisano vitaminu
<b>b.p.m.:</b> otkucaji na minutu	<b>NT-proBNP:</b> N-terminalni proBNP natriuretski peptid
<b>BNP:</b> moždani natriuretski peptid	<b>PAH:</b> plućna arterijska hipertenzija
<b>BP:</b> krvni pritisak	<b>PE:</b> plućna embolija
<b>BPA:</b> plućna balon angioplastika	<b>PEA:</b> plućna endarterektomija
<b>CO:</b> srčani output	<b>PESI:</b> indeks ozbiljnosti plućne embolije
<b>CPG:</b> Komitet za džepni vodič	<b>PH:</b> plućna hipertenzija
<b>CT:</b> kompjuterizirana tomografija	<b>rtPA:</b> rekombinantni tkivni aktivator plazminogena
<b>CTEPH:</b> hronička tromboembolijska plućna embolija	<b>RV:</b> desna komora
<b>CUS:</b> kompresivna venska ultrasonografija	<b>sPESI:</b> pojednostavljeni indeks ozbiljnosti plućnog embolizma
<b>DSA:</b> digitalna subtraksijska angiografija	<b>TAPSE:</b> amplituda sistoličke pokretljivosti trikuspidalnog prstena
<b>DVT:</b> duboka venska tromboza	<b>TOE:</b> transezofagealna ehokardiografija
<b>ESC:</b> Evropsko udruženje kardiologa	<b>TTR:</b> vrijeme u terapijskom rasponu
<b>H-FABP:</b> srčani protein koji veže masne kiseline	<b>TV:</b> trikuspidalna valvula
<b>INR:</b> internacionalni normalizirani odnos	<b>UFH:</b> nefrakcionisani heparin
<b>iPAH:</b> idiopatska plućna arterijska hipertenzija	<b>V/Q scan:</b> ventilaciono-perfuziona scintigrafija
<b>IU:</b> Internacionalna jedinica(e)	<b>VKA:</b> vitamin K antagonist(i)
<b>IVC:</b> donja šuplja vena	<b>VTE:</b> venski tromboembolizam
<b>LMWH:</b> niskomolekularni heparin	
<b>LV:</b> lijeva komora	
<b>MDCT:</b> multidetektorska kompjuterizirana tomografija (angiografija)	

## 1. Tabela preporuke i razine dokaza

Razredi preporuka	Definicija
Razred I	Dokazi i/ili opća saglasnost o korisnosti i djelotvornosti primjenjenog liječenja ili postupka.
Razred II	Protivriječni dokazi i/ili razlika u mišljenju o korisnosti/efikasnosti primjenjenog liječenja ili postupka.
<i>Razred IIA</i>	<i>Većina dokaza/mišljenja ide u prilog korisnosti/efikasnosti.</i>
<i>Razred IIb</i>	<i>Korisnost/efikasnost je slabije potkrijepljena dokazima/mišljenjima.</i>
Razred III	Dokazi ili opća saglasnost o nekorisnosti/inefikasnosti primjenjenog liječenja i tome da može biti u pojedinim slučajevima i štetno.

Razina dokaza	
Razina dokaza A	Podaci dobiveni pomoću brojnih randomiziranih kliničkih ispitivanja ili meta-analiza.
Razina dokaza B	Podaci dobiveni pomoću jednog randomiziranog kliničkog ispitivanja ili nerandomizirane studije.
Razina dokaza C	Ujedinjeno mišljenje stručnjaka i/ili manje studije, retrospektivne studije, registri.

## 2. Uvod

### 2.1 Epidemiologija

Venski tromboembolizam (VTE) obuhvaća duboku vensku trombozu (DVT) i plućnu emboliju (PE). Treća je najučestalija kardiovaskularna bolest s ukupnom godišnjom incidencom od 100-200 slučajeva na 100.000 stanovnika. Akutna PE predstavlja najozbiljniju kliničku prezentaciju VTE i glavni uzrok mortaliteta, morbiditeta i hospitalizacije. Na osnovu epidemioloških podataka, u 6 država Evropske unije čiji broj stanovnika je u 2004.godini ukupno iznosio 454,4 milijona, preko 317.000 slučajeva smrti uzrokovano je VTE. Od ovih slučajeva, 34 % dogodilo se usljed iznenadne fatalne PE, kod 59 % slučajeva uzrok smrti je bila tokom života nedijagnosticirana PE, a samo kod 7 % umrlih pacijenata postavljena je pravilna dijagnoza PE prije smrti. Zbog toga što su pacijenti stariji od 40 godina izloženi većem riziku u odnosu na mlađe pacijente i zbog toga što se rizik približno udvostručuje sa svakim narednim desetljećem života, u budućnosti je za očekivati još veći broj dijagnosticiranih bolesnika s PE.

### 2.2 Predisponirajući faktori

VTE se smatra posljedicom interakcije između uglavnom stalno prisutnih faktora koji se odnose na pacijenta i povremeno prisutnih faktora koji se odnose na okolnosti. VTE je izazvana prisutnošću povremenih ili reverzibilnih faktora rizika (poput operacije, traume, imobilizacije, trudnoće, primjene oralne kontracepcije ili hormonalne nadomjesne terapije) unutar 6 sedmica do 3 mjeseca prije postavljanja dijagnoze ili neizazvana ukoliko ovi faktori nisu prisutni. PE se isto tako može javiti u odsutnosti poznatih faktora rizika. Prisutnost perzistirajućih, za razliku od glavnih povremenih faktora rizika, može utjecati na donošenje odluke vezano za tražanje antikoagulacijske terapije nakon prve epizode PE.

**Predisponirajući faktori za razvoj venskog tromboembolizma****Jaki faktori rizika (omjer izgleda >10)**

Fraktura donjeg ekstremiteta

Hospitalizacija usljed zatajenja srca ili atrijalne fibracije/flatara (u okviru zadnja 3 mjeseca)

Zamjena kuka ili koljena

Teška trauma

Infarkt miokarda (u okviru zadnja 3 mjeseca)

Prethodni venski tromboembolizam

Povreda kičmene moždine

**Umjereni faktori rizika (omjer izgleda)**

Artroskopska operacija koljena

Autoimuna bolest

Transfuzija krvi

Centralni venski kateter

Hemoterapija

Kongestivno zatajenje srca ili zatajenje respiratornih organa

Faktori stimulacije eritropoeze

Hormonalna nadomjesna terapija (ovisno o formulaciji)

In vitro vertilizacija

Infekcija (naročito pneumonija, infekcija urinarnog trakta i HIV)

Upalne bolesti crijeva

Maligna oboljenja (najveći rizik u slučaju metastaza)

Peroralna kontracepcija

Paralitički moždani udar

Postpartalni period

Superfijalna venska tromboza

Trombofilija

**Slabi faktori rizika (omjer izgleda <2)**

Mirovanje u krevetu &gt;3 days

Diabetes mellitus

Hipertenzija

Nepokretljivost usljed dugog sjedenja (dugotrajna vožnja automobilom ili avionom)

Starija životna dob

Laparoskopska operacija (holecistektomija)

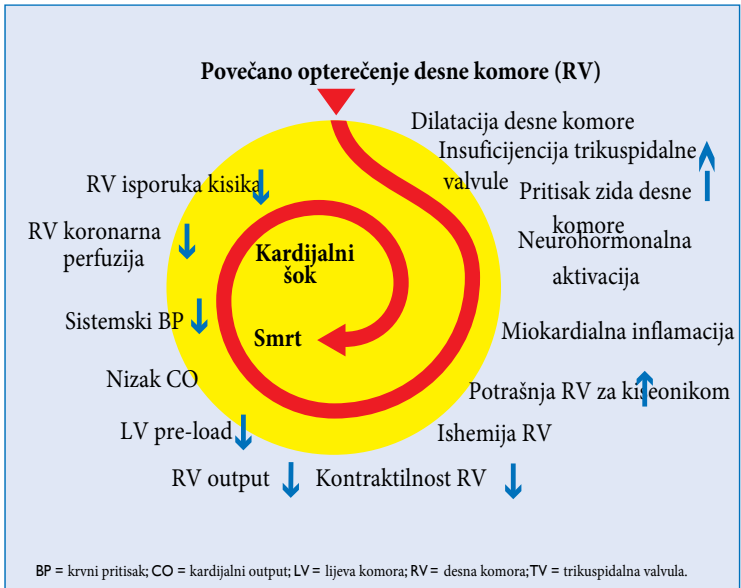
Debljina

Trudnoća

Varikoziteti

## 2.3 Patofiziologija

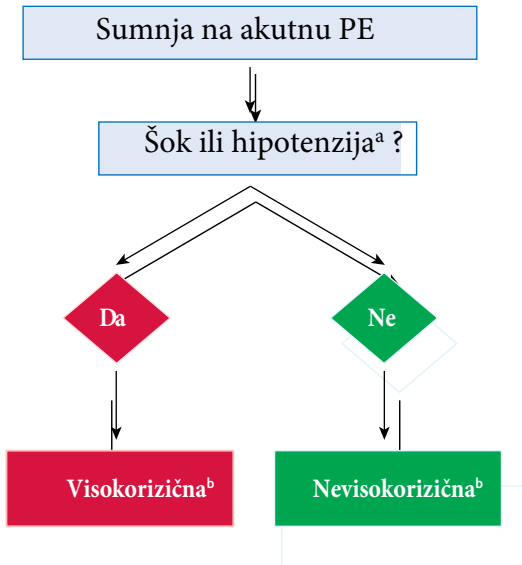
Ključni faktori koji doprinose hemodinamskom kolapsu tokom plućne embolije



## 2.4 Klinička klasifikacija i inicijalna stratifikacija rizika

Klinička klasifikacija ozbiljnosti jedne epizode akutne PE zasniva se na proračunanom riziku ranog mortaliteta usljed PE koji je definisan na osnovu bolničkog ili 30-dnevnog mortaliteta. Ova stratifikacija koja ima veliki utjecaj na dijagnostičke i terapijske strategije bazirana je na pacijentovom kliničkom statusu sa visokorizičnom PE na koju se sumnja ili je potvrđena zbog prisutnosti šoka ili perzistirajuće arterijske hipertenzije ili nevisokorizičnom PE ukoliko šok ili hipertenzija nisu prisutni.

