

Универзитет у Приштини
Медицински факултет

Др Јаворка Митић

**ЗНАЧАЈ КЛИНИЧКОГ И ДИЈАГНОСТИЧКОГ
АСПЕКТА У ПРОГНОСТИЧКОЈ ПРОЦЕНИ
ПЛУЋНЕ ЕМБОЛИЈЕ**

Докторска дисертација

Ментор

Доц. др Владан Перић

Косовска Митровица, 2016.

Садржај

1. УВОД	1
1.1. ЕПИДЕМИОЛОГИЈА, ПРЕДИСПОНИРАЈУЋИ ФАКТОРИ И АНАМНЕЗА БОЛЕСТИ.....	1
1.2. ПАТОФИЗИОЛОГИЈА ПЛУЋНЕ ЕМБОЛИЈЕ.....	3
1.3. КЛИНИЧКА СЛИКА ПЛУЋНЕ ЕМБОЛИЈЕ.....	6
1.4. ДИЈАГНОЗА ПЛУЋНЕ ЕМБОЛИЈЕ.....	8
1.4.1. ЛАБОРАТОРИЈСКИ ТЕСТОВИ И БИОМАРКЕРИ	8
А) Д-димер тестирање.....	8
Б) Маркери дисфункције десне коморе – натриуретски пептиди	9
Ц) Маркери оштећења миокарда – тропонин	9
Д) Остали (несрчани) лабораторијски биомаркери	10
1.4.2. МУЛТИДЕТЕКТОРСКА КОМПЈУТЕРИЗОВАНА АНГИОГРАФИЈА.....	10
1.4.3. ВЕНТИЛАЦИЈСКО-ПЕРФУЗИЈСКА СЦИНТИГРАФИЈА ПЛУЋА.....	11
1.4.4. ПЛУЋНА АНГИОГРАФИЈА	12
1.4.5. МАГНЕТНОРЕЗОНАНТНА АНГИОГРАФИЈА	13
1.4.6. ЕХОКАРДИОГРАФИЈА	13
1.4.7. КОМПРЕСИВНА ДОПЛЕР СОНОГРАФИЈА	15
1.5. ПРОЦЕНА КЛИНИЧКЕ ВЕРОВАТНОЋЕ	16
1.6. КЛИНИЧКА КЛАСИФИКАЦИЈА ТЕЖИНЕ ПЛУЋНЕ ЕМБОЛИЈЕ	18
А) СУСПЕКТНА ПЛУЋНА ЕМБОЛИЈА СА ШОКОМ ИЛИ ХИПОТЕНЗИЈОМ	19
Б) СУСПЕКТНА ПЛУЋНА ЕМБОЛИЈА, БЕЗ ШОКА ИЛИ ХИПОТЕНЗИЈЕ.....	19
1.7. ПРОГНОСТИЧКА ПРОЦЕНА	20
1.8. ЛЕЧЕЊЕ	22
1.8.1. Хемодинамичка и респираторна подршка.....	22
1.8.2. Антикоагулантна терапија.....	23
1.8.3. Парентерални антикоагуланти.....	24
1.8.4. Антагонисти витамина К	25
1.8.5. Нови орални антикоагуланти	25
1.8.6. Тромболитички третман	26
1.8.7. Хируршка емболектомија.....	27
1.8.8. Лечење перкутано усмереним катетером	27
1.8.9. Венски филтери	28

2. ЦИЉ РАДА.....	29
3. ИСПИТАНИЦИ И МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА	30
3.1. Статистичка обрада података	32
4. РЕЗУЛТАТИ.....	33
5. ДИСКУСИЈА.....	59
6. ЗАКЉУЧЦИ	76
7. ЛИТЕРАТУРА.....	77

