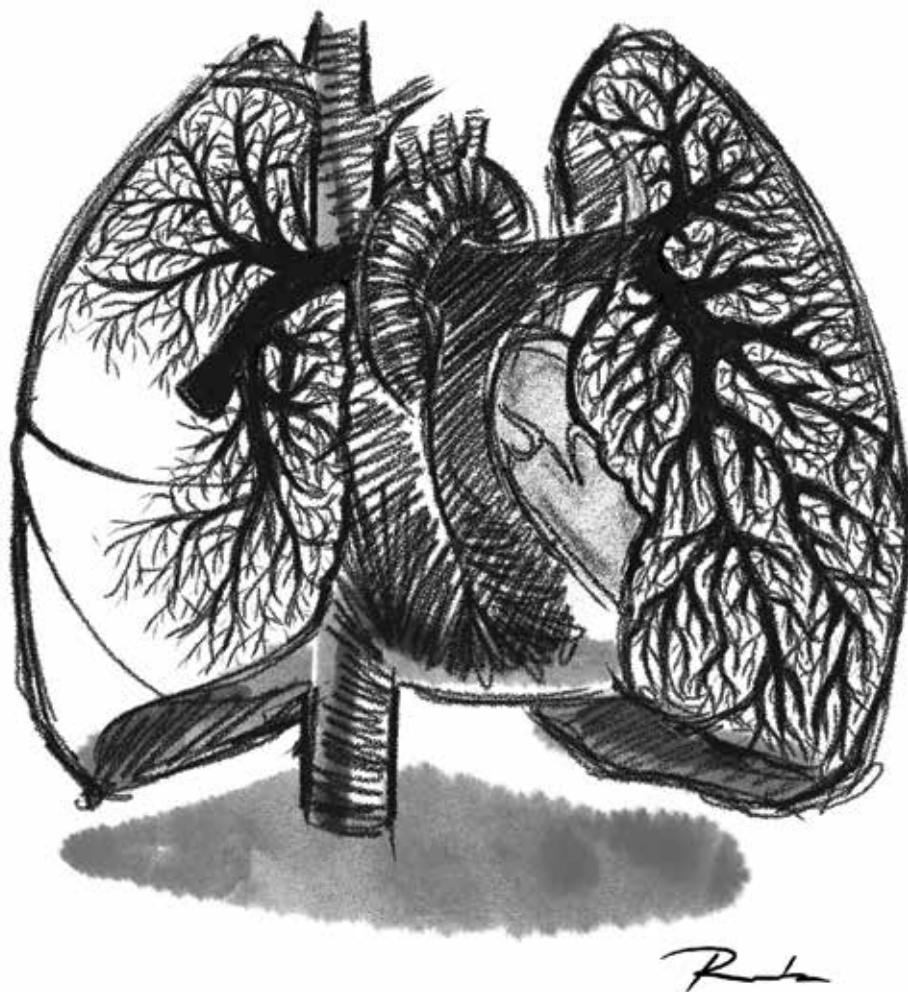


## VI. Intervencijsko liječenje plućne embolije

dr. sc. Dino Mirić, dr. med. i dr. sc. Mislav Lozo, dr. med  
Klinika za bolesti srca i krvnih žila  
Klinički bolnički centar Split

1. Epidemiologija
2. Predisponirajući faktori
3. Patofiziologija
4. Dijagnoza
5. Klasifikacija
6. Liječenje
  - 6.1. Hemodinamska i respiratorna potpora
  - 6.2. Inicijalna antikoagulantna terapija
  - 6.3. Reperfuzijska terapija
    - 6.3.1. Trombolitička terapija
    - 6.3.2. Intervencijsko liječenje
      - 6.3.2.1. Fragmentiranje tromba
      - 6.3.2.2. Lokalna tromboliza
      - 6.3.2.3. Aspiracijska trombektomija
      - 6.3.2.4. Ultrazvučno potpomognuta kateterom vođena tromboliza
      - 6.3.2.5. Reolitička trombektomija
    - 6.4. Kronična antikoagulantna terapija i prevencija rekurencije
  7. Ključne poruke
  8. Literatura
  9. Prikaz slučaja



## 1. Epidemiologija

Venski tromboembolizam (VTE), nakon infarkta miokarda i moždanog udara, treći je najčešći akutni kardiovaskularni sindrom, a čine ga duboka venska tromboza (DVT) i plućna embolija (PE).<sup>1,2</sup> Globalna incidencija VTE-a kreće se od 1.2 do 2.7 na 1000 osoba godišnje i pokazuje sezonsku distribuciju s nešto većom učestalosti u zimskom razdoblju godine.<sup>3</sup> Incidencija raste s dobi te je u starijih od 80 godina čak 8 puta veća nego u 50-godišnjaka.<sup>4</sup> Neliječeni PE, kao najdramatičnija manifestacija VTE-a, ima 30-dnevnu smrtnost oko 30 %, a ako se pacijenti prezentiraju s hemodinamskom nestabilnosti, već unutarbolnička smrtnost doseže tu razinu.<sup>5,6</sup> VTE je povezan i sa stopom rehospitalizacije od 15 % unutar mjesec dana, a čak 1/5 rehospitaliziranih umire unutar sljedećih pola godine.<sup>7</sup> Pacijenti s malignom bolesti imaju 4 puta veći rizik akutnog VTE-a u odnosu na ostatak populaciju, dok trudnoća taj rizik povećava za čak 5 puta, čineći PE najčešćim uzrokom smrti trudnica u razvijenim zemljama svijeta.<sup>8-10</sup> Pacijenti koji su preboljeli VTE imaju dvostruko veći rizik ostalih kardiovaskularnih incidenata, a gotovo njih 32 % umire unutar sljedećih 5 godine.<sup>11</sup>

## 2. Predisponirajući faktori

Venski tromboembolizam često je rezultat interakcije nepromjenjivih faktora rizika, vezanih uz samog pacijenta i prolaznih vanjskih predisponirajućih čimbenika.<sup>12</sup> Patofiziološka osnova za VTE je objedinjena Virchowljevimi trijasom, a uključuje stazu, stanja hiperkoagulabilnosti i ozljedu endotela vena.<sup>13</sup> S obzirom na rizik koji nose, predisponirajući faktori se dijele na one visokog, umjerenog i niskog (Tablica 1.). Maligna bolest je čest i prepoznat predisponirajući faktor, a rizik ovisi o samoj vrsti osnovne bolesti. Najviše je vezan uz malignome gušterače, pluća, želuca, mozga te hematopoetskog sustava, a rizik se značajno povećava u terminalnoj, metastatskoj fazi.<sup>14,15</sup>

Infekcije i generalizirani upalni odgovor organizma u septičkim stanjima, zbog svog prokoagulantnog učinka, uzrokuju VTE u čak 37 % pacijenata liječenih u intenzivnim jedinicama.<sup>16</sup>

Nadalje, trudnoća, nadomjesna hormonalna terapija i oralni kontraceptivi, a osobito oni koji sadržavaju kombinaciju estrogena i progesterona, povezani su s 2 do 6 puta većim rizikom za VTE.<sup>17</sup>

U razvijenim zemljama sve značajniji faktor rizika kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta postaje sjedilački način života i debljina. Sukladno s tim, debljina povećava i rizik za VTE te oni s BMI-om većim od 35 kg/m<sup>2</sup> su u 3 do 4 puta većoj opasnosti u odnosu na one normalne tjelesne težine.<sup>18-20</sup>

Od svih oboljelih od VTE-a, njih 23 % recentno je podvrgnuto kirurškom liječenju, a njih 36 % je bilo nedavno hospitalizirano. Među ovim pacijentima manje od polovice je primalo adekvatnu profilaktičku antikoagulantnu terapiju.<sup>21</sup>

**Tablica 1.** Predisponirajući faktori za venski tromboembolizam<sup>12</sup>

Faktori visokog rizika	Faktori umjerenog rizika	Faktori niskog rizika
• lom donjeg ekstremiteta	• artroskopski zahvat	• trodnevno mirovanje u krevetu
• ugradnja endoproteze kuka ili koljena	• autoimune bolesti	• šećerna bolest
• velika trauma	• transfuzijsko liječenje	• arterijska hipertenzija
• ozljeda leđne moždine	• postavljeni intravenski kateteri	• dugotrajan let
• infarkt miokarda unutar 3 mjeseca	• kemoterapijsko liječenje	• starija životna dob
• hospitalizacija zbog zatajivanja srca	• upalne bolesti crijeva	• laparoskopski zahvat
• prethodan VTE	• hormonska nadomjesna terapija	• debljina
• hospitalizacija zbog zatajivanja srca	• oralna kontracepcija	• trudnoća
	• postpartalno razdoblje	• varikoziteti vena
	• upalne bolesti crijeva	
	• zloćudna bolest	
	• trombofilija	
	• kronično zatajivanje srca	
	• kronična plućna bolest	

## 3. Patofiziologija

Akutno zatajivanje desne klijetke glavni je uzrok smrti pacijenata s hemodinamski nestabilnim PE-om. Okluzija više od 30 % ukupne površine vaskulature uzrokuje značajan porast srednjeg tlaka plućne arterije.<sup>22</sup> Istodobno anatomska opstrukcija i vazokonstrikcija uzrokovana hipoksemijom u plućima, povećavaju plućnu vaskularnu rezistenciju.<sup>23</sup> Porast plućne vaskularne rezistencije i tlaka u plućnoj arteriji uzrokuju dilataciju desne klijetke, koja u početnoj fazi na temelju Frank-Starlingovog zakona povećava kontraktilnost te uspijeva održavati

protok kroz plućnu arteriju, ako je njezin srednji tlak niži od 40 mmHg.<sup>24</sup> Međutim, pojačana kontraktibilnost desne klijetke povećava i njezine potrebe za kisikom, ali napetost stijenke zbog tlačnog opterećenja, kompromitira koronarnu perfuziju i uzrokuje ishemiju. Daljnja ishemija desne klijetke smanjenju njezinu kontraktibilnost i onemogućuje generiranje tlaka za održavanje protoka u plućnoj arteriji. Smanjen protok u plućnoj arteriji, ali i istodobno potiskivanje interventrikularnog septuma dilatiranom desnom klijetkom, smanjuje punjenje lijeve klijetke i minutni volumen, uzrokuje sistemnu hipotenziju i naposljetku šok.<sup>25</sup>