Sumnja



PE = plućna embolija.

<sup>a</sup>Definisan kao sistolni krvni pritisak  $<90\text{mmHg}$   $\geq 40\text{ mmHg}$ , ili pad sistolnog krvnog pritiska za  $>15$  minuta, ako nije uzrokovan pojavom novonastale aritmije, hipovolemije ili sepse.

<sup>b</sup>Baziran na procjenjenom riziku koji je procjenjen na osnovu bolničkog ili 30 dnevnog mortaliteta usljed PE.



### 3. Dijagnostika

Kroz cijeli ovaj vodič i za potrebe kliničkog menadžmenta, " potvrđena PE" definirana je kao vjerovatnoća za PE dovoljno velika da postoji potreba za specifičnim liječenjem, a " isključena PE" kao vjerovatnoća za PE dovoljno niska kako bi se opravdalo uskraćivanje specifičnog liječenja PE uz prihvatljivo nizak rizik.

#### 3.1 Klinička slika

PE može biti sporo dijagnosticirana jer su klinički znaci i simptomi nespecifični. Kad kod pojedinog pacijenta klinička slika ukazuje na sumnju za PE, takva situacija nas mora potaknuti na daljnje objektivno ispitivanje.

Kliničke karakteristike kod pacijenata sa sumnjom na PE u jedinicama službe <sup>a</sup>		
Simptomi	Potvrđena PE (n = 1880)	Nepotvrđena PE (n = 528)
Dispneja	50%	51%
Pleuralna bol u grudima	39%	28%
Kašalj	23%	23%
Substernalna bol u grudima	15%	17%
Povišena tjelesna temperatura	10%	10%
Hemoptizije	8%	4%
Sinkopa	6%	6%
Unilateralna bol u nozi	6%	5%
Znaci DVT (otok jednog ekstremiteta)	24%	18%

DVT = duboka venska tromboza.

<sup>a</sup>Adaptirano prema Pollack i saradnici | Am Coll Cardiol 201 f.

### 3.2 Procjena kliničke vjerovatnoće

Unatoč ograničenoj osjetljivosti i specifičnosti pojedinih simptoma, znakova ili uobičajenih testova, kombinacija istraživanja o njima pomoću kliničke procjene ili primjene pravila predviđanja, omogućava nam klasificiranje pacijenata sa sumnjom na PE u različite kategorije kliničke ili pre-test vjerovatnoće koja odgovara povećanju prevalencije potvrđene PE. Vjerovatnoća za PE do koje dolazimo tokom post testiranja (npr. nakon kompjuterizirane tomografije) ovisi ne samo o karakteristikama dijagnostike već i o pre-test vjerovatnoći zbog čega je ono postalo ključni korak u dijagnosticiranju algoritama za PE.

Klinička pravila predviđanja za plućnu emboliju		
	Bodovi kliničke odluke	
Wells skor	Originalna verzija	Pojednostavljena verzija
Prethodne PE ili DVT	1.5	1
Srčana frekvencija $\geq 100$ b.p.m.	1.5	1
Operacija ili imobilizacija tokom protekle 4 sedmice	1.5	1
Hemoptizije	1	1
Aktivna maligna bolest	1	1
Klinički znaci DVT	3	1
Alternativna dijagnoza manje vjerovatna od PE	3	1
Klinička vjerovatnoća		
<i>Iz tri nivoa</i>		
Niska	0–1	N/A
Srednja	2–6	N/A
Visoka	$\geq 7$	N/A
<i>Iz dva nivoa</i>		
PE malo vjerovatna	0–4	0–1
PE vjerovatna	$\geq 5$	$\geq 2$

## Klinička pravila previđanja za plućnu emboliju (nastavak)

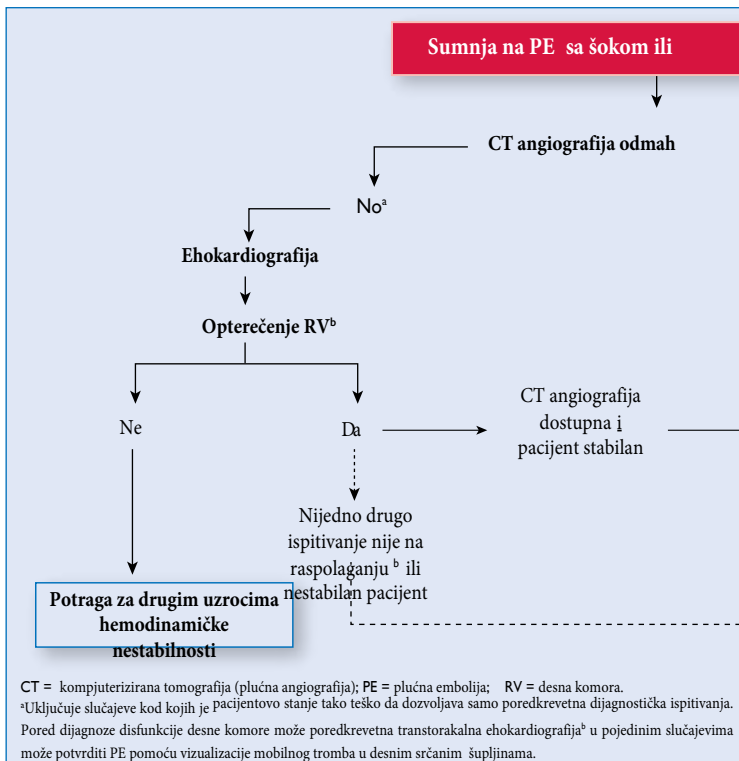
Revidirani Geneva skor	Bodovi kliničke odluke	
	Originalna verzija	Pojednostavljena verzija
Prethodne DVT ili PE	3	1
Srčana frekvencija		
75–94 b.p.m.	3	1
≥95 b.p.m.	5	2
Operacija ili fraktura posljednjih mjeseci	2	1
Hemoptizije	2	1
Aktivna maligna bolest	2	1
Unilateralna bol donjih ekstremiteta	3	1
Bol na palpaciji duboke vene i unilateralni edem	4	1
Životna dob >65 godina	1	1
<b>Klinička vjerovatnoća</b>		
<i>Iz tri nivoa</i>		
Niska	0–3	0–1
Umjerena	4–10	2–4
Visoka	≥11	≥5
<i>Iz dva nivoa</i>		
PE malo vjerovatna	0–5	0–2
PE vjerovatna	≥6	≥3

b.p.m.= otkucaji na minutu; DVT =duboka venska trombozas; N/A = nije na raspolaganju; PE =plućna embolija.

### 3.3 Dijagnostičke karakteristike

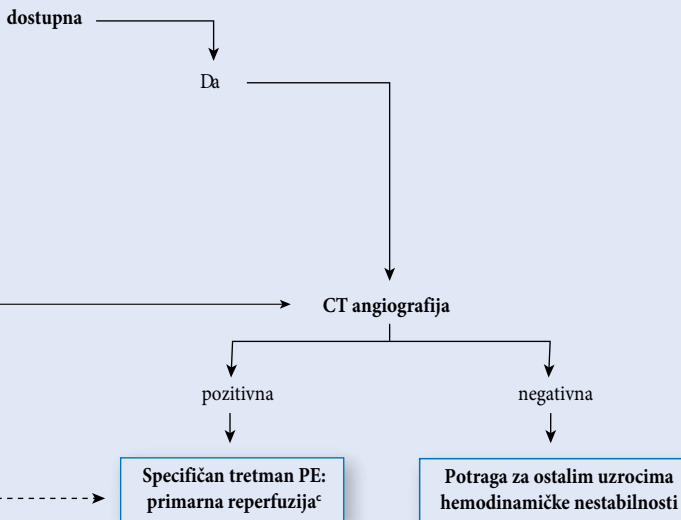
Predloženi dijagnostički algoritam za pacijente sa sumnjom na visokorizičnu PE, npr. kod kojih su prisutni šok ili hipotenzija

Sumnja na visokorizičnu PE momentalno je životno ugrožavajuće stanje i pacijenti sa šokom ili hipotenzijom predstavljaju poseban klinički problem. Klinička vjerovatnoća uobičajeno je visoka, a diferencijalna dijagnoza uključuje



akutnu disfunkciju valvule, tamponadu, akutni koronarni sindrom (ACS) i aortnu disekciju. U ovakvoj situaciji najkorisnije ispitivanje predstavlja transtorakalna ehokardiografija koja će podkrijepiti dokaze o akutnoj plućnoj hipertenziji i disfunkciji desne komore ukoliko je akutna PE uzrok pacijentove hemodinamičke dekompenzacije. Kod veoma nestabilnog pacijenta dovoljan je ehokardiografski prikaz difunkcije desne komore da bi se potaknula odluka za momentalnom reperfuzijom bez potrebnog daljnjeg ispitivanja.