1. УВОД

Плућна емболија (ПЕ) и дубока венска тромбоза (ДВТ) који имају исте предиспонирајуће факторе две су клиничке манифестације једног ентитета – венског тромбоемболизма (ВТЕ). Плућна емболија најчешће настаје због тромба доспелог из доњих вена, а у 10–15% случајева тромб доспева из горњих вена, односно десног срца. Венски тромбоемболизам је трећи најчешћи узрок кардиоваскуларних болести. Значај је углавном детерминисан годишњом учесталашћу, (100–200 на 100 000 становника) [1, 2]. Учесталост је мања у млађој, али је пораст значајан са порастом животног доба. Венски тромбоемболизам може да буде смртоносан у акутној фази, или да доведе до хроничне болести и инвалидитета [3–6]. Просечни морталитет је око 30% код нелечених особа [7–10], мада многе смрти настају због рекурентних плућних емболија унутар првих неколико сати од иницијалног догађаја [11, 12]. Ризик за морталитет је значајан и у акутним и хроничним болестима које су удружене са овом клиничком манифестацијом.

1.1. ЕПИДЕМИОЛОГИЈА, ПРЕДИСПОНИРАЈУЋИ ФАКТОРИ И АНАМНЕЗА БОЛЕСТИ

Епидемиологија, предиспонирајући фактори, анамнеза болести и патофизиологија плућне емболије, последица дубоког венског тромбоемболизма, описани су у већини студија које су испитивале венски тромбоемболизам у целини. Епидемиологију плућне емболије је тешко одредити јер може бити и асимптоматска, мада њена дијагноза може бити и случајни налаз [2], у неким случајевима, прво њено представљање може бити и изненадна смрт [13,14]. Плућна емболија је водећи узрок морбидитета, хоспитализација и смртности у Европи. Према проценама на основу епидемиолошких модела, преко 317 000 смртних случајева повезано је са венским тромбоемболизмом у шест земаља Европске уније (са укупним становништвом од 454.4 милиона) у 2004. години [2]. Као изненадна фатална плућна емболија представљено је 34% ових случајева, 59% смртних случајева је било резултат плућне емболије која је недијагностикована током живота, код само 7% умрлих пацијената правилно је постављена дијагноза пре смрти. Пошто болесници старији од 40 година имају повећан ризик у поређењу са млађим пацијентима за плућну емболију, а ризик се приближно удвостручује са сваком наредном деценијом, очекује се да ће у будућности све већи број пацијената бити са дијагнозом плућне емболије а можда и смртним исходом [15].

Постоји обимна сумација предиспонирајућих фактора животне средине и генетских фактора. Сматра се да је венски тромбоемболизам последица интеракције између сталних фактора ризика и обично условљених привремених фактора ризика. Може бити „изазван“ у присуству привремених или реверзибилних фактора ризика (као што су операције, трауме, имобилизације, трудноћа, орална употреба контрацептивних препарата или хормонске терапије) у последњих шест недеља до три месеца пре дијагнозе [16], и „неизазван“ у одсуству истих. Плућна емболија може такође да се јави и у одсуству било ког познатог фактора ризика. Присуство пролазних, наспрам главних, условљених фактора ризика, привремено може да утиче на одлуку о трајању антикоагулантне терапије након прве епизоде плућног емболизма.

Велике трауме, операције, преломи доњих екстремитета, замена зглоба и повреде кичмене мождине су снажни провоцирајући фактори за настанак венског тромбоемболизма [17]. Карциноми су такође добро познати предиспонирајући фактори за венски тромбоемболизам, ризик се мења са различитим врстама карцинома [18, 19]. Највећи ризик постоји код пацијената са хематолошким малигнитетима, карциномом плућа, код пацијената са гастроинтестиналним карциномом, карциномом панкреаса и карциномом мозга [20, 21]. Осим тога, карцином је снажан фактор ризика за морталитет после епизоде венског тромбоемболизма [22].