#### 4. Dijagnoza

Plućna embolija često predstavlja veliki dijagnostički izazov zbog preklapanja simptoma s ostalim patološkim stanjima, poput akutnoga koronarnog sindroma, zatajivanja srca, astme i pneumonije.<sup>26</sup> Simptomi su nespecifični te već klinička sumnja na sam PE ima iznimno važnu ulogu u dijagnostičkom postupanju. Najčešći simptomi su iznenadna dispneja (73 %) i prsna bol (44 %), a među znakovima prednjače tahipneja (54 %) i tahikardija (24 %).<sup>27</sup> Izražena dispneja, sinkopa i cijanoza obilježja su životno ugrožavajućih oblika PE-a, dok je bol najčešće vezana uz manje periferne embolizacije koje zahvaćaju pleuru.<sup>26</sup> Među kliničkim znakovima, distenzija vratnih vena i šum trikuspidalne regurgitacije mogu upućivati na akutno popuštanje desne klijetke u sklopu hemodinamski značajnog PE-a. Hipokapnija je često prisutna, međutim čak 40 % pacijenata s PE-om ima normalne vrijednosti saturacije arterijske krvi kisikom.<sup>28</sup>

Osim sinus-tahikardije, elektrokardiografske promjene u pacijenata s PE-om su negativizacija T-valova u anteriornim odvodima kao obilježje naprezanja desne klijetke, S1Q3T3 uzorak te novonastali nepotpuni ili potpuni blok desne grane. Tromboembolijsko zbiljevanje nerijetko može potaknuti i supraventrikularne aritmije, koje predstavljaju dodatno hemodinamsko opterećenje u ovih pacijenata.<sup>29</sup>

Na temelju anamnestičkih podataka, simptoma i kliničkih znakova, moguće je približno odrediti kliničku vjerojatnost PE-a. Ova metoda je standardizirana Geneva i Wells bodovnim sustavom (Tablica 2. i 3.).<sup>26,30</sup>

**Tablica 2.** Revidirani Geneva bodovni sustav za kliničko predviđanje plućne embolije<sup>12,30</sup>

kriterij	bodovi	
	originalna verzija	pojednostavnjena verzija
prethodan DVT* ili PE**	3	1
frekvencija srca 75-94/min	3	1
>95/min	5	2
kirurški zahvat ili prijelom unutar 1 mjeseca	2	1
hemoptiza	2	1
aktivna zloćudna bolest	2	1
unilateralna bolnost donjih udova	3	1
unilateralna otekline donjih udova	4	1
dob>65 godina	1	1
<b>klinička vjerojatnost</b>		
trostupanjski sustav		
niska	0-3	0-1
srednja	4-10	2-4
visoka	>11	>5
dvostupanjski sustav		
PE – malo vjerojatna	0-5	0-2
PE – vjerojatna	>6	>3

\*DVT – duboka venska tromboza; \*\*PE – plućna embolija

**Tablica 3.** Wellsovi kriteriji za procjenu kliničke vjerojatnosti plućne embolije 26, 30

kriterij	bodovi*
simptomi i znakovi duboke venske tromboze	3
mala vjerojatnost alternativne dijagnoze	3
frekvencija srca >100/min	1.5
imobilizacija ili kirurški zahvat unutar mjesec dana	1.5
prethodna duboka venska tromboza ili plućna embolija	1.5
hemoptiza	1
zloćudna bolest liječena unutar 6 mjeseci	1

\*više od 4 boda upućuju na visoku kliničku vjerojatnost plućne embolije

Od laboratorijskih alata, D-dimeri su razgradni produkti fibrina, koji nastaju fibrinolitičkim djelovanjem plazmina, stoga su indikatori aktivnosti endogene fibrinolize. Iako se često koriste kao laboratorijski pokazatelji PE-a, imaju visoku osjetljivost, ali nisku specifičnost.<sup>31</sup> S obzirom na to da su povišeni u brojnim patološkim stanjima, poput infarkta miokarda, sepse, zloćudne bolesti ili ostalim sistemnim oboljenjima.<sup>31</sup> Zbog visoke negativne prediktivne vrijednosti, njihove uredne vrijednosti čine dijagnozu PE-a ili DVT-a malo vjerojatnom.<sup>32</sup>

Među radiološkim dijagnostičkim modalitetima, višeslojna kompjuterizirana tomografija (MSCT) plućne arterije metoda je izbora za vizualizaciju pulmonalne vaskulature sve do supsegmentalne razine.<sup>33</sup> U pacijenata s niskom pretestnom kliničkom vjerojatnosti PE-a, uredan nalaz MSCT angiografije ima iznimno visoku negativnu prediktivnu vrijednost, međutim ona je tek umjerena ako je klinička vjerojatnost visoka.<sup>34</sup> Stoga je MSCT angiografija plućne arterije izvrsna metoda isključivanja plućne embolije u onih s malom ili srednjom vjerojatnosti ove dijagnoze.<sup>34</sup>

Pulmonalna radionuklidna perfuzijska scintigrafija metoda je dijagnosticiranja PE-a detekcijom defekata punjenja pulmonalne mikrovaskulature. Metoda je izbora u pacijenata s bubrežnom insuficijencijom, alergijom na kontrastna sredstva ili u trudnica zbog niže doze zračenja u odnosu na MSCT.<sup>35</sup>

Iako je pulmonalna angiografija prethodno bila zlatni standard dijagnostike PE-a, MSCT angiografija plućne arterije ju je gotovo u potpunosti istisnula iz svakodnevnih kliničke upotrebe.<sup>36</sup>

Prednosti angiografije magnetskom rezonancijom su izostanak ionizirajućeg zračenja i jodnih kontrasta, međutim zbog niske osjetljivosti, visokog udjela inkonzistentnih nalaza te nedostupnosti, najčešće se ne koriste u kliničkoj praksi.<sup>26</sup>

Gotovo polovica pacijenata s plućnom embolijom ima uredan nalaz ehokardiografije, što ovu metodu čini neprikladnom u rutinskom dijagnostičkom algoritmu.<sup>37</sup> Međutim, u pacijenata sa sumnjom na hemodinamski nestabilan PE, izostanak ehokardiografskih znakova opterećenja desne klijetke, isključuje PE kao uzrok hemodinamske nestabilnosti. S druge strane, u hemodinamski nestabilnih pacijenata sa sumnjom na PE, ehokardiografski pokazatelji disfunkcije desne klijetke opravdavaju žurnu reperfuziju.<sup>38</sup> Ehokardiografski utvrđena umjerena ili teška hipokinezija desne klijetke, perzistentna plućna hipertenzija i flotirajući trombi u desnim srčanim šupljinama povezani su s visokim rizikom smrti ili rekurencije venskog tromboembolizma.<sup>37</sup>

## 5. Klasifikacija plućne embolije

Plućna embolija se prezentira kroz čitav spektar kliničkih manifestacija, od onih blagih to vrlo teških, stoga je brza i točna stratifikacija rizika iznimno prognostički važna. Inicijalna stratifikacija temelji se na isključenju hemodinamske nestabilnosti, koja određuje visoki rizik nagle smrti.<sup>12</sup> Ipak, među većinom, koji su hemodinamski stabilni, procjena se temelji na trima osnovnim parametrima, a to su klinička evaluacija, procjena veličine i funkcije desne klijetke i laboratorijska analiza biomarkera nekroze kardiomiocita (troponin) i/ili opterećenja desne klijetke (NTproBNP).<sup>26</sup>

Za procjenu ukupnog rizika smrti i ranih ishoda, važna je i prisutnost pratećih komorbiditeta i stanja. Stoga je dizajniran i ekstenzivno validiran bodovni sustav za procjenu ozbiljnosti plućne embolije (engl. *Pulmonary Embolism Severity Index-PESI*), koji uključuje ukupno 11 varijabli, a njegova snaga se dominantno očituje u pouzdanoj identifikaciji pacijenata s niskim 30-dnevnim rizikom smrti (PESI razred I i II).<sup>39, 40</sup> Pojednostavnjena (engl. *simplified*) varijanta (sPESI) također je pokazala pouzdanost procjene rizika u provedenim studijama (Tablica 4.).<sup>41</sup>

**Tablica 4.** Originalna i pojednostavnjena verzija indeksa ozbiljnosti plućne embolije (*Pulmonary Embolism Severity Indeks-PESI* i sPESI)<sup>12</sup>

kriterij	originalna verzija	pojednostavnjena verzija
bodovi		
dob > 80 godina	dob u godinama	1 (za dob > 80 godina)
muški spol	+10	-
anamneza zloćudne bolesti	+30	1
anamneza zatajivanja srca	+10	1
anamneza kronične bolesti pluća	+10	1
frekvencija srca > 100/min	+20	1
sistolički tlak < 100 mmHg	+30	1
frekvencija disanja > 30/min	+20	-
temperatura < 36 C	+20	-
suženo stanje svijesti	+60	-
saturacija arterijske krvi kisikom < 90%	+20	1
<b>30-dnevni rizik smrti (%)*</b>		
PESI I: < 65		0 bodova
vrlo nizak (0-1.6 %)		(1.0 %)
PESI II: 66-85		
nizak (1.7-3.5 %)		
PESI III: 86-195		> 1 bod
umjereni (3.2-7.1 %)		(10.9 %)
PESI IV		
visoki (4.0-11.4 %)		
PESI V: > 125		
vrlo visoki (10.0-24.5 %)		