## hipotenzijom

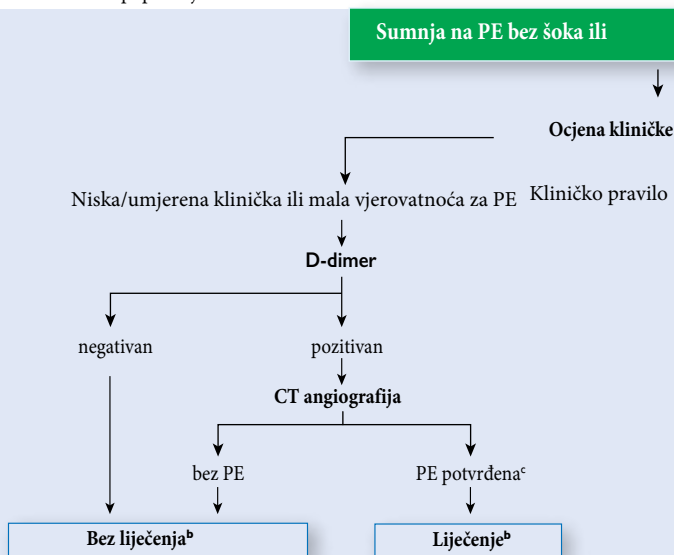


transezofogealnu ehokardiografiju koja može otkriti prisustvo embolusa u plućnoj arteriji i njenim glavnim ograncima i bilateralnu kompresivnu vensku ultrasonografiju koja može potvrditi duboku vensku trombozu te stoga biti od pomoći u donošenju hitnih odluka za menadžment bolesti.

<sup>c</sup> Tromboliza; alternativno hirurška embolektomija ili direktna kateterizacija.

## Predloženi dijagnostički algoritam za pacijente sa sumnjom na PE kod kojih nisu prisutni šok ili hipotenzija

Procjena kliničke vjerovatnoće u kombinaciji sa mjerenjem D-dimera u plazmi predstavlja logičan prvi korak u odbacivanju dijagnoze za PE, i to u približno 30 % pacijenata, sa tromjesečnim tromboemboličkim rizikom kod netretiranih pacijenata koji iznosi <1%. Mjerenje D-dimera ne treba se sprovoditi kod pacijenata sa visokom kliničkom vjerovatnoćom zbog niske negativne prediktivne vrijednosti kod ove populacije.



CT = kompjuterska tomografija; PE = plućna embolija.

<sup>a</sup>Dvije alternativne klasifikacije mogu biti primjenjene kod procjene kliničke vjerovatnoće, i to vjerovatnoća u tri nivoa (niska, umjerenjena i visoka) ili vjerovatnoća u dva nivoa (PE malo vjerovatna i PE vjerovatna). Kod primjene umjerenjeno osjetljivog testiranja trebaju biti mjerenja D-dimera ograničena na pacijente sa niskom kliničkom vjerovatnoćom za PE, dok veoma osjetljiva testiranja mogu biti primjenjena i kod pacijenata sa sumjerenom kliničkom vjerovatnoćom za PE.

Isto tako je njegova primjena manje korisna kod hospitaliziranih pacijenata zbog toga što je broj potrebnih ispitanika za dobivanje klinički relevantnog negativnog rezultata velik.

U brojnim centrima je multidetektorska CT (MDCT) angiografija drugi izbor ispitivanja kod pacijenata sa povišenom razinom D-dimera i prvi izbor kod pacijenata sa visokom kliničkom vjerovatnoćom. CT angiografija se smatra dijagnostičkom metodom za PE kad prikazuje ugrušak bar na segmentalnoj razini plućno arterijskog stabla.

## hipotenzije

**vjerovatnoće za PE**  
odluke ili predviđanja

Visoka klinička vjerovatnoća ili PE vjerovatna

**CT angiografija**

bez PE

PE potvrđena<sup>c</sup>

**Bez liječenja<sup>b</sup>  
ili daljnijeg istraživanja<sup>d</sup>**

**Liječenje<sup>b</sup>**

Zapamtite da je mjerenje D-dimera u plazmi ograničeno na upotrebu kod hospitaliziranih pacijenata sa sumnjom na PE.

<sup>b</sup>Liječenje se odnosi na antikoagulacijski tretman PE.

<sup>c</sup>CT angiogram se smatra dijagnosti kom metodom za PE ukoliko prikazuje PE na segmentnoj ili više proksimalnoj razini.

<sup>d</sup>U slučaju negativnog CT angiograma kod pacijenata sa visokom kliničkom vjerovatnoćom potrebno je daljnje istraživanje prije uskraćivanja specifičnog PE tretmana

**Potvrđeni dijagnostički kriteriji (bazirani na neinvazivnim testovima) za dijagnostiku PE kod pacijenata bez šoka ili hipotenzije na osnovu kliničke vjerovatnoće**

Dijagnostički kriterij	Klinička vjerovatnoća PE				
	Niska	Umjerena	Visoka	PE malo vjerovatna	PE vjerovatna
<b>Isključenje PE</b>					
<i>D-dimer</i>					
Negativan rezultat, visoko osjetljivi testovi	+	+	-	+	-
Negativan rezultat, umjeren osjetljivi testovi	+	±	-	+	-
<i>Plućna CT angiografija</i>					
Detektorski CT	+	+	±	+	±
<i>V/Q scan</i>					
Normalan scintigrafski prikaz pluća	+	+	+	+	+
Nedijagnostički scintigrafski prikaz pluća i negativan proksimalni KUZ	+	±	-	+	-
<b>Potvrda PE</b>					
Plućni CT angiogram koji pokazuje barem segmentalnu PE	+	+	+	+	+
V/Q scan visoke vjerovatnoće	+	+	+	+	+
KUZ koji ukazuje na proksimalnu DVT	+	+	+	+	+

+/zeleno = važeći dijagnostički indikatori (daljnje testiranje nije potrebno); -/crveno = nevažni indikatori (daljnje testiranje neophodno); ±/žuto = kontroverzan indikator (daljnje testiranje treba biti razmotreno).

\*Scintigrafski prikaz pluća niske ili umjerene vjerovatnoće prema PIOPED klasifikaciji.

CT = kompjuterizirana tomografija; CUS = KUZ (kompresijski ultrazvuk); DVT = duboka venska tromboza; PE = plućna embolija; PIOPED = Prospektivna studija o dijagnostici plućne embolije V/Q scan = ventilacijsko/perfuzijska scintigrafija



Preporuke za dijagnostiku	Razred <sup>a</sup>	Razina <sup>b</sup>
<b>Sumnja na PE sa šokom ili hipotenzijom</b>		
Kod sumnje na PE visokog rizika na koju ukazuje prisutnost šoka ili hipotenzije, u dijagnostičke svrhe preporučuje se primjena hitne CT angiografije ili transtorakalne ehokardiografije uz bolnički krevet (ovisno o dostupnosti i kliničkim okolnostima).	<b>I</b>	<b>C</b>
Kod pacijenata sa samnjom na PE visokog rizika i simptomima disfunkcije desne komore koji su previše nestabilni da bi bili podvrženi con irtatory CT angiografiji, ispitivanje uz bolnički krevet za otkrivanje tromba u veni i/ili plućnoj ateriji pomoću KUZ-a ili TOE može biti razmotreno kao potpora dijagnozi PE.	<b>IIb</b>	<b>C</b>
Plućna angiografija može se primjeniti kod nestabilnih pacijenata koji su odmah primljeni u kateterizacijski laboratorij u slučaju da je koronarna angiografija isključila prisutnost akutnog koronarnog sindroma, a PE se pokazuje kao moguća dijagnostička alternativa.	<b>IIb</b>	<b>C</b>
<b>Sumnja na PE bez šoka ili hipotenzije</b>		
Preporučuje se upotreba provjerenog kriterija za dijagnostiku PE.	<b>I</b>	<b>B</b>
<b>Klinička procjena</b>		
Preporučuje se da je dijagnostička strategija bazirana na kliničkoj vjerovatnoći dobivene pomoću kliničke procjene ili provjerenog pravila predviđanja.	<b>I</b>	<b>A</b>
<b>D-dimeri</b>		
Mjerenje D-dimera u plazmi preporučljivo je kod pacijenata na vanbolničkom liječenju/pacijenata na urgentnim odjeljenjima sa niskom ili umjerenom kliničkom vjerovatnoćom za PE kako bi se smanjili nepotreban imaging ili iridacija zbog preferirajućih visoko osjetljivih testova.	<b>I</b>	<b>A</b>
Kod niske ili male kliničke vjerovatnoće za PE, normalna razina D-dimera na osnovu visoko ili umjerenom osjetljivih testova isključuju PE.	<b>I</b>	<b>A</b>
Daljnje testiranje pomoću negativnog umjerenom osjetljivog testa može biti razmotreno kod pacijenata sa umjerenom vjerovatnoćom za PE.	<b>IIb</b>	<b>C</b>
Mjerenje D-dimera nije preporučljivo kod pacijenata sa visokom kliničkom vjerovatnoćom zbog toga što uredan nalaz ne isključuje mogućnost PE unatoč primjeni visoko osjetljivih testova.	<b>III</b>	<b>B</b>