Код жена у генеративном периоду, орална контрацепција је најчешћи предиспонирајући фактор за венски тромбоемболизам [23, 24]. Када се јави током трудноће, главни је узрок смртности мајки [25]. Ризик је највећи у трећем триместру трудноће и током шест недеља постпарталног периода. Ризик је и до 60 пута већи три месеца након порођаја, у поређењу са женама које нису трудне [25]. Вантелесна оплодња повезана са трудноћом додатно повећава ризик. Унакрсним испитивањем изведеним из шведског регистра, укупан ризик плућне емболије (у поређењу са ризиком од упарених старосних жена чије је прво дете рођено без вантелесне оплодње) нарочито је повећан током првог триместра трудноће (релативни ризик (RR) 6,97; 95% интервал поузданости, (CI) 2,21-21,96). Апсолутни број жена које су доживеле плућну емболију био је низак у обе групе (3 односно 0,4 случајева на 10 000 трудноћа у првом тромесечју, а 8,1 односно 6 на 10 000 трудноћа укупно) [26]. Код жена у менопаузи које примају хормонску терапију, ризик варира широко у зависности од формулације која се користи [27].

Нађено је да је инфекција заједнички окидач за хоспитализације и венски тромбоемболизам [17, 28, 29]. Трансфузије крви и агенси стимулације еритропоезе су такође повезани са повећаним ризиком од венског тромбоемболизма [17, 30].

Сматра се да су серије хроничних здравствених стања и централне венске линије вероватно окидачи за плућну емболију [31].

Венски тромбоемболизам можемо посматрати као део многих кардиоваскуларних болести које са артеријском болешћу, посебно атеросклерозом дели заједничке факторе ризика – као што су пушење цигарета, гојазност, хипертензија, хиперхолестеролемија и дијабетес мелитус [32–39]. Инфаркт миокарда и срчана инсуфицијенција повећавају ризик од плућне емболије [40, 41]; супротно, пацијенти са венским тромбоемболизмом имају повећан ризик од каснијег инфаркта миокарда и možданог удара [42].

1.2. ПАТОФИЗИОЛОГИЈА ПЛУЋНЕ ЕМБОЛИЈЕ

Акутна плућна емболија омета како артеријску тако и венску циркулацију као и размену гасова. Дисфункција десне коморе услед преоптерећења притиском сматра се примарним узроком смрти у тешкој плућној емболији.

Последице плућне емболије су углавном хемодинамичке, а настају када је 30–50% плућног артеријског стабла оклудирано тромбоемболијом [43]. Плућна емболија индукује вазоконстрикцију, посредовану ослобађањем тромбоксана А₂ и серотонина, доприноси почетном порасту плућног васкуларног отпора после плућне емболије [44], ефекат који може бити супротан ефекту вазодилататора [45, 46]. Анатомска опструкција и вазоконстрикција могу довести до повећања плућне васкуларне резистенције и пропорционалног смањења артеријске комплијансе [47].

Нагло повећање плућне васкуларне резистенције резултује дилатацијом десне коморе, која мења контрактилна својства миокарда преко Франк-Старлинговог механизма. Повећање притиска и запремине десне коморе доводи до повећања напетости у зиду миоцита и истезања. Продужено је време контракције десне коморе, а неурохуморална активација доводи до симпатичке, односно инотропне и хронотропне стимулације. Заједно са системском вазоконстрикцијом, ови компензаторни механизми повећавају притисак у плућној артерији, побољшавају проток кроз опструисано плућно васкуларно корито, и на тај начин привремено стабилизују системски крвни притисак

[48]. Обим непосредне адаптације је ограничен пошто су претпоставке да танак зид десне коморе није у стању да генерише средњи притисак у плућној артерији изнад 40 mmHg.

Продужење времена контракције десне коморе у раној дијастоли, које је последица компензацијског механизма и акутног пораста притиска у десној комори, додатно може да доведе до слике померања интервентрикуларног септума са десне према левој страни [49]. Десинхронизација коморе може бити погоршана развојем блока десне гране. Као резултат тога, пуњење леве коморе ометено је почетком дијастоле, и то може да доведе до смањења срчаног учинка што доводи до системске хипотензије и хемодинамичке нестабилности [50].