\*stratifikacija rizika na temelju zbroja bodova

Ehokardiografija ima vrlo važnu ulogu u stratifikaciji rizika u hemodinamski stabilnih pacijenata te ako je omjer dijametra desne i lijeve klijetke (RV/LV omjer) veći od 1 te ako je amplituda sistoličke pokretljivosti trikuspidalnog prstena (TAPSE) manja od 16 mm, povećan je rizik neželjenog ishoda.<sup>42</sup> Znakovi disfunkcije desne klijetke prisutni su u otprilike 25 % nasumičnih pacijenata s akutnom embolijom pluća te su povezani s povišenim kratkoročnim rizikom smrti, čak i u pacijenata koji se doimaju hemodinamski stabilni pri inicijalnoj prezentaciji.<sup>43,44</sup> Metaanaliza u kojoj je korištena MSCT angiografija, također je dokazala kako je dilatacija desne klijetke (RV/LV omjer veći od 1) 2.5 puta povećavao rizik ukupne smrti i čak 5 puta veći rizik smrti vezane uz plućnu emboliju.<sup>45</sup> Od svih pacijenata s plućnom embolijom, njih 30 – 60 % imali su povišene razine kardioselektivnih enzima, a sukladno s navedenim, i povišeni rizik smrtnog ishoda.<sup>46</sup> Na drugom kraju spektra težine kliničke slike plućne embolije, normalne vrijednosti troponina imaju visoku negativnu prediktivnu vrijednost za neželjene unutarbolničke ishode.<sup>47</sup>

Od svih pacijenata s plućnom embolijom, njih 51 % ima povišene razine NTproBNP-a kao markera opterećenja desne klijetke. Poput troponina tako i NTproBNP ima nisku specifičnost i pozitivnu prediktivnu vrijednost za normotenzivne pacijente s plućnom embolijom, međutim njegova uredna vrijednost s visokom osjetljivošću i visokom negativnom prediktivnom vrijednosti pomaže pri isključivanju plućne embolije.<sup>44</sup>

Iznimno je važno detektirati visokorizične pacijente (engl. *high risk*) zbog potrebe za hitnim farmakološkim ili farmakomehaničkim liječenjem. Osnovno obilježje ove skupine pacijenata je hemodinamska nestabilnost, a kod njih u dijagnostičko-terapijskom algoritmu izrada kardioselektivnih enzima i natriuretskih peptida nije nužna jer bi značajno prolongirala vrijeme do nužne terapije. Hemodinamska nestabilnost može se definirati trima kategorijama, a prva obuhvaća potrebu za kardiopulmonalnom reanimacijom.<sup>12</sup> Drugu kategoriju predstavlja opstruktivni šok, definiran kao sistolički tlak <90 mmHg ili nemogućnost održavanja sistoličkog tlaka >90 mmHg bez primjene vazopresora, unatoč adekvatnom volumnom statusu. Konačno, treću kategoriju čini perzistentna hipotenzija obilježena sistoličkim tlakom <90 mmHg ili padom tlaka za >40 mmHg ako etiološki čimbenik nije aritmija, hipovolemija ili sepsa.<sup>12</sup> Najkorisniji inicijalni test u hemodinamski nestabilnih pacijenata je hitna „bedside“ ehokardiografija, a u slučaju detekcije disfunkcije desne klijetke ili vizualizacije tromba u desnim šupljinama, nalaz je dovoljan argument za hitnu reperfuzijsku terapiju bez daljnje obrade.<sup>48,49</sup>

U hemodinamski stabilnih pacijenata, nužna je daljnja stratifikacija (Ta-

blica 5.). Tako pacijenti srednje-visokog rizika (engl. *intermediate high*) imaju izražene kliničke parametre i/ili komorbiditete (PESI razred III-IV, sPESI>I), disfunkciju desne klijetke detektirano ehokardiografski ili MSCT angiografijom te porast troponina i NTproBNP-a. U onih sa srednje-niskim (engl. *intermediate low*) rizikom, prisutni su klinički znakovi, međutim nisu istodobno prisutni znakovi disfunkcije desne pretklijetke i njezini laboratorijski pokazatelji. Naposljetku, u niskorizične (engl. *low risk*) pacijente ubrajaju se oni koji nemaju zadovoljeni ni jedan od spomenutih kriterija. Klinički se ubrajaju u PESI razred I-II te su povezani s niskim rizikom 30-dnevne smrtnosti od embolije pluća.

**Tablica 5.** Klasifikacija ozbiljnosti plućne embolije<sup>12</sup>

rizik smrti	hemodinamska stabilnost	PESI* III-IV ili sPESI>I	disfunkcija desne klijetke	povišene razine biomarkera
visoki	+	+	+	+
srednji				
srednje visoki	-	+	+	+
srednje niski	-	+	jedan ili ni jedan pozitivan	
niski	-	-	-	-

\*(s)PESI – (*simplified*) Pulmonary Embolism Severity Index

U hemodinamski stabilnih pacijenata zaprimljenih u hitnoj službi, prvi korak je najčešće izrada D-dimera, a u slučaju povišenih vrijednosti, sljedeći korak MSCT angiografija. Međutim, ako postoji vrlo visoka klinička vjerojatnost plućne embolije, ne preporuča se njihova izrada zbog niske negativne prediktivne vrijednosti u ovoj populaciji, već je prvi korak u dijagnostičkom postupanju upravo radiološka provjera MSCT angiografijom.<sup>12</sup>

## 6. Liječenje

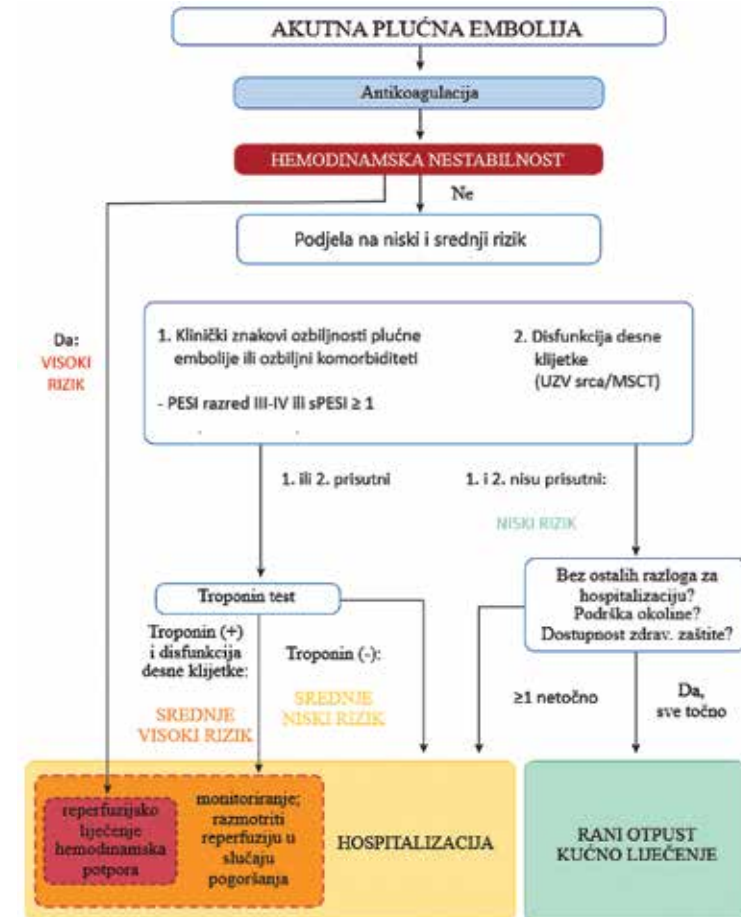
### 6.1. HEMODINAMSKA I RESPIRATORNA POTPORA

Liječenje u akutnoj fazi plućne embolije uvelike ovisi o težini kliničke slike. U težim oblicima, hipoksemija uzrokovana nerazmjerom ventilacije i perfuzije čest je klinički znak, a u pacijenta sa saturacijom arterijske krvi kisikom nižim od 90 %, indicirana je suplementacija kisikom. U slučajevima kad suplementacija preko nosnih vila ili maskom nije dostatna, indicirana je primjena nazalne kanile s visokim protocima ili neka od opcija neinvazivne ili invazivne mehaničke ventilacije.<sup>50-52</sup> Ako je moguće, u hipotenzivnih pacijenata s plućnom embolijom preporučljivo je izbjeći invazivnu mehaničku ventilaciju zbog pozitivnog intratorakalnog tlaka koji reducira venski povrat krvi te dodatno pogoršava mi-

nutni volumen ionako insuficijentne desne klijetke. U cilju izbjegavanja jatrogene hipotenzije, potrebno je birati anestetičke sa što manjim hemodinamskim učincima.<sup>12</sup> Vodeći uzrok smrti u pacijenata s visokorizičnom, hemodinamski nestabilnom plućnom embolijom zatajivanje je desne klijetke.<sup>12</sup> Ako je centralni venski tlak snižen, nadoknada (do 500 ml) kristaloidnim otopinama može biti jedna od terapijskih opcija s ciljem povećanja minutnog volumena.<sup>53</sup> Ponekad je u pacijenata s kardiogenim šokom potrebna primjena vazopresora, (noradrenalina) zbog pozitivnog inotropnog učinka na desnu klijetku i sistemni tlak te održavanje perfuzijskog gradijenta koronarne cirkulacije.<sup>54</sup> Pacijenti u kardiogenom šoku ili arestu, mogu imati korist od primjene mehaničke cirkulatorne potpore (veno-arterijski ECMO), ali uz visoku stopu komplikacija i neželjenih ishoda.<sup>55</sup>