Preporuke za dijagnostiku (nastavak)	Razred <sup>a</sup>	Razina <sup>b</sup>
<b>CT angiografija<sup>c</sup></b>		
Uredan nalaz CT angiografije sigurno isključuje PE kod pacijenata sa niskom ili umjerenom ili malom vjerovatnoćom za PE.	<b>I</b>	<b>A</b>
Uredan nalaz CT angiografije sigurno isključuje PE kod pacijenata sa visokom kliničkom vjerovatnoćom odnosno vjerovatnom PE.	<b>Ila</b>	<b>B</b>
CT angiografija koja ukazuje na segmentalni ili proksimalni tromb potvrđuje PE.	<b>I</b>	<b>B</b>
Daljnje testiranje za potvrdu PE može se razmotriti u slučaju izoliranih subsegmentalnih ugrušaka.	<b>Ilb</b>	<b>C</b>
<b>Scintigrafija</b>		
Uredan nalaz perfuzijske scintigrafije pluća isključuje PE.	<b>I</b>	<b>A</b>
V/Q scan visoke vjerovatnoće potvrđuje PE.	<b>Ila</b>	<b>B</b>
Nedijagnostički V/Q scan može isključiti PE ukoliko se kombinuje sa negativnom proksimalnim KUZ-om kod pacijenata sa niskom kliničkom vjerovatnoćom ili malo vjerovatnom PE.	<b>Ila</b>	<b>B</b>
<b>KUZ donjih ekstremiteta</b>		
KUZ donjih ekstremiteta u otkrivanju DVT može biti razmotren kod odabranih pacijenata sa sumnjom na PE kako bi se otklonila potreba za daljnjim testiranjem u slučaju pozitivnog rezultata.	<b>Ilb</b>	<b>B</b>
KUZ koji ukazuje na proksimalni DVT kod pacijenata sa kliničkom sumnjom na PE potvrđuje PE.	<b>I</b>	<b>B</b>
Ukoliko KUZ ukazuje samo na distalni DVT potrebno je dodatno testiranje kako bi se potvrdila PE.	<b>Ila</b>	<b>B</b>
<b>Plućna angiografija</b>		
Plućna angiografija može se uzeti u razmatranje u slučajevima raskoraka između kliničke evaluacije i rezultata neinvazivnog imaginga.	<b>Ilb</b>	<b>C</b>
<b>MRA</b>		
MRA ne treba primjenjivati za isključivanje PE.	<b>III</b>	<b>A</b>

CT = kompjuterizirana tomografija (plućna angiografija) ; CUS = KUZ (kompresijski ultrazvuk); DVT = duboka venska tromboza; MRA = magnetna rezonantna angiografija; PE = plućna embolija; RV = desna komora; TOE = transezofagealna ehokardiografija; V/Q = ventilacijsko-perfuzijska.

<sup>a</sup>Razred preporuke;

<sup>b</sup>Razina dokaza;

<sup>c</sup>Odnosi se na multidetektorski CT.

## 4. Prognoštička ocjena

### 4.1 Klinički parametri

Različita pravila predviđanja koja se zasnivaju na kliničkim parametrima pokazala su se korisnim tokom prognoštičke ocjene pacijenata sa akutnom PE. Od tih pravila, najprovjerjeniji je PESI (Pulmonary Embolism Severity Index - Indeks ozbiljnosti plućne embolije).

Originalan i pojednostavljeni indeks ozbiljnosti plućne embolije (PESI)		
Parametar	Originalna verzija	Pojednostavljena verzija
Životna dob	Životna dob u godinama	1 bod (ako stariji-i/-a od 80 godina)
Muški spol	+ 10 bodova	–
Maligno oboljenje	+ 30 bodova	1 bod
Hroničko zatajenje srca	+ 10 bodova	1 bod
Hronička plućna bolest	+ 10 bodova	
Srčana frekvencija $\geq 110$ b.p.m.	+ 20 bodova	1 bod
Sistolčki krvni pritisak $< 100$ mmHg	+ 30 bodova	1 bod
Respiratorna stopa $> 30$ uzdisaja na minutu	+ 20 bodova	–
Temperatura $< 36$ °C	+ 20 bodova	–
Izmijenjeni mentalni status	+ 20 bodova	–
Arterijska oksihemoglobinska saturacija $< 90\%$	+ 20 bodova	1 bod
	<b>Slojevi rizika<sup>a</sup></b>	
	<p><b>Razred I: <math>\leq 65</math> bodova</b> veoma nizak 30-dnevni rizik od mortaliteta (0–1.6%)</p> <p><b>Razred II: 66–85 bodova</b> nizak rizik od mortaliteta (1.7–3.5%)</p> <p><b>Razred III: 86–105 bodova</b> umjeren rizik od mortaliteta (3.2–7.1%)</p> <p><b>Razred IV: 106–125 bodova</b> visok rizik od mortaliteta (4.0–11.4%)</p> <p><b>Razred V: <math>&gt; 125</math> bodova</b> veoma visok rizik od mortaliteta (10.0–24.5%)</p>	<p><b>0 bodova</b> = 30-dnevni rizik od mortaliteta 1.0% (95% CI 0.0%–2.1%)</p> <p><b><math>\geq 1</math> bod(ova)</b> = 30-dnevni rizik od mortaliteta 10.9% (95% CI 8.5%–13.2%)</p>

b.p.m. = otkucaji na minutu; PESI = indeks ozbiljnosti plućne bolesti. <sup>a</sup>Na osnovu zbroja bodova.

## 4.2 Imaging desne komore pomoću ehokardiografije ili kompjuterizirane tomografske angiografije

Ehokardiografski nalazi koji pokazuje na disfunkciju desne komore prijavljeni su u  $\geq 25\%$  pacijenata sa PE. Nalazi su heterogeni i teško se mogu standardizirati. Unatoč tome može ehokardiografska ocjena morfologije i funkcije desne komore pomoći u prognostičkoj stratifikaciji. Ehokardiografski kriteriji za stratifikaciju rizika kod pacijenata sa PE uključuju dilataciju desne komore, povećan dijametar desne/lijeve komore, hipokineziju zida desne komore, povećanu brzinu mlaza trikuspidalne regurgitacije, smanjenu amplitudu sistoličke pokretljivosti trikuspidalnog prstena i kombinaciju svega nevedenog. Pored disfunkcije desne komore može ehokardiografija otkriti desno-lijevi šant kroz foramen ovale i prisustvo tromba u desnom srcu koji su povezani sa povećanim mortalitetom pacijenata sa akutnom PE.

Tokom prikaza četiri šupljine pomoću CT angiografije može se uočiti uvećanje desne komore (enddiastolni dijametar, poredivši ga sa enddiastolnim dijametrom lijeve komore) kao indikatoru disfunkcije desne komore.

## 4.3 Laboratorijski testovi, biomarkeri i kombinacija modela

Povišen pritisak u desnoj komori povezan je s povećanim istezanjem miokarda što dovodi do oslobađanja moždanog natriuretskog peptida (BNP) ili NT proBNP. Razine natriuretskog peptida ukazuju na težinu disfunkcije desne komore kod akutne PE. Kod normotenzivnih pacijenata sa PE, pozitivna prediktivna vrijednost povišenih koncentracija BNP ili NT-proBNP za ranim mortalitetom je niska. Po drugoj strani, niske razine BNP ili NT-proBNP mogu ukazivati na pacijente sa povoljnim kratkoročnim kliničkim rezultatom baziranom na visokim negativnim prediktivnim vrijednostima.

Transmuralni infarkt desne komore unatoč prohodnim koronarnim arterijama ustanovljen je tokom obdukcije kod pacijenata umrlih usljed masivne PE.

Povišene koncentracije troponina u plazmi tokom prijema povezuju se sa PE i lošijom prognozom. Srčani tip masnih kiselina vezujući protein (H-FABP), rani marker povrede miokarda, isto tako posjeduje prognostičku vrijednost u akutnoj PE. Različite kombinacije kliničkih istraživanja pomoću imaginga i laboratorijskih nalaza predložene su i testirane u registrima i kohortnim studijama kako bi došlo do unapređenja u stratifikaciji rizika PE. Kombinacija disfunkcije desne komore na koju ukazuje ehokardiogram (ili CT angiogram) s pozitivnim nalazom troponina primjenjena je kao kriterij za odabir tokom studija o trombolizi u kojoj je učestvovalo 1006 normotenzivnih

pacijenata s akutnom PE. Pacijenti koji su liječeni standardnom antikoagulacijskom terapijom imali su 5,6 % učestalost smrti ili hemodinamičke dekompenzacije tokom prvih 7 dana nakon randomizacije.

#### 4.4 Strategija prognostičke ocjene

Zbog predviđanja ranog (unutar bolničkog ili 30-dnevnog) ishoda kod pacijenata s akutnom PE, u razmatranje se trebaju uzeti tako sa PE povezani rizici kao i pacijentov klinički status i komorbiditet.

Klasifikacija pacijenata sa akutnom PE na osnovu rizika ranog mortaliteta					
Rizik ranog mortaliteta		Parametri rizika i bodovi			
		Šok ili hipotenzija	PESI Razred III–V ili sPESI $\geq 1^a$	Pokazatelji disfunkcije RV pomoću imaginga <sup>b</sup>	Kardiološki laboratorijski biomarkeri <sup>c</sup>
Visok		+	(+) <sup>d</sup>	+	(+) <sup>d</sup>
Umjeren	Umjerenovisok	-	+	Oboje pozitivni	
	Umjerenonizak	-	+	Barem jedan (ili nijedan) pozitivan <sup>e</sup>	
Nizak		-	-	Testiranje opcionalno, ukoliko primjenjeno, oboje negativno	

PE = plućna embolija; PESI = Indeks ozbiljnosti plućne embolije; RV = desna komora; sPESI = pojednostavljen indeks ozbiljnosti

PESI Razredi III do V ukazuju na umjeren do veoma visok 30-dnevni rizik od mortaliteta; sPESI  $\geq 1$  bod(ovi) ukazuju na visok 30-dnevni rizik od mortaliteta. <sup>b</sup>Ehokardiografski kriterij disfunkcije desne komore uključuje dilataciju desne komore i/ili veći enddiastolni dijаметar lijeve/desne komore (u većini studija navedene granične vrijednosti iznosile su 0,9 ili 1,0; hipokineziju zida desne komore; smanjenu amplitudu sistoličke pokretljivosti trikuspidalnog prstena (TAPSE)); ili kombinaciju svega navedenog. Putem kompjuterizovane tomografske (CT) angiografije (prikaz 4 srčane šupljine), disfunkcija desne komore definirana je kao veći enddiastolni dijаметar desne/lijeve komore (sa graničnim vrijednostima 0.9 ili 1.0).