Као што је описано, прекомерна неурохуморална активација у плућној емболији може бити резултат обе абнормалности – напетости зида десне коморе и циркулаторног шока. Налаз масивних инфилтратата у миокарду десне коморе, као резултата плућном емболијом индукованог „миокардитиса“ код пацијената који су умрли у року од 48 сати од акутне плућне емболије, може се објаснити високим нивоима ослобађајућег епинефрина [51]. Овај инфламаторни одговор може објаснити секундарну хемодинамичку дестабилизацију која се понекад јавља 24–48 сати након акутне плућне емболије, мада рано понављање плућне емболије може бити алтернатива објашњења у неким од ових случајева [52].

Најзад, веза између повишених циркулишућих нивоа биомаркера миокарда и неповољног раног исхода указује на то да је исхемија десне коморе од патофизиолошког значаја у акутној фази плућне емболије [53–55]. Иако је инфаркт миокарда десне коморе неубичајен након плућне емболије, врло је вероватно да неравнотежа између понуде и потражње кисеоника може да доведе до оштећења кардиомиоцита и даљег смањења контрактилне снаге (Слика1).

ПАТОФИЗИОЛОГИЈА ПЕ

Плућна емболија



Слика 1. Кључни фактори који доприносе хемодинамичком колапсу у акутној плућној емболији

Респираторна инсуфицијенција у плућној емболији је претежно последица хемодинамичких поремећаја [56]. Десатурација мешане венске крви је исход малог срчаног учинка (минутног волумена). Поред тога, зоне смањеног протока у опструисаним крвним судовима, у комбинацији са зонама повећаног протока у неопструисаним крвним судовима плућног артеријског корита, резултирају вентилационо-перфузионим нескладом, што додатно погоршава хипоксемију. Код отприлике трећине болесника, због акутне плућне хипертензије долази до инверзног десно-левог шанта на нивоу форамена овале што се може открити ехокардиографијом, а може да доведе до озбиљне хипоксемије и повећаног ризика од парадоксалне емболизације и možданог удара [57]. Коначно, чак и ако она нема хемодинамички утицај, мала дистална емболија може да створи поља алвеоларних крварења која се манифестују хемоптизијама, плеуритисом и плеуралним изливом, који је обично благ. Ова клиничка презентација је позната као „плућни инфаркт“. Његов утицај на размену гасова

уобичајено је мали, изузев код пацијената са већ постојећим кардиореспираторним болестима.

1.3. КЛИНИЧКА СЛИКА ПЛУЋНЕ ЕМБОЛИЈЕ

Плућна емболија је болест са веома великом клиничком варијабилношћу. Специфични симптоми и знаци болести су слични и подједнако учестали као и код болесника са другим обољењима па правовремена дијагноза плућне емболије може бити пропуштена пошто су клинички знаци и симптоми неспецифични (Табела 1).

Постојање повећане сумње на плућну емболију код сваког пацијента појединачно, требало би да подстакне даље објективно тестирање. Код већине пацијената, сумња на плућну емболију базира се на основу отежаног дисања, бола у грудима, пресинкопе или синкопе, и/или хемоптизија [58–60]. Артеријска хипотензија и шок су ретке, али важне клиничке манифестације, јер указују на централну плућну емболију и/или озбиљно смањену хемодинамичку резерву. Синкопа је ретка, али се може јавити без обзира на присуство хемодинамичке нестабилности [61]. Коначно, плућна емболија може бити потпуно без симптома и бити откривена случајно током дијагностичких обрада других болести или на аутопсији.

Табела 1. Клиничке карактеристике болесника са сумњом на ПЕ у хитној помоћи (адаптирано: Pollack и сарадници, 2011) [59]

Знаци	ПЕ доказана [n = 1880]	ПЕ недоказана [n = 528]
Отежано дисање	50%	51%
Плеурални бол	39%	28%
Кашаљ	23%	23%
Супстернални бол	15%	17%
Грозница	10%	10%
Искашљавање крви	8%	4%
Синкопа	6%	6%
Унилатерални бол у нози	6%	5%
Знаци ДВТ [унилатерални оток ноге]	24%	18%