## 6.2. Inicijalna antikoagulantna terapija

Ako postoji visoka klinička sumnja na PE, poželjno je započeti inicijalnu antikoagulantnu terapiju niskomolekularnim heparinom (LMWH), fondaparinuxom ili nefrakcioniranim heparinom i prije završetka dijagnostičke obrade (Slika 1).<sup>56</sup> Pritom primjena LMWH-a ima prednost u odnosu na nefrakcionirani heparin zbog nižeg rizika krvarenja i rizika heparinom inducirane trombocitopenije.<sup>57</sup> Međutim, upotreba nefrakcioniranog heparina još pronalazi svoje mjesto u populaciji pacijenata s narušenom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina <30 ml/min) i onih s prekomjernom tjelesnom težinom.<sup>58</sup> Slična brzina antikoagulantnog učinka može se postići i upotrebom novih oralnih antikoagulanasa (NOAK) i to intenziviranim doziranjem za apiksabanom (2x10 mg tijekom 7 dana) i rivaroksaban (2x15 mg tijekom početnih 21 dan), nakon čega se nastavlja primjena u standardnoj dozi (2x5 mg za apiksaban i 1x20 mg za rivaroksaban).<sup>59,60</sup> Primjena ostala dva dostupna NOAK-a, dabigatran i edoksabana, zahtijevaju prethodnu primjenu terapijske doze LMWH-a tijekom 5 do 7 dana. Studije su dokazale neinferiornost NOAK-a u komparaciji s antagonistima vitamina K (VKA) u prevenciji rekurencije venskog tromboembolizma uz značajno nižu stopu velikih krvarenja.<sup>61</sup> Potrebe za čestim kontroliranjem INR-a, interakcije s ostalim lijekovima i hranom rezultirali su sve dominantnijom primjenom NOAK-a u ovoj indikaciji.<sup>59</sup>



Slika 1. Dijagnostičko-terapijski algoritam akutne plućne embolije

(Preuzeto od Konstantinides SV et al. Eur Heart J. 2020 Jan 21;41(4):543-603.)

## 6.3. REPERFUZIJSKA TERAPIJA

### 6.3.1. Trombolitička terapija

Odgovarajuća primjena trombolitičke terapije uzrokuje direktno razlaganje opstruirajućeg tromba. Na taj način snižava tlak u plućnoj arteriji i plućnu vaskularnu rezistenciju te konačno i tlačno opterećenje desne klijetke. Nadalje, prevenira daljnju neurohormonalnu aktivaciju i otpuštanje serotonina, koji inače uzrokuju plućnu hipertenziju sa svim njezinim patofiziološkim reperkusijama.<sup>26</sup> Najizraženiji terapijski učinak postiže se ako se terapija primijeni unutar 48 sati s održanim zadovoljavajućim učinkom i u onih u kojih je primijenjena 6 – 14

dana od početka simptoma.<sup>62</sup> Trombolitička terapija značajno snižava smrtnost i rekurenciju PE-a u pacijenata s visokorizičnim PE-om, međutim gotovo 9.9 % njih doživi ozbiljno, a njih i 1.7 % intrakranijalno krvarenje. U pacijenata sa srednje visokim rizikom, uz znakove disfunkcije desne klijetke te pozitivnim laboratorijskim biomarkerima, PEITHO studija je pokazala kako primjena trombolitičke terapije smanjuje rizik hemodinamskog urušavanja, ukupne smrti za 47 %, rekurencije PE-a za 60 %, ali uz porast rizika velikih krvarenja za 2.7 puta, a onih intrakranijskih za 4.6 puta.<sup>63</sup> Stoga je probir pacijenta iznimno važan. Doziranje trombolitičke terapije prikazano je u Tablici 6. Relativne i apsolutne kontraindikacije za njezinu primjenu navedene su u Tablici 7.

**Tablica 6.** Doziranje trombolitičke terapije<sup>12</sup>

terapija	doziranje
rekombinantni aktivator tkivnog plazminogena (rtPA)	100 mg kroz 2 sata ubrzano: 0.6 mg/kg kroz 15 minuta (do max 50 mg)
streptokinaza	udarna doza 250 000 IU kroz 30 minuta, potom 100 000 IU/sat kroz 12-24 sata ubrzano: 1.5 milijun IU kroz 2 sata

**Tablica 7.** Kontraindikacije za sistemnu trombolitičku terapiju (12)

urokinaza	udarna doza 4400 IU/kg kroz 10 minuta, potom 4400 IU/kg/sat kroz 12-24 sata ubrzano: 3 milijuna IU kroz 2 sata
-----------	--

apsolutne	relativne
anamneza hemoragijskoga moždanog udara	TIA unutar 6 mjeseci
ishemijski moždani udar unatrag 6 mjeseci	oralna antikoagulantna terapija
neoplazma središnjeg živčanog sustava	trudnoća ili prvi postpartalni tjedan
velika trauma, kirurški zahvat	nekompresibilna mjesta punkcije
ozljeda glave unutar 3 tjedna	refraktorna hipertenzija (>180 mmHg)
sklonost krvarenju	uznapredovala jetrena bolest
aktivno krvarenje	infektivni endokarditis
	aktivni želučani vrijed

### 6.3.2. Intervencijsko liječenje plućne embolije

Unatoč preporukama iz smjernica, gotovo dvije trećine pacijenata s PE-om visokog rizika i jasnom indikacijom za primjenu sistemne trombolitičke terapije ne dobije preporučeno liječenje, dominantno zbog straha od velikog krvarenja.<sup>64</sup> Ovo je još izraženije u populaciji onih s PE-om srednje visokog rizika.<sup>65</sup> S namjerom redukcije hemoragijskih komplikacija, u kliničku praksu sve češće ulazi i kateterom vođena trombektomija kao legitimna alternativna metoda koja omogućava mehaničko fragmentiranje ugruška te lokalnu primjenu reducirane doze trombolitika.<sup>66</sup> Ova metoda je terapijska opcija koju bi trebalo razmotriti u hemodinamski nestabilnih pacijenata u kojih je trombolitička terapija kontraindicirana ili nije uspjela.<sup>67,68</sup> Neuspješnost liječenja sistemnom trombolizom u pacijenata s PE-om visokog rizika definira se kao izostanak hemodinamskog poboljšanja 2 – 4 sata nakon primjene njezine pune doze, što se događa u gotovo 8 % slučajeva.<sup>69</sup> U hemodinamski stabilnih pacijenata s PE-om srednje visokog rizika, neuspješnost terapije definira se kao izostanak poboljšanja 24 – 48 sati nakon ordiniranja terapijske doze antikoagulantne terapije.<sup>69</sup>

Kateterom vođena trombektomija terapijska je opcija i u inicijalno hemodinamski stabilnih pacijenata s PE-om srednje visokog rizika, kod kojih je nastupila hemodinamska detorijacija unatoč adekvatnoj antikoagulantnoj terapiji, a navedeno se događa u oko 5 % slučajeva.<sup>12,70</sup> Među kliničke pokazatelje rizika hemodinamskog pogoršanja i rane smrti inicijalno normotenzivnih pacijenata su srčana frekvencija >100/min, frekvencija disanja >20/min, saturacija arterijske krvi kisikom <90 %, komorbiditeti poput kroničnog zatajavanja srca i aktivne maligne bolesti, ehokardiografski ili radiološki znakovi disfunkcije desne klijetke te laboratorijski pokazatelji nekroze i opterećenja miokarda.<sup>71,72</sup> Stoga je ovu skupinu pacijenata potrebno pažljivo monitorirati prvih nekoliko dana od inicijalne prezentacije.<sup>69</sup> Iako je za pacijente s PE-om srednje visokog rizika u većini slučajeva dostatna tek antikoagulantna terapija, ako su prisutna bar 2 navedena kriterija, učestalost neželjenih ishoda ove populacije iznosi oko 20 %. Međutim, ako su ti pacijenti liječeni sistemnom trombolizom, umire ih gotovo tri puta manje.<sup>72</sup>

*National Early Warning Score* (NEWS2) bodovni je sustav korišten u kliničkom praćenju pacijenata s ciljem identifikacije vjerojatnosti hemodinamskog pogoršanja, a uključuje frekvenciju srca i disanja, saturaciju arterijske krvi kisikom, potrebu za suplementacijom kisikom, tjelesnu temperaturu, sistolički tlak te stanje svijesti pri čemu viši bodovni status sugerira teži klinički oblik i veći rizik nagle smrti, ali i potrebu za alternativnim modalitetom liječenja.<sup>73</sup> Ako unatoč terapiji nastupi kardiorespiratorna nestabilnost, potreba za kardiopul-

monalnom reanimacijom, mehaničkom ventilacijom, kateholaminima ili izvan-tjelesnom cirkulatornom potporom, nužna je eskalacija reperfuzijske terapije.<sup>69</sup>

Kateterom vođene reperfuzijske tehnike obuhvaćaju fragmentaciju tromba lokalnom aplikacijom fibrinolitika, aspiracijsku embolektomiju, reolitičku trombektomiju te ultrazvučno potpomognutu kateterom vođenu trombolizu. Važno je naglasiti kako i djelomično uklanjanje trombotske mase najčešće do- vodi do hemodinamske stabilizacije.