<sup>c</sup>Markeri povrede miokarda (npr. povišene koncentracije srčanog troponina I ili T u plazmi) ili zatajenja srca kao posljedice disfunkcije desne komore (povišene koncentracije natriuretskog peptida u plazmi)

<sup>d</sup>Izračun PESI (ili sPESI) kao ni laboratorijski nalazi nisu potrebni kod pacijenata sa hipotenzijom ili šokom. <sup>e</sup>Pacijenti sa PESI razredom I-II, ili sa sPESI 0, povišenim kardiološkim biomarkerima ili pokazateljima disfunkcije desne komore putem imaginga su isto tako svrstani u umjerenu-niskorizičnu kategoriju. Ovo se može odnositi na situacije u kojima su nalazi imaginga ili biomarkera raspolaganju prije izračuna indeksa kliničke ozbiljnosti.

Preporuke za prognostičku ocjenu	Razred <sup>a</sup>	Razina <sup>b</sup>
Stratifikacija inicijalnog rizika predviđene ili potvrđene PE na osnovu prisutnosti šoka ili perzistirajuće hipotenzije preporučuje se zbog ukazivanja na pacijente sa visokim rizikom od ranog mortaliteta.	<b>I</b>	<b>B</b>
Kod pacijenata koji nisu visokorizični, provjereni izračun predviđanja kliničkog rizika, po mogućnosti PESI ili sPESI, trebalo bi primjeniti za utvrđivanje razlike između niskog i umjerenog rizika PE.	<b>Ila</b>	<b>B</b>
Kod pacijenata sa umjerenim rizikom, evaluacija desne komore pomoću ehokardiografije ili CT-a i povrede miokarda pomoću laboratorijskih biomarkera treba biti urađena zbog daljnje stratifikacije rizika.	<b>Ila</b>	<b>B</b>

CT = kompjuterizirana tomografija (plućna angiografija); PE = plućna embolija; PESI = Indeks ozbiljnosti plućne embolije; sPESI = Pojednostavljeni indeks ozbiljnosti plućne embolije.

<sup>a</sup>Razred preporuke.

<sup>b</sup>Razina dokaza.

## 5. Liječenje akutne faze

### 5.1 Antikoagulansi

Kod pacijenata s akutnom PE, preporučuje se primjena antikoagulanasa u cilju prevencije kako rane smrti, tako i rekurentne simptomatske ili fatalne VTE. Standardno trajanje antikoagulacijske terapije iznosi barem 3 mjeseca. U okviru ovog preioda tokom prvih 5-10 dana, liječenje akutne faze sasatoji se od parantalnih antikoagulanata (nefrakcionirani heparin, niskomolekularni heparin (LMWH) ili fondaparinux).

S uvođenjem antagonista vitamina K (VKA) treba započeti još za vrijeme primjene parentalnog heparina; alternativno može uslijediti terapija novim peroralnim antikoagulansima dabigatranom ili edoxabanom. Ukoliko se odluči za primjenu rivaroxabana ili apixabana, peroralna terapija jednim od ovih agenata trebala bi biti započeta odmah ili 1-2 dana nakon primjene nefrakcioniranog heparina, LMWH ili fondaparinuksa. U posljednjem slučaju tretman akutne faze treba se sastojati od povećane doze peroralnih antikoagulanata tokom prve 3 sedmice (npr. rivaroxaban) ili tokom prvih 7 dana (u slučaju apixabana).

## LMWHi i pentasaharidi (fondaparinuks) odobreni za liječenje plućne embolije

	Doza	Interval
Enoxaparin	1.0 mg/kg ili 1.5 mg/kg <sup>a</sup>	Svakih 12 sati  Jednom dnevno <sup>a</sup>
	175 U/kg	Jednom dnevno
Dalteparin	100 IU/kg <sup>b</sup> ili 200 IU/kg <sup>b</sup>	Svakih 12 sati <sup>b</sup>  Jednom dnevno
	86 IU/kg ili 171 IU/kg	Svakih 12 sati  Jednom dnevno
Fondaparinux	5 mg (tjelesna težina <50 kg); 7.5 mg (tjelesna težina 50–100 kg); 10 mg (tjelesna težina >100 kg)	Jednom dnevno

Svi režimi primjenjuju se subkutano.

IU = međunarodne jedinice; LMWH = niskomolekularni heparin.

<sup>a</sup>Jednodnevna injekcija enoxaparina sa dozom od 1,5 mg/kg odobrena je za primjenu kod hospitaliziranih pacijenata sa PE u SAD-u i pojedinim, ali ne svim, Evropskim zemljama.

<sup>b</sup>Kod pacijenata sa malignim oboljenjem, primjenjuje se dalteparin sa dozom od 200 IU/kg tjelesne težine (maksimalno 18.000 IU) jednom dnevno tokom jednog mjeseca, nakon čega slijedi doza od 150 IU/kg jednom dnevno tokom 5 mjeseci. Nakon toga nastavlja se sa primjenom antikoagulanata sa antagonistima vitamina K ili LMWH za neodređeno vrijeme ili do izliječenja malignog oboljenja.

<sup>c</sup>Nadraparin je odobren za liječenje PE u pojedinim, ali ne svim Evropskim zemljama.

Rezultati istraživanja o primjeni novih peroralnih antikoagulanata (NOAC) neovisnim o vitaminu K u liječenju VTE pokazuju da ovi agenti nisu slabiji (u pogledu djelotvornosti) i moguće sigurniji (posebno u pogledu većih krvarenja) od standardnih heparina/VKA. Za vrijeme publikacije ovog vodiča, rivaroxaban, dabigatran i apixaban odobreni su za liječenje VTE u Evropskoj uniji, dok je edoxaban trenutno na regulatornom pregledu. Iskustvo sa NOAC još uvijek je ograničeno ali se nastavlja sa prikupljanjem podataka.

## 5.2 Trombolitička terapija

Trombolitička terapija kod akutne PE obnavlja perfuziju pluća brže od antikoagulanasa u slučaju kad se primjenjuje jedino heparin. Rano otkrivanje plućne obstrukcije dovodi do brzog smanjenja pritiska u plućnim arterijama i otpora sa istovremenim poboljšanjem funkcije desne komore.

Odobrena doze trombolitika za liječenje plućne embolije	
Streptokinaza	250 000 IU kao bolus u trajanju 30 min, nakon toga 100 000 IU/h u narednih 12–24 sati
	Ubrzana primjena: 1.5 milijona IU u 2 sata
Urokinaza	4400 IU/kg kao bolus u trajanju od 10 min, nakon toga 4400 IU/kg u narednih 12–24 sata
	Ubrzana primjena: 3 milijona IU u 2 sata
rtPA	100 mg u 2 sata; ili
	0.6 mg/kg u 15 min (maks. doza 50 mg)

IU = međunarodne jedinice; rtPA = rekombinantni aktivator tkivnog plazminogena.

Kontraindikacije za trombolitičku terapiju
<b>Apsolutne kontraindikacije<sup>a</sup></b>
• Hemoragijski moždani udar ili moždani udar nepoznatog uzroka bilo kada
• Ishemični moždani udar u proteklih 6 mjeseci
• Oštećenje ili neoplazma središnjeg živčanog sustava
• Nedavna teža trauma/hirurški zahvat/ozljeda glave u protekle 3 sedmice
• Gastrointestinalno krvarenje tokom zadnjeg mjeseca
• Poznato krvarenje
<b>Relativne kontraindikacije</b>
• Tranzitorna ishemijska ataka u proteklih 6 mjeseci
• Peroralna antikoagulantna terapija
• Trudnoća ili ako je od poroda prošlo manje od 1 sedmice
• Nekompresibilna ubodna mjesta
• Traumatska reanimacija
• Refraktorna hipertenzija (sistolički krvni pritisak >180 mm Hg)
• Uznepredovala jetrena bolest
• Infektivni andokarditis
• Aktivni peptički ulkus

<sup>a</sup>Apsolutne kontraindikacije za trombolizu mogu postati relativne kod pacijenata sa neposredno životnom ugrožavajućom visoko-rizičnom PE.



UFH infuziju treba prekinuti tokom primjene streptokinaze ili ufokinaze; a može se nastaviti tokom rtPA infuzije. Kod pacijenata koji primaju LMWH ili fondaparinux u vrijeme kad je tromboliza započeta, potrebno je sačekati sa UFH infuzijom dok ne prođe 12 sati nakon zadnje LMWH injekcije (primjenjivanih dva puta dnevno) ili 24 sata nakon zadnje LMWH ili fondaparinux injekcije (primjenjivanih jednom dnevno). Uzimajući u obzir rizik od krvarenja koji je povezan sa trombolizom i mogućnost da će biti potrebno neposredno prekinuti ili poništiti antikoagulantni učinak heparina čini se razumnim nastaviti sa antikoagulacijskom terapijom pomoću UFH tokom nekoliko sati prije uključivanja terapije sa LMWH ili fondaparinuxom.

### **5.3 Hirurška embolektomija**

Plućna embolektomija je relativno jednostavan hirurški zahvat. Zbog brzog multidisciplinarnog pristupa i individualnih indikacija za embolektomijom prije hemodinamskog kolapsa registrovan je perioperativni mortalitet od 6 % ili manje. Predoperativna tromboliza povećava rizik od krvarenja, međutim ne predstavlja apsolutnu kontraindikaciju za hiruršku embolektomiju.