○ ДВТ = дубока венска тромбоза

Бол у грудима је чест симптом плућне емболије и обично изазван иритацијом плеуре услед дисталне емболије и последичног инфаркта плућа [62]. Код масивне плућне емболије, бол у грудима може имати типичан карактер ангинозног бола, вероватно одражава исхемију десне коморе што захтева диференцијалну дијагнозу са акутним коронарним синдромом или дисекцијом аорте. Отежано дисање може бити акутно и тешко у масивној плућној емболији; а у малој периферној, често је благо и може бити пролазно. Код пацијената са претходно постојећом срчаном инсуфицијенцијом или болешћу плућа, погоршање отежаног дисања може бити једини симптом који указује на плућну емболију.

Познавање предиспонирајућих фактора за венски тромбоемболизам је важно за одређивање вероватноће плућне емболије, која се повећава са бројем присутних предиспонирајућих фактора; међутим, код чак 30% пацијената са плућном емболијом, могу се детектовати непровокативни фактори [63]. У гасним анализама крви, хипоксемија се сматра типичним налазом у акутној плућној емболији, али до 40% пацијената има нормалну артеријску сатурацију кисеоником и 20% нормалан алвеоларно-артеријски градијент кисеоника [64, 65]. Хипокапнија је често присутна. Радиографија грудног коша може бити абнормална и показивати ателектазе, плеурални излив, подигнуту дијафрагму, иако су налази обично неспецифични за плућну емболију [66]. Ипак, вредност рендгенске слике срца и плућа даје додатне информације које су корисне за искључивање других узрока отежаног дисања или бола у грудима.

Електрокардиографске промене које указују на напор десне коморе су инверзија Т-таласа у одводима V1–V4, QR образац у V1, S1Q3T3 образац, и делимични или потпуни блок десне гране. Ове електрокардиографске промене се обично налазе у тежим случајевима плућне емболије [67]; у блажим случајевима, једина аномалија може бити синусна тахикардија, присутна код 40% пацијената. Коначно, преткоморске аритмије, најчешће атријална фибрилација, могу бити повезане са акутном плућном емболијом.

1.4. ДИЈАГНОЗА ПЛУЋНЕ ЕМБОЛИЈЕ

1.4.1. ЛАБОРАТОРИЈСКИ ТЕСТОВИ И БИОМАРКЕРИ

А) Д-димер тестирање

Нивои Д-димера у плазми су повишени у присуству акутне тромбозе због истовременог активирања коагулације и фибринолизе. Негативна предиктивна вредност тестирања Д-димера је висока и нормалан ниво Д-димера ($< 500 \text{ ng/ml}$) чине мање вероватном акутну плућну емболију или дубоки венски тромбоемболизам. С друге стране, фибрин се такође производи у широким различитим условима, као што су карцином, запаљење, крварење, трауме, операције и некрозе. Сходно томе, позитивна предиктивна вредност повишених нивоа Д-димера је ниска и Д-димер тестирање није корисно за потврду плућне емболије.

Бројни Д-димер тестови су доступни [68, 69]. Квантитативни ензимски повезани имуноапсорбујући (ЕЛИСА) есеј или ЕЛИСА изведени тестови имају дијагностичку осетљивост од 95% или бољу и специфичност 40%; могу да се користе у искључивању плућне емболије код пацијената било са ниском или умереном претест вероватноћом. У интензивним јединицама, негативни ЕЛИСА Д-димер, у комбинацији са клиничком вероватноћом, може искључити болест, без даљег испитивања код око 30% болесника са сумњом на плућну емболију [70–72].

Квантитативни латекс-изведени тестови и тест аглутинације пуне крви имају дијагностичку осетљивост $< 95\%$ због чега се често називају умерено осетљивим. Исходи студија су показали да су ови тестови сигурни у искључивању плућне емболије код пацијената са мање вероватном плућном емболијом, као и код пацијената са ниском клиничком вероватноћом [70, 73, 74]. Њихова безбедност у искључивању плућне емболије није установљена у категорији средње клиничке вероватноће. Ови тестови имају умерену осетљивост, а подаци из исхода студија о плућној емболији недостају, са изузетком недавне студије примарне заштите засноване на коришћењу поједностављеног Д-димер теста [75], у којем је тромесечни тромбоемболијски ризик био 1,5% у мање вероватној плућној емболији пацијената са негативним Д-димером.