### 6.3.2.1. Fragmentiranje tromba

Najjednostavnija, a pritom i najkorištenija opcija kateterske trombektomi- je je fragmentacija tromba „pigtail“ kateterom, metoda koja je korištena u čak 40 % analiziranih centara u Europi.<sup>88</sup> Iako je dostupan i CLEANER rotacijski sustav za trombektomiju (Rex Medical) koji radi na principu motorom pokreta- nog rotacijskoga sinusoidnog vrha, zbog značajnog rizika periferne embolizacije i oštećenja zida plućne arterije, nije često u kliničkoj upotrebi.<sup>69</sup>

### 6.3.2.2. Lokalna tromboliza

Često udružena s prethodno spomenutom kateterskom fragmentacijom tromba, i lokalna je aplikacija trombolitika. Inicijalno fragmentiranje povećava površinu tromba te čini učinak trombolitika djelotvornijim, omogućavajući re- dukciju njegove doze i smanjenje stope hemoragijskih komplikacija, a uz zadr- žavanje sličnih učinaka.<sup>66, 74, 75</sup> Zbog atraumatskog oblika katetera, ova metoda se najčešće izvodi upravo „pigtail“ kateterom. Nakon fragmentiranja, aplicira se lokalno trombolitik u dozi od 0.5 do 1.0 mg/h tijekom 24 sata, što čini ukupnu dozu primijenjenog lijeka (alteplaze) nižom od 30 mg, odnosno nižom od tre- ćine sistemne doze.<sup>69</sup> Osnovna intencija, ali i izazov, upravo je bilo pronaći dozu trombolitika, koja će zadržati efekt, a pritom smanjiti rizik krvarenja. U trima studijama o kateterom vođenim trombektomijama (ULTIMA, PERFECT i SEATTLE II), korištene su reducirane doze t-PA (20 mg, 28 mg i 24 mg) pri čemu su učestalosti krvarenja iznosile 10 %, 12.9 % i 11.3 %. Njih 33 % u ULTIMA, 54 % u PERFECT i 24 % u SEATTLE II studiji bilo je povezano s ubodnim mjestom femoralne ili jugularne vene.<sup>66, 74, 75</sup> Iako su značajno redu- cirane doze trombolitika, zadržana je visoka stopa uspješnosti intervencije, 94 % u PERFECT, 97.5 % u SEATTLE II uz potpunu uspješnost u ULTIMA studiji.<sup>66, 74, 75</sup> U cilju smanjenja stope komplikacija ubodnog mjesta, Giunio i suradnici su u svom istraživanju dokazali kako primjena kubitalne vene može biti jednostavna, sigurna i primjenjiva opcija za katetersku farmakomehaničku trombektomiju u pacijenata s PE-om visokog i srednje-visokog rizika.<sup>76</sup> Proce-

dura uključuje jednostavnu punkciju kubitalne vene, nakon čega se postavlja 5 Fr uvodnica. Potom se preko vodeće žice, pod kontrolom fluoroskopije, postavi 5 Fr Multipurpose (MP) ili 5 Fr Judkins right (JR) kateter daleko u periferiju plućne arterije. Po pozicioniranju u zajedničku plućnu arteriju, navedeni ka- teteri se zamijene s 5 Fr „pigtail“ kateterom kojim se urade mjerenja tlakova i angiografija obiju grana plućne arterije. Nakon vizualizacije tromba, rotiranjem katetera uradi se fragmentiranje trombotskih masa, a potom se lokalno aplicira po 2.5 mg alteplaze u svaku od grana. Potom se kateter pozicionira u zahva- ćeniju granu te se nastavi aplikacija dodatnih 25 mg alteplaze tijekom 12 sati. Stoga ukupna doza primijenjenog trombolitika ne doseže ni trećinu sistemne doze. Paralelno s trombolitikom tijekom prvih 12 sati, a potom i sljedećih 12 sati, ordinira se nefrakcionirani heparin s ciljnim APTV-om 50 – 70 sekundi. Nakon navedenoga, terapija se nastavlja LMWH-om, a pred otpust zamijeni se peroralnim antikoagulansom.<sup>76</sup> U ovom istraživanju procedura je bila uspješna u svih 27 pacijenata, a da pritom nije zabilježeno velikih periproceduralnih kom- plikacija i fatalnih ishoda.<sup>76</sup>

### 6.3.2.3. Aspiracijska embolektomija

Princip aspiracijske embolektomije temelji se na uklanjanju trombotskih masa iz plućne arterije primjenom manualne sukcije ili uz pomoć posebno diza- jniranih sustava kroz katetere širokih dijametara, iznad 8 Fr. U intervencijskom liječenju PE-a sve veću ulogu u kliničkoj praksi zauzima FlowTrierer sustav (Inari Medical). Navedeni sustav nudi 3 aspiracijska katetera različitih dijame- tara (16, 20 i 24 Fr) s pripadajućom aspiracijskom štrcaljkom zapremnine od 60 ml. Uz navedeno, na raspolaganju su i 4 katetera sa samoširećim nitinolskim diskovima različitih raspona dijametara (6 – 10 mm, 11 – 14 mm, 15 – 18 i 19 – 25 mm) koji omogućavaju efikasnije uklanjanje trombotskih masa, a potreba za njihovom primjenom je prisutna u 25 % slučajeva.<sup>77</sup> Procedura najčešće počinje postavljanjem 8 Fr venske uvodnice u femoralnu venu, a potom se 5 Fr „pigtail“ kateter pozicionira u plućnu arteriju te se urade mjerenja tlakova i angiografija obiju grana plućne arterije. Potom se uz pomoć distalno postavljenog katetera, pozicionira kruta Amplatz žica (Boston Scientific) s kratkim fleksibilnim vr- hom duljine 1 cm daleko u periferiju plućne arterije. Preko navedene žice urade se postupne dilatacije ubodnog mjesta, a finalno se postavi 24 Fr uvodnica Dry- Seal Flex Introducer Sheath (GORE). Kroz postavljenu uvodnicu i uz potporu spomenute žice, uvede se aspiracijski sustav proksimalno od trombotske mase.<sup>69</sup> Nakon postavljanja na željenu poziciju, otpušta se vakuum postignut u pridru- ženoj štrcaljki te se uradi aspiracija krvi i trombotskog sadržaja. Volumen svake



aspiracije iznosi ukupno 60 ml te velik broj aspiracija može uzrokovati značajan gubitak krvi. Stoga je dizajniran i *FlowSaver* filtar (Inari Medical) koji omogućava povratak krvi pacijentu smanjujući potrebu za eventualnom nadoknadom krvi nakon procedure.<sup>69</sup>

Indigo sustav za trombektomiju (Penumbra) uključuje aspiracijske katetere dijametra 8 Fr i 12 Fr te pumpu za aktivnu sukciju trombotskih masa. Nakon pozicioniranja aspiracijskog katetera do tromba, pumpa stvara negativni tlak, a separacijska žica unutar katetera omogućava dodatno fragmentiranje trombotskih masa. Učinkovitost ove metode je dokazana u EXTRACT-PE studiji.<sup>78</sup>

ASPIREX sustav (Straub Medical) sastoji se od katetera dijametra 8 Fr i 10 Fr unutar kojeg se nalazi rotirajuća spirala. Vrlo brzom rotacijom stvara se negativan tlak na samom vršku katetera koji omogućava usitnjavanje i aspiraciju trombotskih masa.<sup>79</sup> Zbog mehanizma djelovanja, upotreba ovog sustava je potencijalno povezana sa značajnim gubitcima krvi, ovisno o trajanju procedure i aspiracija.<sup>80</sup>

Upotreba AngioVac (AngioDynamics) sustava, koji se koristi vrlo širokim 24 Fr kateterima za uklanjanje venskih tromba, odobren je za tromboaspiraciju gornje i donje šuplje vene, dok je njegova primjena za intervencijsko liječenje plućne embolije još uvijek izvan službene indikacije.<sup>81</sup>

#### 6.3.2.4. Ultrazvučno potpomognuta kateterom vođena tromboliza

Ultrazvučno potpomognuta kateterom vođena tromboliza koristi se posebno dizajniranim EkoSonic 5.2 Fr (Boston Scientific) kateterima na čijem se vršku nalaze minijaturne ultrazvučne sonde koje emitiraju visokofrekventne (2-MHz) valove s intencijom destabilizacije i fragmentacije tromba, na kojeg potom djeluje trombolitik apliciran direktno kroz kateter.<sup>82</sup> Sigurnost i učinkovitost ove metode dokazana je u ULTIMA, SEATTLE II i OPTALYSE PE studijama, pri čemu je zadržana učinkovitost liječenja uz značajno smanjenje doze trombolitika.<sup>83, 84, 85</sup>

#### 6.3.2.5. Reolitička trombektomija

Princip rada reolitičke terapije upotrebom AngioJet sustava (Boston Scientific) temelji se na Venturi-Bernoullijevu efektu. Koristi se s više mlaznica kroz koje prolazi fiziološka otopina pod visokim pritiskom pritom fragmentirajući trombotsku masu, ali i dostavljajući trombolitik direktno na ugrušak. Spomenuti efekt stvara negativni tlak na vršku i istodobno omogućava aspiraciju na vršku katetera.<sup>86</sup> Međutim, zbog povećane učestalosti bradiaritmija i hemodinamske dekompenzacije za vrijeme njegova korištenja, Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) izdala je „black box“ upozorenje o rizicima njegove upotrebe.<sup>87</sup>