### **5.4 Perkutano liječenje pomoću usmjeravajućeg katetera**

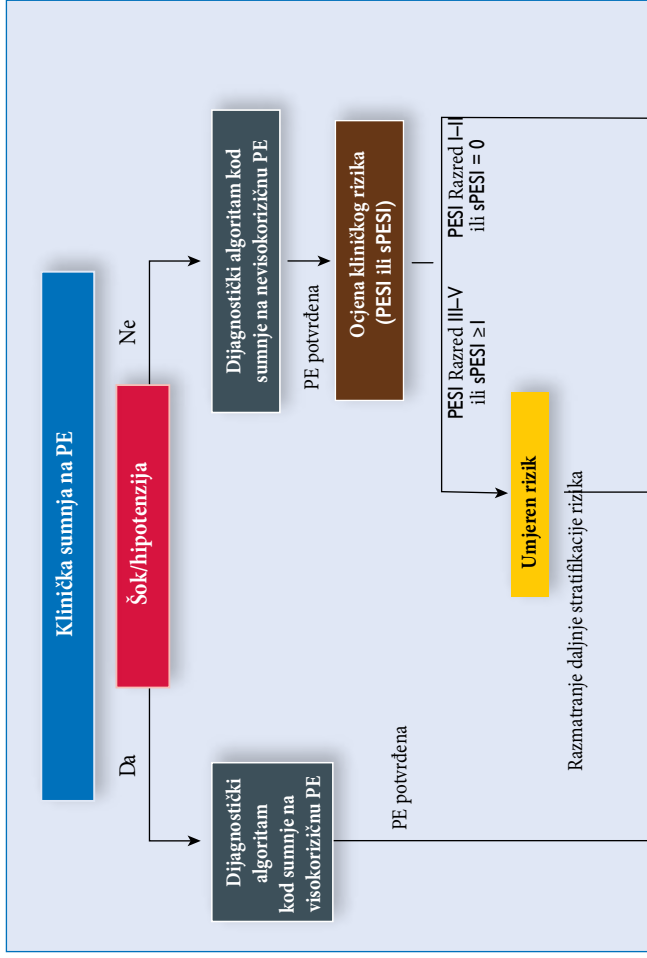
Cilj intervencijskog tretmana je odstranjenje obstruktivnog tromba iz glavnih plućnih arterija kako bi se ubrzao oporavak desne komore i poboljšali simptomi i preživljavanje. Kod pacijenata sa apsolutnim kontraindikacijama za trombolizu, intervencijske opcije uključuju: 1) fragmentaciju tromba pomoću pig-tail sonde ili balonskog katetera; 2) reolitička trombektomija pomoću hidrodinamičkih katetera; 3) aspiraciona trombektomija; i 4) rotaciona trombektomija. Po drugoj strani, kod pacijenata bez apsolutnih kontraindikacija za trombolizu, tromboliza pomoću usmjeravajućih katetera ili farmakomehanička tromboliza preferirajući su izbor.

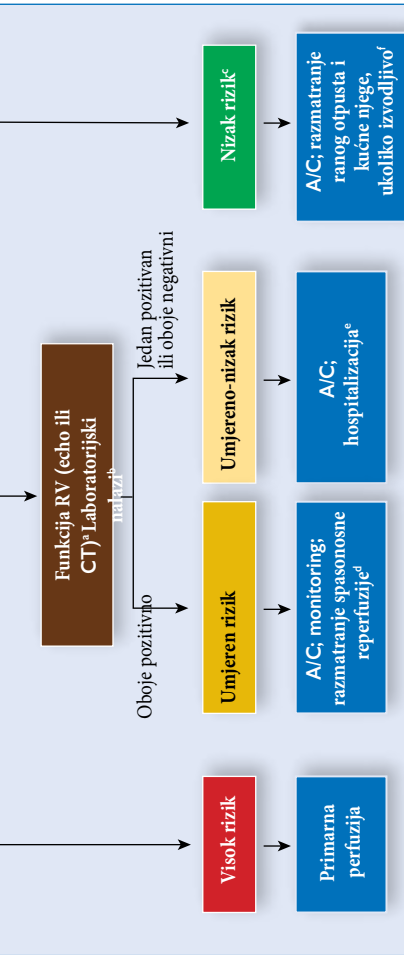
### **5.5 Venski filteri**

Primjena venskih filtera indicirana je kod pacijenata sa akutnom PE koji imaju apsolutne kontraindikacije za antikoagulanse i kod pacijenata sa objektivno potvrđenom PE unatoč adekvatnom antikoagulativnom tretmanu. Opservacijska istraživanja sugerišu da umetanje venskog filtera može smanjiti stopu mortaliteta usljed PE u akutnoj fazi bolesti što predstavlja korist na račun povećanog rizika od recidiva VTE.

## 5.6 Terapeutske strategije

Strategije menadžmenta prema riziku kod akutne PE (vidi prijašnju tabelu "Klasifikacija pacijenata sa akutnom PE na osnovu rizika od ranog mortaliteta" za definiciju kategorija rizika)





A/C = antikoagulacija; CT = kompjuterizovana tomografska plućna angiografija; echo = ehokardiografija; PE = pulmonary embolizam; PESI = Indeks ozbiljnosti plućne embolije; RV = desna komora; sPESI = Pojednostavljen indeks ozbiljnosti plućne embolije.

Ukoliko ehokardiografije već izvedena tokom dijagnostičke obrade PE, prilikom čega je otkrivena disfunkcija RV, ili ako je već izveden CT, jer se tokom dijagnostičke obrade ustanovilo povećanje RV (LV, septuma ili ograničenog područja) i/ili troponina u krvi, osim u slučajevima u kojima primarna reperfuzija ne predstavlja

\*Markeri za povrede miokarda (npr. povišena razina kardijalnih troponina I ili T) ili zatajenje srca kao posljedice disfunkcije (desne) komore (povišene koncentracije natrijurskog peptida u plazmi). Ukoliko su laboratorijske pretrage za kardijalne biomarkere već bile izvedene tokom početne dijagnostičke obrade (npr. u jedinici za plućne bolesti) čiji rezultat je bio pozitivan, u razmatranje bi se trebala uzeti primjena ehokardiograma kako bi se ocijenila funkcija RV, dok bi se veličina RV trebala (ponovno) ocijeniti putem CT-a. Pacijenti u PESI razredu I-II ili sa sPESI 0 i povišenim kardijalnim biomarkerima ili značajna disfunkcija RV se isto tako smatraju umjereni-niskom rizičnom kategorijom. To se može odnositi na situacije u kojima su imaging ili analiza biomarkera dostupni prije izračuna PESI.

Ukoliko se nakon pojave trombolize i što prije ukoliko se pojave klinički znaci hemodinamske dekompenzacije razmotriti je potrebno hiruršku plućnu embolektomiju ili perkutano usmjerenu trombolizu.

Ukoliko se nakon pojave trombolize i što prije ukoliko se pojave klinički znaci hemodinamske dekompenzacije razmotriti je potrebno hiruršku plućnu embolektomiju ili perkutano usmjerenu trombolizu.

Ukoliko se nakon pojave trombolize i što prije ukoliko se pojave klinički znaci hemodinamske dekompenzacije razmotriti je potrebno hiruršku plućnu embolektomiju ili perkutano usmjerenu trombolizu.

Ukoliko se nakon pojave trombolize i što prije ukoliko se pojave klinički znaci hemodinamske dekompenzacije razmotriti je potrebno hiruršku plućnu embolektomiju ili perkutano usmjerenu trombolizu.

Ukoliko se nakon pojave trombolize i što prije ukoliko se pojave klinički znaci hemodinamske dekompenzacije razmotriti je potrebno hiruršku plućnu embolektomiju ili perkutano usmjerenu trombolizu.

Preporuke za liječenje akutne faze	Razred <sup>a</sup>	Razina <sup>b</sup>
<b>PE sa šokom ili hipotenzijom (visokorizična)</b>		
Preporučuje se početak primjene intravenoznih antikoagulanata u obliku UFH bez odlaganja kod pacijenata sa visokorizičnom PE.	<b>I</b>	<b>C</b>
Preporučuje se primjena trombolitičke terapije.	<b>I</b>	<b>B</b>
Kod pacijenata kod kojih je tromboliza kontraindicirana ili je bila neuspješna, preporučuje se hirurška plućna embolektomija. <sup>c</sup>	<b>I</b>	<b>C</b>
Perkutano liječenje pomoću usmjeravajućeg katetera predstavlja alternativu hirurške plućne embolektomije kod pacijenata kod kojih je sistemska tromboliza punom dozom kontraindicirana ili je bila neuspješna.	<b>Ila</b>	<b>C</b>

PE = plućna embolija; UFH = nefrakcionirani heparin.

<sup>a</sup>Razred preporuka - <sup>b</sup>Razina dokaza.

<sup>c</sup>Ukoliko su odgovarajući stručnjaci i resursi dostupni na licu mjesta.