Б) Маркери дисфункције десне коморе – натриуретски пептиди

Мождани тип натриуретског пептида (БНП) је полипептид грађен од 32 аминокиселине који у својој структури садржи прстенасту структуру својствену свим натриуретским пептидима. Откривен је 1988. године у ткиву мозга свиње, што објашњава придев мождани (енгл. brain) у његовом називу. Сва три натриуретска пептида: атријални натриуретски пептид (АНП); мождани односно Б-тип натриуретског пептида (БНП) и Ц-тип натриуретског пептида (ЦНП), у својој структури садрже заједничку прстенасту секвенцу дужине 177 аминокиселинских остатака, који дисулфидним мостовима премештају два цистеинска огранка [76].

Право преоптерећење десне коморе притиском повезано је са повећаним истезањем миокарда, што доводи до ослобађања можданог натриуретског пептида (БНП) или Н-терминалног (НТ)–про БНП. Нивои у плазми натриуретских пептида одражавају озбиљност хемодинамског компромиса и (вероватно) дисфункцију десне коморе у акутној плућној емболији [77].

Ц) Маркери оштећења миокарда – тропонин

Тропонин представља комплекс од три регулаторна протеина (тропонин Ц, тропонин И и тропонин Т), неопходан за мишићну контракцију и налази се у попречнопругастом и срчаном мишићу. Мишићна контракција комплексан је скуп интеракција миозина и актина односно тзв. танких мишићних филамената које чине актин, тропомиозин и тропонин. Тропонин је везан за протеин тропомиозин и налази се између бразди филамената актина у мишићном ткиву. Тропомиозин је влакнасти протеин који се повезује у дугачке нити. Сваки молекул тропомиозина омотава око седам молекула актина и у недостатку калцијума спречава везивање главе миозина на танке миофибриле. Активација актино-миозинског комплекса догађа се на следећи начин: деполаризацијом мишићне мембране ослобађа се калцијум и саркоплазматске мрежице, а ослобођени калцијум веже се за тропонин Ц који потом доводи до конформацијских промена на молекулу тропонина и који се веже на актин и стабилизује активирани тропонин-тропомиозински комплекс [78]. Повишене серумске вредности тропонина одражавају некрозу кардиомиоцита, а висока кардиоспецифичност и осетљивост учиниле су га златним стандардом у дијагностици акутног коронарног синдрома, посебно акутног инфаркта миокарда.

Лабораторијска процена акутног попуштања десне коморе код болесника са плућном емболијом предмет је опсежних истраживања у протеклих неколико година са посебним нагласком на серумске границе, у првом реду тропонина И и Т с обзиром на њихову широку рутинску употребу приликом евалуације болесника са болом у грудима.

Трансмурални инфаркт десне коморе упркос потентним коронарним артеријама пронађен је при обдукцији пацијената који су умрли од масивне плућне емболије [79].

Рани маркер миокардног оштећења је и киселина која повезује протеин, а у вези је са радом миокарда (енгл. heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP)); такође су и прогностички важни за акутну плућну емболију. [80, 81]. Код нормотензивних пацијената, циркулишући нивои Х-ФАБП ≥ 6 ng/ml имају позитивну предиктивну вредност 28% и негативну предиктивну вредност од 99% за неповољан 30-дневни исход [82]. Једноставан скор, базиран на присуству тахикардије, синкопа, а позитиван тест за Х-ФАБП у постељи, обезбеђује прогностичке информације сличне оним код ехокардиографске дисфункције десне коморе [83, 84].