Dosadašnje studije upućuju na visoku učinkovitost kateterski vođenog liječenja plućne embolije, koja je iznosila oko 90 %.<sup>88</sup> Nasuprot tome, unutarbolnička smrtnost pacijenta s PE-om visokog rizika liječenih kateterskom trombektomijom iznosila je 12.9 %, a onih s PE -om srednje visokog rizika tek 0.74 %. Učestalost velikih komplikacija iznosila je 4.65 %, a intrakranijskih krvarenja 0.35 %.<sup>89</sup> Usporedbom ultrazvučno potpomognute kateterom vođene trombolize s reduciranom dozom trombolitika (10 – 20 mg rtPA) i antikoagulantne terapije u pacijenata s PE-om srednjeg rizika, ULTIMA studija je pokazala superiornost intervencijske metode u poboljšanju omjera dijametra desne i lijeve klijetke, kao ehokardiografskog pokazatelja smanjenja trombotske mase.<sup>85</sup> Slične rezultate, na surogatnim ehokardiografskim parametrima, pokazale su još dvije studije, SEATTLE II i OPTALYSE PE.<sup>84, 83</sup>

Nadalje, FLARE studija pokazala je značajna poboljšanja u funkciji desne klijetke u pacijenata liječenih zbog PE-a sa srednje visokim rizikom upotrebom FlowTrierer sustav sa stopom komplikacija od tek 1 %.<sup>77</sup> U FLASH studiji, koja je uključivala dominantno pacijente s PE-om srednje visokog rizika liječenih istim sustavom, nije bilo umrlih nakon 48 sati od intervencija, a stopa krvarenje je iznosila tek 1.2 %.<sup>90</sup> Finalno, recentna FLAME studija pokazala je kako je upotreba FlowTrierer sustava poboljšala preživljenje pacijenata s PE-om visokog rizika za impresivnih 90 %.<sup>91</sup>

Terapijska mogućnost za pacijente s PE-om visokog ili srednje visokog rizika je i kirurška embolektomija. Ukupna 30-dnevna smrtnost ove metode u studijama je bila 6.6 %, dok je u podskupini pacijenata s PE-om srednje visokog rizika perioperacijska smrtnost iznosila 3.6 %.<sup>92</sup> U međusobnoj usporedbi, fibrinolitička terapija imala je veći rizik moždanog udara i reintervencije, dok nije bilo razlike u 30-dnevnoj smrtnosti između ovih dviju metoda liječenja.<sup>93</sup>

Postavljanje filtara u donju šuplju venu, koji preveniraju PE u slučaju mobilizacije tromba iz dubokih vena nogu ili zdjelice, terapijska je opcija za pacijente sa zabilježenim velikim krvarenjima na punoj dozi antikoagulacije, onih s kontraindikacijama za antikoagulaciju općenito, pacijente s rekurentnim PE-om unatoč antikoagulantnoj terapiji te u primarnoj prevenciji pacijenata s visokim rizikom za tromboembolizam.<sup>94</sup> Metaanaliza je pokazala kako je postavljanje filtara u donje šuplje vene bilo povezano s 50 % nižom incidencijom PE-a, ali i 70 %-tnim porastom rizika duboke venske tromboze. Pritom ukupna smrtnost i smrtnost vezana uz PE nisu se razlikovale među pacijentima s filtrima i bez njih.<sup>95</sup>

#### 6.4. KRONIČNA ANTIKOAGULANTNA TERAPIJA I PREVENCIJA REKURENCIJE PLUĆNE EMBOLIJE

Cilj antikoagulantnog liječenja nakon plućne embolije farmakološki je tretman akutne faze, ali i prevencija ponavljanja venskog tromboembolizma tijekom dužeg vremena. Podatci iz 10-godišnje kohortne studije pokazuju kako je stopa rekurencije VTE-a nakon 3-mjesečne antikoagulantne terapije 11 % nakon godinu dana od VTE-a, 20 % nakon 3 godine, 29 % nakon 5 godina i 40 % nakon 10 godina.<sup>96</sup> S obzirom na rizik rekurencije nakon prekida antikoagulantne terapije, pacijente se može podijeliti na one s niskim (<3 % godišnje), srednjim (3 –8 % godišnje) i visokim (>8 % godišnje). U skupinu niskog rizika ubrajamo one s velikim prolaznim ili reverzibilnim faktorom rizika (velika trauma ili veliki kirurški zahvat, mirovanju u bolničkom krevetu >3 dana). U one sa srednjim rizikom ubrajamo pacijente s malim prolaznim ili reverzibilnim rizičnim faktorom (mali kirurški zahvat s trajanjem anestezije <30 minuta, mirovanje u krevetu <3 dana, terapija estrogenom, trudnoća, dugi let avionom), perzistentnim ne-malignim faktorima rizika (upalna bolest crijeva i aktivna autoimuna bolest) te one bez jasno definirano uzroka za VTE. Konačno, u skupinu pacijenata s visokim rizikom rekurencije pripadaju oni s aktivnom malignom bolesti, jednom ili više prethodnih epizoda VTE-a i antifosfolipidnim sindromom.<sup>12,53</sup>

Svi pacijenti s VTE-om trebaju biti liječeni terapijskom dozom antikoagulantne terapije najkraće 3 mjeseca, a prolongiranje terapije nakon tog razdoblja ovisi o procjeni rizika rekurencije i krvarenja.<sup>97</sup> U pacijenata liječenih s antagonistima vitamina K (VKA), godišnja incidencija velikih krvarenja iznosi oko 3 %, međutim uvođenjem NOAC-a, ona se reducirala za 40 %. Rizik krvarenja je veći u onih starijih od 75 godina, onih s prethodnim krvarenjima, aktivnih malignih bolesnika, pacijenata s prethodnim moždanim udarom, bubrežnim ili jetrenim zatajivanjem, onih s konkomitantnom antiagregacijskom terapijom i lošom kontrolom terapije (labilni INR).<sup>98</sup>

Terapija u trajanju od 3 mjeseca dostatna je za pacijente s provociranim VTE-om te velikim prolaznim faktorom rizika.<sup>99</sup> Prolongiranu terapiju dulje od tri mjeseca treba razmotriti u onih s prvom epizodom PE-a bez jasnog uzroka, onih s perzistentnim faktorima rizika, pacijenata s antifosfolipidnim sindromom te onih s prvom epizodom PE-a uz mali prolazni ili reverzibilni faktor rizika.<sup>100,101,99</sup> Trajna antikoagulantna terapija je preporučena u onih s ponavljajućim VTE-om, a koje nisu vezane uz velike prolazne faktore rizika te u onih s antifosfolipidnim sindromom, s naglaskom da je u slučaju antifosfolipidnog sindroma u podlozi VTE, indicirano kronično liječenje samo VKA-om.<sup>102,103</sup>

U međusobnoj usporedbi NOAK-a i VKA-e, dabigatran je bio neinferioran

u odnosu na VKA-u u prevenciji rekurencije VTE-a ili smrti vezane uz VTE te učinkovitiji od placeba.<sup>103</sup> Pritom je učestalost krvarenja na dabigatranu bila 0.9 % u odnosu na 1.8 % među pacijentima liječenima warfarinom.<sup>104</sup>

Liječenje rivaroksabanom u dozi od 20 mg tijekom 6 do 12 mjeseci reduciralo je rekurenciju VTE-a za 80 % u odnosu na placebo, dok je učestalost krvarenja bila 6.0 % prema 1.2 %.<sup>105</sup> U usporedbi s acetilsalicilnom kiselinom, rivaroksaban u dozi od 10 i 20 mg jednom dnevno reducirao je rekurenciju fatalnog i nefatalnog VTE-a za 70 %, a pritom nije bilo razlike u učestalosti klinički značajnih krvarenja.<sup>101</sup>

Obje doze apiksabana (2.5 i 5 mg dvaput dnevno) tijekom 6 do 12 mjeseci reducirale su stopu rekurencije VTE-a ili uz VTE vezane smrti u odnosu na placebo, bez porasta učestalosti komplikacija.<sup>106</sup>

## 7. Ključne poruke

- zbog nespecifičnih simptoma, koji se često preklapaju s brojnim ostalim dijagnozama, sama sumnja na plućnu emboliju ima vrlo važnu ulogu u dijagnosticiranju, liječenju i prognozi ovih pacijenata – važno je naslutiti plućnu emboliju
- laboratorijski biomarkeri nekroze i opterećenja miokarda te ehokardiografija vrlo su korisni alati u stratifikaciji rizika smrti u pacijenata s hemodinamski stabilnom plućnom embolijom
- akutno zatajivanje desnog srca vodeći je uzrok smrti u pacijenata s hemodinamski nestabilnom plućnom embolijom
- sistemna trombolitička terapija indicirana je u pacijenata s hemodinamski nestabilnom plućnom embolijom, ali nosi značajni rizik hemoragijskih komplikacija
- mehanička trombektomija vrlo je korisna metoda u pacijenata s neuspješnom sistemnom trombolitičkom terapijom ili u onih s kontraindikacijom za njezinu primjenu.