Preporuke za liječenje akutne faze	Razred <sup>a</sup>	Razina <sup>b</sup>
<b>PE bez šoka ili hipotenzije (umjereni ili nizak rizik)<sup>c</sup></b>		
<b>Antikoagulacija - kombinacija parenteralnog liječenja sa VKA</b>		
Početak parenteralne antikoagulacijske terapije bez odlaganja preporučuje se kod pacijenata sa visokom ili umjerenom kliničkom vjerovatnoćom za PE tokom dijagnostičke obrade.	<b>I</b>	<b>C</b>
Kod većine pacijenata predstavljaju LMWH ili fondaparinux preporučljivu formu parenteralne antikoagulacijske terapije tokom akutne faze.	<b>I</b>	<b>A</b>
Paralelno sa parenteralnom antikoagulacijskom terapijom preporučuje se i liječenje sa VKA, s ciljem postizanja INR od 2.5 (raspon 2.0–3.0).	<b>I</b>	<b>B</b>
<b>Antikoagulacija - novi peroralni antikoagulansi</b>		
Kao alternativa kombinaciji parenteralne antikoagulacije sa VKA preporučuje se antikoagulacija sa rivaroxabanom (15 mg dva puta dnevno tokom 3 sedmice, nakon čega slijedi 20 mg jednom dnevno).	<b>I</b>	<b>B</b>
Kao alternativa kombinaciji parenteralne antikoagulacije sa VKA preporučuje se antikoagulacija sa apixabanom (10 mg dva puta dnevno tokom 7 dana, nakon čega slijedi 5 mg dva puta dnevno).	<b>I</b>	<b>B</b>
Kao alternativa VKA preporučuje se primjena dabigatrana (150 mg dva puta dnevno ili 110 mg dva puta dnevno) kod pacijenata starijih od 80 godina i kod onih sa istovremenim uzimanjem verapamila nakon akutne faze parenteralne antikoagulacije.	<b>I</b>	<b>B<sup>d</sup></b>
Kao alternativa VKA preporučuje se primjena edoxabana* nakon akutne faze parenteralne antikoagulacije.	<b>I</b>	<b>B</b>

Preporuke za liječenje akutne faze (nastavak)	Razred <sup>a</sup>	Razina <sup>b</sup>
<b>PE bez šoka ili hipotenzije (umjerena ili niskorizična)</b>		
Primjena novih peroralnih antikoagulanata (rivaroxaban, apixaban, dabigatran, edoxaban) se ne preporučuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega <sup>e</sup>	<b>III</b>	<b>A</b>
<b>Liječenje reperfuzijom</b>		
Rutinska primjena primarne sistemske trombolize se ne preporučuje kod pacijenata bez šoka ili hipotenzije.	<b>III</b>	<b>B</b>
Pažljivo praćenje se preporučuje kod pacijenata sa PE umjereno visokog rizika zbog ranog otkrivanja hemodinamske dekompenzacije i blagovremene spaseone reperfuzije.	<b>I</b>	<b>B</b>
Trombolitska terapija se treba razmotriti kod pacijenata sa PE umjereno visokog rizika i kliničkim znacima hemodinamske dekompenzacije.	<b>IIa</b>	<b>B</b>
Hirurška plućna embolektomija se može primjeniti kod pacijenata sa umjereno visokim rizikom ukoliko postoji visok rizik od krvarenja tokom trombolitičke terapije.	<b>IIb</b>	<b>C</b>
Perkutano liječenje pomoću usmjeravajućeg katetera može se izvesti kod pacijenata sa PE umjereno visokog rizika ukoliko postoji visok rizik od krvarenja tokom trombolitičke terapije. <sup>f</sup>	<b>IIb</b>	<b>B</b>
<b>Rani otpust i kućna njega</b>		
Kod pacijenata sa akutnom niskorizičnom PE treba razmisliti o ranom otpustu i nastavku kućnog liječenja ukoliko je obezbijedena adekvatna vanjska njega, kao i antikoagulantna terapija.	<b>IIa</b>	<b>B</b>

\***UPOZORENJE:** Edoxaban je trenutno na regulatornom pregledu za liječenje venskog tromboembolizma u Evropskoj uniji.

aPTT = aktivirano parcijalno trombolinsko vrijeme; INR = internacionalni normalizovani odnos; LMWH = niskomolekularni heparin; PE = plućna embolija; UFH = nefrakcionirani heparin; VKA = antagonist vitamina K.

<sup>a</sup>Razred preporuke.

<sup>b</sup>Razina dokaza.

<sup>c</sup>Vidi tabelu 4.4 radi definicije kategorija rizika.

<sup>d</sup>Zajedno RE-COVER and RE-COVER II podrazumijevaju jedno veliko ispitivanje.

<sup>e</sup>Klirens kreatinina <30 ml/min za rivaroxaban, dabigatran and edoxaban; i <25 ml/min za apixaban.

<sup>f</sup>Ukoliko su prisutni odgovarajući stručnjaci ili resursi na licu mjesta.

Preporuke za venske filtere	Razred <sup>a</sup>	Razina <sup>b</sup>
IVC filtere treba primjenjivati kod pacijenata sa akutnom PE i apsolutnim kontraindikacijama za antikoagulacijsku terapiju.	<b>IIa</b>	<b>C</b>
Potrebno je razmotriti primjenu IVC filtera u slučaju ponovne pojave PE unatoč terapijskim razinama antikoagulacije.	<b>IIa</b>	<b>C</b>
Rutinska upotreba IVC filtera kod pacijenata sa PE se ne preporučuje.	<b>III</b>	<b>A</b>

IVC = donja šuplja vena; PE = plućna embolija. <sup>a</sup>Razred preporuke.

<sup>b</sup>Razina dokaza.

## 6. Trajanje antikoagulacijske terapije

Cilj antiokoagulacijskog tretmana kod pacijenata sa PE je prevencija recidiva VTE. U većini slučajeva primjenjuju se antagonisti vitamina K, dok se kod pacijenata sa VTE i malignim oboljenjem preferira niskomolekularni heparin. U toku je evaluacija triju novih peroralnih antikoagulanata za produženi tretman VTE.

Preporuke za trajanje antikoagulacijske terapije nakon plućne embolije	Razred <sup>a</sup>	Razina <sup>b</sup>
Kod pacijenata sa PE sekundarnoj prolaznom (reverzibilnom) faktoru rizika preporučuje se peroralna antikoagulacijska terapija u trajanju od najmanje 3 mjeseca.	<b>I</b>	<b>B</b>
Kod pacijenata sa neizazvanom PE peroralna antikoagulacijska terapija se preporučuje u trajanju od najmanje 3 mjeseca.	<b>I</b>	<b>A</b>
Produžena peroralna antikoagulacijska terapija treba se razmotriti kod pacijenata sa prvom epizodom neizazvane PE i niskim rizikom od krvarenja.	<b>IIa</b>	<b>B</b>
Antikoagulacijski tretman neodređenog trajanja preporučuje se kod pacijenata sa drugom epizodom neizazvane PE.	<b>I</b>	<b>B</b>
Rivaroxaban (20 mg jednom dnevno), dabigatran (150 mg dva puta dnevno, ili 110 mg dva puta dnevno kod pacijenata starijih od 80 godina ili sa istovremenim uzimanjem verapamila) ili apixaban (2.5 mg dva puta dnevno) treba razmotriti kao alternativu VKA (osim kod pacijenata sa težim oštećenjem bubrega) ukoliko je nužno potreban produžen antikoagulacijski tretman <sup>c</sup>	<b>IIa</b>	<b>B<sup>d</sup></b>
Kod pacijenata kod kojih se primjenjuje produžena antikoagulacijska terapija potrebno je izvesti reevaluaciju odnosa rizika i koristi u pravilnim intervalima.	<b>I</b>	<b>C</b>
Pacijenti koji odbijaju ili ne podnose nijedan oblik peroralnih antikoagulanata trebaju uzimati aspirin za produženu sekundarnu VTE profilaksu.	<b>IIb</b>	<b>B</b>

Preporuke za trajanje antikoagulacijske terapije nakon plućne embolije (nastavak)	Razred <sup>a</sup>	Razina <sup>b</sup>
Kod pacijenata sa PE i malignim oboljenjem treba razmotriti primjenu subkutanog niskomolekularnog heparina prema tjelesnoj težini prva 3 do 6 mjeseci.	<b>IIa</b>	<b>B</b>
Kod pacijenata sa PE ili malignim oboljenjem treba razmotriti produženu antikoagulacijsku terapiju (više od prva 3 do 6 mjeseci) kao terapiju neodređenog trajanja ili dok se maligno oboljenje ne izliječi.	<b>IIa</b>	<b>C</b>

LMWH = niskomolekularni heparin; PE = plućna embolija; VKA = antagonisti vitamina K.

<sup>a</sup>Razred preporuke.

<sup>b</sup>Razina dokaza.

<sup>c</sup>Dugoročno podaci o pacijentima koji primaju novu peroralnu antikoagulacijsku terapiju za sekundarnu PE profilaksu još uvijek nisu na raspolaganju. <sup>d</sup>**B** se odnosi na dokaze koji su na raspolaganju za svaki lijek posebno.

## 7. Hronička tromboembolijska plućna hipertenzija

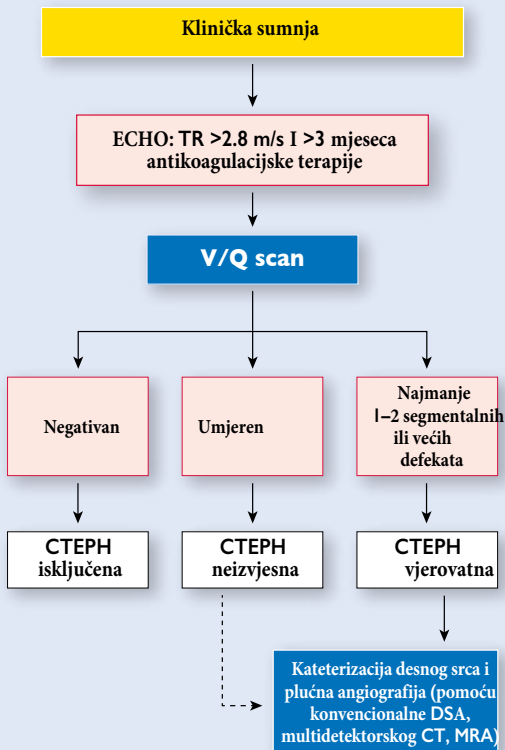
Hronička tromboembolijska plućna hipertenzija (CTEPH) je iscrpljujuća bolest uzrokovana hroničkom obstrukcijom većih plućnih arterija. Unatoč tome što precizna raširenost i godišnja učestalost CTEPH nisu poznate, dostupni podaci sugerišu da ovakvo stanje nastupa u približno 5 osoba na milijun ljudi na godišnjem nivou.