## 8. Literatura

1. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res*. 2016;118:1340-7.
2. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, i sur. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:2363-71.
3. Guijarro R, Trujillo-Santos J, Bernal-Lopez MR, i sur. Trend and seasonality in hospitalizations for pulmonary embolism: a time-series analysis. *J Thromb Haemost*. 2015;13:23-30.
4. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res* 2016;118:1340-7.
5. Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest*. 2002;122:1440-56.
6. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, i sur. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:1788-830.
7. Minges KE, Bikdeli B, Wang Y, i sur. National trends in pulmonary embolism hospitalization rates and outcomes for adults aged  $\geq 65$  years in the united states (1999 to 2010). *Am J Cardiol*. 2015;116:1436-42.
8. Hisada Y, Geddings JE, Ay C, i sur. Venous thrombosis and cancer: from mouse models to clinical trials. *J Thromb Haemost*. 2015;13:1372-82.
9. Sun LM, Chung WS, Lin CL, i sur. Unprovoked venous thromboembolism and subsequent cancer risk: a population-based cohort study. *J Thromb Haemost*. 2016;14:495-503.
10. Tepper NK, Boulet SL, Whiteman MK, i sur. Postpartum venous thromboembolism: incidence and risk factors. *Obstet Gynecol*. 2014;123:987-96.
11. Ng AC, Chung T, Yong AS, i sur. Long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality of 1023 patients with confirmed acute pulmonary embolism. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4:122-8.
12. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, 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.
13. Savchenko AS, Martinod K, Seidman MA, i sur. Neutrophil extracellular traps form predominantly during the organizing stage of human venous thromboembolism development. *J Thromb Haemost*. 2014;12:860-70.

14. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 2013;122:1712-23.
15. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005;293:715-22.
16. Kaplan D, Casper TC, Elliott CG, i sur. VTE incidence and risk factors in patients with severe sepsis and septic shock. *Chest*. 2015;148:1224-30.
17. van Hylckama Vlieg A, Middeldorp S. Hormone therapies and venous thromboembolism: where are we now? *J Thromb Haemost* 2011;9:257-66.
18. Parkin L, Sweetland S, Balkwill A, i sur. Body mass index, surgery, and risk of venous thromboembolism in middle-aged women: a cohort study. *Circulation*. 2012;125:1897-904.
19. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation* 2012;125:2092-9.
20. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:9-16.
21. Spencer FA, Lessard D, Emery C, i sur. Venous thromboembolism in the outpatient setting. *Arch Intern Med*. 2007;167:1471-5.
22. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol*. 1971;28:288-94.
23. Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJC, i sur. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291:1731-7.
24. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, Boonstra A, Allaart CP, Gotte MJ, Vonk-Noordegraaf A. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:750-7.
25. Mauritz GJ, Marcus JT, Westerhof N, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic period in pulmonary arterial hypertension is not a reflection of diastolic dysfunction. *Heart* 2011;97:473-8.
26. Goldhaber, SZ. „Pulmonary Embolism.“ *Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine (eleventh edition)*, edited by Zipes, DP, Elsevier, 2019, pp. 1681-98.
27. Morgenthaler TI, Ryu JH. Clinical characteristics of fatal pulmonary embolism in a referral hospital. *Mayo Clin Proc*. 1995;70:417-24.
28. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H, Wells PS. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:2105-8.
29. Shopp JD, Stewart LK, Emmett TW, Kline JA. Findings from 12-lead electrocardiography that predict circulatory shock from pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2015;22:1127-37.
30. Penalzoza A, Verschuren F, Meyer G, i sur. Comparison of the unstructured clinician gestalt, the wells score, and the revised Geneva score to estimate pretest probability for suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med*. 2013;62:117124 e2.
31. Halaby R, Popma CJ, Cohen A, i sur. D-dimer elevation and adverse outcomes. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;39:55-9.
32. Righini M, Le Gal G, De Lucia S, i sur. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2006;95:715-9.
33. Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. *Radiology* 2003;227:455-60.
34. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, i sur. PIOPED II Investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;354:2317-27.
35. Reid JH, Coche EE, Inoue T, i sur. International Atomic Energy Agency Consultants' Group. Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the role of lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36:505-21.
36. Qanadli SD, Hajjam ME, Mesurole B, i sur. Pulmonary embolism detection: prospective evaluation of dual-section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. *Radiology*. 2000;217:447-55.
37. Koc M, Kostrubiec M, Elikowski W, i sur. Outcome of patients with right heart thrombi: the Right Heart Thrombi European Registry. *Eur Respir J*. 2016;47:869-75.
38. Dresden S, Mitchell P, Rahimi L, i sur. Right ventricular dilatation on bedside echocardiography performed by emergency physicians aids in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Emerg Med*. 2014;63:1624.
39. Donze J, Le Gal G, Fine MJ, i sur. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2008;100:943-8.

40. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, i sur. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, openlabel, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2011;378:41-8.
41. Jimenez D, Aujesky D, Moores L, i sur. RIETE Investigators. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010;170:1383-9.
42. Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, i sur. Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:553-60.
43. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, i sur. Echocardiographic pattern of acute pulmonary embolism: analysis of 511 consecutive patients. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29:907-13.
44. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M, Hamon M. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care*. 2011;15:R103
45. Meinel FG, Nance JW Jr, Schoepf UJ, i sur. Predictive value of computed tomography in acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2015;128:747-59.
46. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2007;116:427-33.
47. Lankeit M, Jimenez D, Kostrobiec M, i sur. 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;124:2716-24.
48. Torbicki A, Galie N, Covezzoli A, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ; ICOPER Study Group. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2245-51.
49. Casazza F, Bongarzone A, Centonze F, Morpurgo M. Prevalence and prognostic significance of right-sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 1997;79:1433-5.
50. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blumel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation*. 1998;97:1946-51.
51. Lacroix G, Pons F, D'Aranda E, Legodec J, Romanat PE, Goutorbe P. High-flow oxygen, a therapeutic bridge while awaiting thrombolysis in pulmonary embolism? *Am J Emerg Med*. 2013;31:463.
52. Messika J, Goutorbe P, Hajage D, Ricard JD. Severe pulmonary embolism managed with high-flow nasal cannula oxygen therapy. *Eur J Emerg Med*. 2017;24:230-2.
53. Mercat A, Diehl JL, Meyer G, Teboul JL, Sors H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med*. 1999;27:540-4.
54. Ghignone M, Girling L, Prewitt RM. Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. *Anesthesiology*. 1984;60:132-5.
55. Swol J, Buchwald D, Strauch J, Schildhauer TA. Extracorporeal life support (ECLS) for cardiopulmonary resuscitation (CPR) with pulmonary embolism in surgical patients - a case series. *Perfusion*. 2016;31:54-9.
56. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, i sur.; ESC Scientific Document Group. 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;39:1330-93.
57. Erkens PM, Prins MH. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;9:CD001100.
58. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 1993;119:8748.
59. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, i sur.; ESC Scientific Document Group. 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;39:1330-93.
60. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, i sur. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366:1287-97.
61. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Buller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*. 2014;124:196819.
62. 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;80:184-8.
63. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, i sur. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA*. 2014;311:2414-21.
64. Adusumalli S, Geller BJ, Yang L, i sur. Trends in catheter-directed throm-

- bolysis and systemic thrombolysis for the treatment of pulmonary embolism. *Am Heart J*. 2019; 207:83-5.
65. Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am J Med*. 2012;125:465-70.
  66. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, i sur. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation*. 2014;129:479-86.
  67. Stepiński J, Magoń W, Jonas K, Sobczyk D, Podolec P, Kopeć G. Catheter-directed thrombolysis for the treatment of acute pulmonary embolism refractory to systemic fibrinolysis. *Pol Arch Intern Med*. 2021;131:568-70.
  68. Łabek A, Potępa M, Jermakow M, Machowski M, Pruszczyk P, Roik M. One-day experience of pulmonary embolism response team (PERT) during the COVID-19 pandemic: three urgent percutaneous pulmonary embolectomies in acute pulmonary embolism. *Postępy Kardiologii Interwencyjnej*. 2021;17:109-11.
  69. Pruszczyk P, Klok FA, Kucher N, i sur. Percutaneous treatment options for acute pulmonary embolism: a clinical consensus statement by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *EuroIntervention*. 2022;18(8):e623-e638.
  70. Meyer G, Vicaut E, Danays T, i sur. PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014;370:1402-11.
  71. Barco S, Vicaut E, Klok FA, Lankeit M, Meyer G, Konstantinides SV; PEITHO Investigators. Improved identification of thrombolysis candidates amongst intermediate-risk pulmonary embolism patients: implications for future trials. *Eur Respir J*. 2018;51:1701-75.
  72. Hobohm L, Becattini C, Ebner M, i sur. Definition of tachycardia for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur J Intern Med*. 2020;82:76-82.
  73. National Early Warning Score (NEWS): standardising the assessment of acute illness severity in the NHS. Royal College of Physicians of London. 2012. <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2> (Last accessed 03 Aug 2022).
  74. Kuo WT, Banerjee A, Kim PS, i sur. Pulmonary Embolism Response to Fragmentation, Embolectomy, and Catheter Thrombolysis (PERFECT): initial results from a prospective multicenter registry. *Chest*. 2015;148:667-73.
  75. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, i sur. a prospective, single-arm, multicenter trial of ultrasound-facilitated, catheter-directed, low-dose fibrinolysis for acute massive and submassive pulmonary embolism: the SEATTLE II study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:1382-92.
  76. Giunio L, Lozo M, Borovac JA, Bradaric A, Zanchi J, Miric D. Feasibility and safety of catheter-directed thrombolysis via superficial cubital vein for the treatment of acute massive and submassive pulmonary embolism. *Postępy Kardiologii Interwencyjnej*. 2021;17(4):389-97.
  77. Tu T, Toma C, Tapson VF, i sur. FLARE Investigators. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Catheter-Directed Mechanical Thrombectomy for Intermediate-Risk Acute Pulmonary Embolism: The FLARE Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12:859-69.
  78. Sista AK, Horowitz JM, Tapson VF, i sur. EXTRACT-PE Investigators. Indigo Aspiration System for Treatment of Pulmonary Embolism: Results of the EXTRACT-PE Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14:319-29.
  79. Bayiz H, Dumantepe M, Teymen B, Uyar I. Percutaneous aspiration thrombectomy in treatment of massive pulmonary embolism. *Heart Lung Circ*. 2015;24:46-54.
  80. De Gregorio MA, Guirola JA, Kuo WT, i sur. Catheter-directed aspiration thrombectomy and low-dose thrombolysis for patients with acute unstable pulmonary embolism: Prospective outcomes from a PE registry. *Int J Cardiol*. 2019;287:106-10.
  81. Verma I, Chang EY, Kumar G, Sachdeva R. Catheter directed embolectomy of right atrial clot in transit-A case series. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021;97:869-73.
  82. Soltani A, Volz KR, Hansmann DR. Effect of modulated ultrasound parameters on ultrasound-induced thrombolysis. *Phys Med Biol*. 2008;53:6837-47.
  83. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, i sur. SEATTLE II EuroIntervention 2022;18: e623- e638 e638 Investigators. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism: The SEATTLE II Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:1382-92.
  84. Tapson VF, Sterling K, Jones N, i sur. A Randomized Trial of the Optimum Duration of Acoustic Pulse Thrombolysis Procedure in Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: The OPTALYSE PE Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11:1401-10.
  85. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, i sur. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation*. 2014;129:479-8.

86. Pelliccia F, De Luca A, Pasceri V, Tanzilli G, Speciale G, Gaudio C. Safety and Outcome of Rheolytic Thrombectomy for the Treatment of Acute Massive Pulmonary Embolism. *J Invasive Cardiol.* 2020;32:412-16.
87. Li K, Cui M, Zhang K, Liang K, Liu H, Zhai S. Treatment of acute pulmonary embolism using rheolytic thrombectomy. *EuroIntervention.* 2021;17:e158-66.
88. Roik M, Wretowski D, Łabyk A, i sur. Initial experience of pulmonary embolism response team with percutaneous embolectomy in intermediate-high- and high-risk acute pulmonary embolism. *Kardiol Pol.* 2019;77:228-31.
89. Bloomer TL, El-Hayek GE, McDaniel MC, i sur. Safety of catheter-directed thrombolysis for massive and submassive pulmonary embolism: Results of a multicenter registry and meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017;89:754-60.
90. Toma C, Bunte MC, Cho KH, i sur. Percutaneous mechanical thrombectomy in a real-world pulmonary embolism population: Interim results of the FLASH registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2022;99:1345-55.
91. Morrow DA, Bergmark BA. Outcomes In High-risk Pulmonary Embolism Patients Undergoing FlowTrieve Mechanical Thrombectomy: The FLAME Study in Perspective. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2023 Mar 7:zuad022.
92. Neely RC, Byrne JG, Gosev I, i sur. Surgical embolectomy for acute massive and submassive pulmonary embolism in a series of 115 patients. *Ann Thorac Surg.* 2015;100:1245-51.
93. Lee T, Itagaki S, Chiang YP, Egorova NN, Adams DH, Chikwe J. Survival and recurrence after acute pulmonary embolism treated with pulmonary embolectomy or thrombolysis in New York State, 1999 to 2013. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;155:10841090.e12.
94. Goldhaber SZ. Requiem for liberalizing indications for vena caval filters?. *Circulation.* 2016;133:1992-4.
95. Bikdeli B, Chatterjee S, Desai NR, i sur. Inferior vena cava filters to prevent pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:1587-97.
96. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, i sur. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica.* 2007;92:199-205.
97. Boutitie F, Pinede L, Schulman S, i sur. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ.* 2011;342:d3036.
98. Kakkos SK, Kirkilesis GI, Tsolakis IA. Editor's Choice - efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014;48:565-75.
99. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, i sur. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2003;139:19-25.
100. Couturaud F, Sanchez O, Pernod G, i sur. PADIS-PE Investigators. Six months vs extended oral anticoagulation after a first episode of pulmonary embolism: the PADIS-PE randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:31-40.
101. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, i sur; EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2017;376:1211-22.
102. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. *Am J Med.* 1998;104:332-8.
103. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, i sur. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2018;132:1365-71.
104. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, i sur. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368:709-18.
105. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, i sur. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363:2499-510.
106. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, i sur. AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368:69-97.

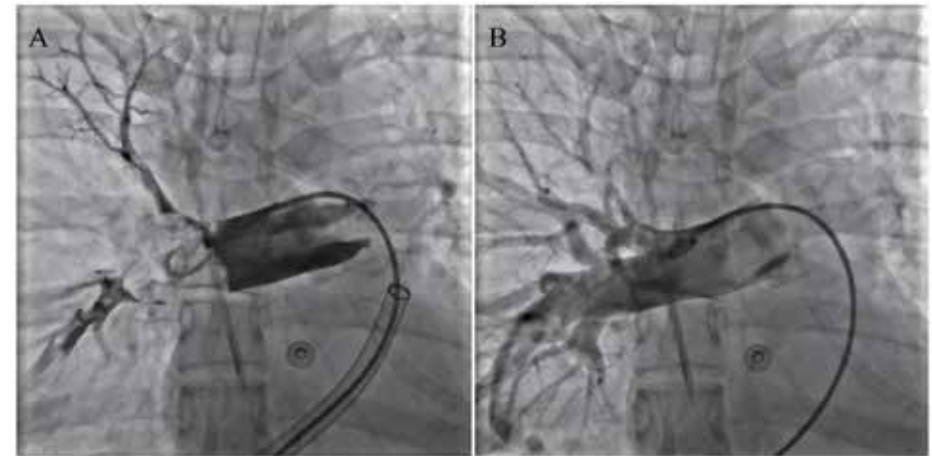
## 9. Prikaz slučaja – Aspiracijska trombektomija u pacijentice s plućnom embolijom visokog rizika i kontraindikacijom za primjenu sistemne trombolize

Pacijentica u dobi od 44 godine žurno je hospitalizirana u Kliniku za kirurgiju zbog ozljeda zadobivenih pri padu s motocikla. Pri inicijalnom pregledu hemodinamski nestabilna, nemjerljivoga arterijskog tlaka na periferiji, tahikardna i suženog stanja svijesti, a u kontekstu hemoragijskog šoka. Pristupi se radiološkoj obradi te se MSCT-om neurokranija i mozga utvrdi fraktura frontalne regije desno, potom fraktura desno supraorbitalno s dislokacijom koštanih ulomaka te imprimatom i perifokalnim edemom mozga te lijevo parijetalno manje posttraumatsko subarahnoidalno krvarenje. MSCT-om toraksa utvrdi se desnostrani lamelarni pneumotoraks te manja kontuzijska žarišta pluća, a u prozoru za kost fraktura X. rebra te frakture trupova kralježaka Th 5, Th 6 i Th 7, uz manji hematoma paravertebralno. MSCT-om abdomena utvrdi se ruptura jetre uz aktivno krvarenje iz portalnih i hepatalnih ogranaka te manja laceracija slezene. Pristupi se žurnom kirurškom zahvatu te se Pringleovim manevrom uspije zaustaviti krvarenje laceracija 6., 7. i 8. jetrenog segmenta. Zbog ponovnog hepatalnog krvarenja uradi se revizija prilikom koje se zbrinu laceracije 6. segmenta jetre šivanjem, a zbog kompletne nekroze 7. i 8. segmenta uradi se njihova resekcija. Nakon zahvata pacijentica stabilna bez vazoaktivne potpore.

Međutim, petog dana hospitalizacije nastupa kliničko pogoršanja uz razvoj hemodinamske nestabilnosti. Isključi se akutno abdominalno krvarenje, a „bed-side“ ehokardiografijom se utvrdi akutno plućno srce, a u smislu vjerojatne plućne embolije visokog rizika. MSCT angiografijom vizualizira se jašuci tromb na račvištu plućne arterije.

S obzirom na evidentnu kontraindikaciju za primjenu trombolitičke terapije, indicira se mehanička trombektomija. Pod kontrolom UZV-a punktira se desna femoralna vena te se plasira 6 F uvodnica. Koristeći „pigtail“ kateter uradi se angiografija desne i lijeve plućne arterije te se izmjere tlakovi. Srednji plućni tlak prije procedure iznosio je 45 mmHg. Angiografski se verificira minimalni periferni trombotski materijal lijevo uz subokluziju desne plućne arterije. Koristeći JR4 kateter, plasira se Amplatz Super Stiff žica daleko u periferiju te se nakon dilatacije 10 F uvodnicom i 24 F dilatatorom, uvede 24 F Inari Flow Trierer sustav u desnu plućnu arteriju. Urade se višestruke aspiracije s uspješnom evakuacijom obilnih trombotskih masa (Slika 1.). Ponovno se uradi angiografija koristeći „pigtail“ kateter i verificira tek minimalni ostatni tromb u segmental-

nom ogranku desne plućne arterije bez opstrukcije protoka. Mjerenjem tlakova zabilježi se značajna redukcija tlakova u plućnoj arteriji sa srednjim tlakom na kraju procedure od 22 mmHg te porastom sistoličkog tlaka za 30 mmHg, a u smislu uspješne aspiracijske trombektomije PE-a visokog rizika s apsolutnom kontraindikacijom za trombolitičku terapiju (Nikola Crnčević, dr. med. i Velimir Pivac, dr. med.). Liječenje se nastavi terapijskom dozom niskomolekularnog heparina. Nakon procedure pacijentica hemodinamski stabilna te se nastavi konzervativno liječenje uz praćenje izvrsnog oporavka.



**Slika 1.** Angiografija desne plućne arterije prije (A) i nakon (B) aspiracijske trombektomije Inari FlowTrierer sustavom