### 7.1 Dijagnoza

Planarni V/Q scan pluća još uvijek je prvi izbor u imagingu CTEPH zbog 96-97 % osjetljivosti i 90-95 % specifičnosti za dijagnozu. Za razliku od toga, kod idiopatske plućne arterijske hipertenzije (iPAH) i plućno venske okluzivne bolesti, plućni scan pokazuje nesegmentacijske perfuzijske defekte ili je uredan.

CT plućna angiografija i kateterizacija desnog srca neophodne su u otkrivanju organizovanih trombova i potvrđivanju prekapilarne plućne hipertenzije. Nakon toga treba plućna angiografija okarakterizirati tip i distribuciju intraluminalnih promjena.

## Algoritam za dijagnostiku hroničke tromboembolijske plućne hipertenzije



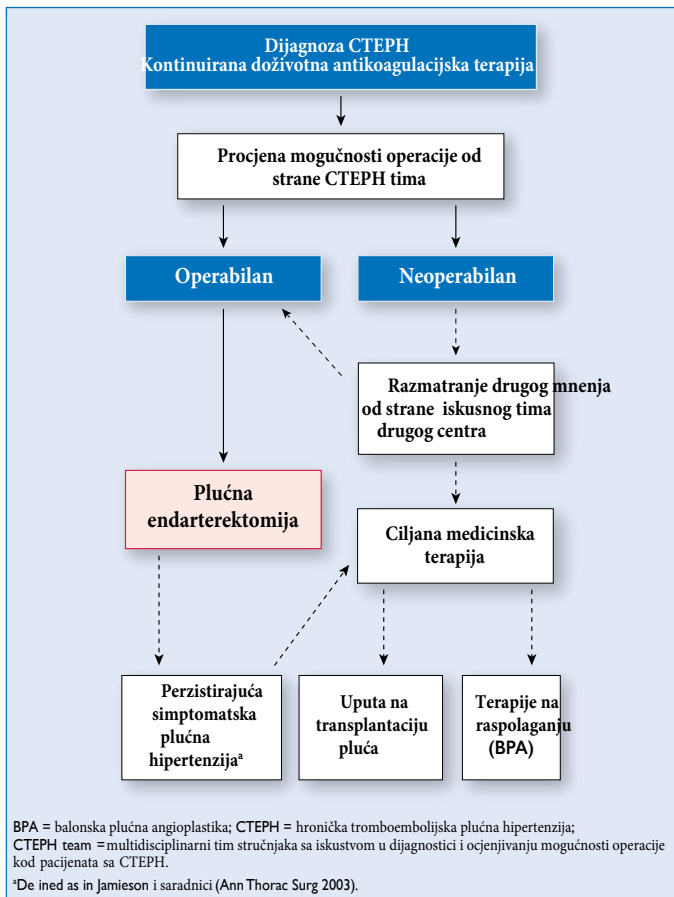
CT = kompjuterizirana tomografija (plućna angiografija i visoko rezolucijski imaging pluća za dijagnostiku parenhimnih lezija) CTEPH = hronička tromboembolijska plućna hipertenzija DSA = digitalna subtracijska angiografija Echo = ehokardiografija; MRA = magnetna rezonantna angiografija; TR = brzina trikuspidalne regurgitacije; V/Q = ventilacijsko-perfuzijski.

Konvencionalna plućna angiografija koja koristi DSA tehniku predstavlja zlatni standard u imagingu plućne vaskulature. MDCT i MRA mogu biti zamjena konvencionalnoj plućnoj angiografiji ukoliko je na raspolaganju dovoljan broj stručnjaka.



## 7.2 Liječenje

Algoritam za liječenje hroničke tromboembolijske plućne hipertenzije



Preporuke za CTEPH	Razred <sup>a</sup>	Razina <sup>b</sup>
Kod preživjelih od PE sa perzistirajućom dispneom treba se sprovesti dijagnostička evaluacija zbog mogućnosti CTEPH.	<b>IIa</b>	<b>C</b>
Skrining za CTEPH kod asimptomatskih preživjelih od PE se trenutno ne preporučuje.	<b>III</b>	<b>C</b>
Preporučuje se da se kod svih pacijenata sa CTEPH uradi procjena mogućnosti operacije i drugih vrsta liječenja od strane multidisciplinarnog tima stručnjaka.	<b>I</b>	<b>C</b>
Doživotna antikoagulacijska terapija se preporučuje kod svih pacijenata sa CTEPH.	<b>I</b>	<b>C</b>
Hirurška PEA se preporučuje kod pacijenata sa CTEPH.	<b>I</b>	<b>C</b>
Riocigvat se preporučuje kod simptomatskih pacijenata kod kojih je CTEPH klasificirana kao neoperabilna od strane CTEPH tima koji se sastoji od najmanje jednog iskusnog PEA hirurga ili kod pacijenata sa perzistirajućom/rekurentnom CTEPH nakon operativnog zahvata.	<b>I</b>	<b>B</b>
Upotrebu off-label lijekova, odobrenih za liječenje PAH, treba razmotriti kod simptomatskih pacijenata kod kojih je CTEPH klasificirana od strane kao neoperabilna od strane CTEPH tima koji se sastoji od najmanje jednog iskusnog PEA hirurga.	<b>IIb</b>	<b>B</b>

CTEPH =hronička tromboembolijska plućna hipertenzija; PE =plućna embolija; EA = plućna endarterektomija.

<sup>a</sup>Razred preporuke - <sup>b</sup>Razina dokaza.

## 8. Specifični problemi

### 8.1 Trudnoća

Procjenjena doza zračenja tokom postupaka za dijagnosticiranje plućne embolije <sup>a</sup>		
Test	Procjena izloženosti fetusa zračenju (mSv)	Procjena izloženosti majčinog tkiva dojke zračenju (mSv)
RTG pluća	<0.01	0.01
Perfuzijska scintigrafija pluća s tehnejem <sup>99m</sup> označenim albuminom		
Mala doza: 40 MBq	0.11–0.20	0.28–0.50
Velika doza: 200 MBq	0.20–0.60	1.20
Ventilacijska scintigrafija pluća	0.10–0.30	<0.01
CT angiografija	0.24–0.66	10–70

<sup>a</sup>Adaptirano od Bajc M i saradnici Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009 i Chunilal SD i saradnici Thromb Haemost 2009.

Preporuke za PE u trudnoći	Razred <sup>a</sup>	Razina <sup>b</sup>
Sumnja na PE u trudnoći upozorava na formalnu dijagnostičku procjenu pomoću primjene validiranih metoda.	<b>I</b>	<b>C</b>
Može se izvesti mjerenje D-dimera sa ciljem da se izbjegne nepotrebno zračenje zbog toga što negativan rezultat ima sličan klinički značaj kao kod pacijentica koje nisu trudne.	<b>IIb</b>	<b>C</b>
Može se primjeniti i venska kompresijka ultrasonografija sa ciljem da se izbjegne nepotrebno zračenje zbog toga što dijagnoza proksimalne DVT potvrđuje PE.	<b>IIb</b>	<b>C</b>
Razmotriti se može primjena perfuzijske scintigrafije kako bi se isključila PE kod trudnica sa urednim nalazom RTG-a pluća.	<b>IIb</b>	<b>C</b>
CT angiografija se treba uraditi ukoliko je RTG pluća abnormalan ili u slučaju da scintigrafija pluća nije na raspolaganju.	<b>IIa</b>	<b>C</b>
Preporučena terapija kod trudnica sa šokom ili hipotenzijom je niskomolekularni heparin koji mora biti određen na osnovu tjelesne težine.	<b>I</b>	<b>B</b>

CT = kompjuterizirana tomografija; DVT = duboka venska tromboza; LMWH = niskomolekularni heparin; PE = plućna embolija.

<sup>a</sup>Razred preporuke.

<sup>b</sup>Razina dokaza.

## 8.2 Plućna embolija i maligno oboljenje

Preporuke za PE kod pacijenata sa malignim oboljenjem	Razred <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
Incidentna PE kod pacijenata sa malignim oboljenjem treba se tretirati na isti način kao i simptomatska PE.	<b>IIa</b>	<b>C</b>
Negativne razine D-dimera imaju istu negativnu dijagnostičku vrijednost i kod pacijenata bez malignog oboljenja.	<b>IIa</b>	<b>B</b>
Kod pacijenata sa PE i malignim oboljenjem, tokom prva 3 do 6 mjeseci treba primjeniti subkutan niskomolekularni heparin kojeg treba odrediti na osnovu tjelesne težine.	<b>IIa</b>	<b>B</b>
Kod pacijenata sa PE i malignim oboljenjem, produžena antikoagulacijska terapija (duže od prva 3 do 6 mjeseci) treba se uzimati za neodređen period odnosno sve do izliječenja malignog oboljenja.	<b>IIa</b>	<b>C</b>

LMWH = niskomolekularni heparin; PE = plućna embolija. <sup>a</sup>Razred preporuke.

<sup>b</sup>Razina dokaza.

### 8.3 Netrombotska plućna embolija

Različite vrste čelija mogu biti uzrok nastanka netrombotske embolizacije, uključujući adipocite, hematopoetske, amniotske, trofoblastne i tumorske čelije. Uz to mogu i bakterije, gljivice, paraziti, strana tijela i plinovi dovesti do pojave PE. Simptomi su slični onima kod akutne VTE i podrazumijevaju dispneu, tahikardiju, bol u prsima, kašalj i povremeno hemoptizu, cijanozu i sinkopu.

Dijagnosticiranje netrombotske PE može predstavljati izazov. U slučaju manjih čestica CT nije u mogućnosti da ih uoči. Tretman se uglavnom potpomaže, međutim može se razlikovati u odnosu na uzrok netrombotskog embolizma. Zbog rijetkih slučajeva ove bolesti postoji samo ograničen broj kliničkih dokaza koji su uglavnom bazirani na manjim primjerima.