Д) Остали (несрчани) лабораторијски биомаркери

Повишен ниво креатинина у серуму и смањена (израчуната) гломеруларна филтрација се односе на 30-дневни укупни морталитет у акутној плућној емболији [85]. Повишене вредности липокалина и цистатина односе се на липокалин удружену неутрофилну желатиназу (НГАЛ) и цистатин Ц које указују на акутно оштећење бубрега, ови маркери могу имати прогностичку вредност [86]. Повишен ниво Д-димера је повезан са повећаним краткорочним морталитетом у неким студијама [87, 88], док је ниво < 1500 ng/ml имао негативну предиктивну вредност од 99% за искључивање тромесечне свеукупне смртности [89].

1.4.2. МУЛТИДЕТЕКТОРСКА КОМПЈУТЕРИЗОВАНА АНГИОГРАФИЈА

Значај увођења мултидетекторске компјутеризоване томографије (МСЦТ) (енгл. MSCT – *multislice computed tomography*) са високом просторном и временском резолуцијом и квалитетнијим приказом опацификације плућне артерије, ЦТ ангиографија је постала метод избора за дијагностику пацијената са суспектном плућном емболијом. Метода омогућава визуелизацију угрушака најнижих плућних артерија макар и на сегментном нивоу [90–92], и има сензитивност од 83% и специфичност од 96%.

Свеукупно, подаци студија сугеришу да је негативан мултислајсни ЦТ адекватан критеријум за искључење плућне емболије код пацијената са ниском клиничком вероватноћом. Да ли треба даље спровести испитивања код пацијената са негативним ЦТ налазом и високом клиничком вероватноћом је контроверзно. Мултислајсни ЦТ приказује плућну емболију на сегментном или више проксималном нивоу што је адекватан доказ плућне емболије код пацијената са вишом клиничком вероватноћом, међутим позитивна предиктивна вредност мултислајсног ЦТ-а је нижа код пацијената са ниском клиничком вероватноћом, и даље тестирање може бити разматрано, поготову ако су угрушци лимитирани на сегментне или супсегментне артерије.

Случајно откриће клинички несумњиве плућне емболије на ЦТ-у је све чешћи проблем, настаје код 1-2% свих ЦТ прегледа грудног коша, најчешће код пацијената са карциномом, али и међу онима са пароксизмалном атријалном фибрилацијом или срчаном инсуфицијенцијом и анамнезом атријалне фибрилације [93–96]. Не постоје поуздани подаци у водичу о томе како да управљамо антикоагулантима са мање сумњивом плућном емболијом, али већина стручњака се слаже да би пацијенти са карциномом и они са лобарним угрушком или ближим проксималном нивоу могли бити третирани антикоагулантима [97].

Клинички значај изоловане супсегментне плућне емболије на ЦТ ангиографији је сумњив. Овај налаз је био приказан код 4,7% (2,5–7,6%) пацијената са дијагностикованом плућном емболијом појединачно детектованом ЦТ ангиографијом и 9,4% (5,5–14,2%) код оних који су подвргнути мултислајсним ЦТ-ом [98]. Позитивна предиктивна вредност је ниска и доказ је да је лоша на дисталном нивоу код посматраних пацијената [99]. У овим ситуацијама може бити корисна ултрасонографија, која омогућује да пацијенти који немају дубоку венску тромбозу добију одговарајући третман. Код пацијената са изолованом супсегментном плућном емболијом који немају проксималну дубоку венску тромбозу, одлука о томе да ли ће бити лечени базира се на индивидуалном ризику, узимајући у обзир клиничку вероватноћу или ризик од крварења.

1.4.3. ВЕНТИЛАЦИЈСКО-ПЕРФУЗИЈСКА СЦИНТИГРАФИЈА ПЛУЋА

Вентилационо-перфузиона сцинтиграфија плућа (V/Q scan) је основни дијагностички тест код постојања сумње на плућну емболију, до појаве мултислајсног ЦТ-а представљала је широко коришћену методу у дијагностици плућне емболије. Тест

је сигуран осим неколико алергијских реакција које су описане, а заснива се на интравенској инјекцији ^{99m}Tc обележеног техницијума (Tc) макроагрегатима честица албумина, који блокирају мали део плућних капила и тако омогућавају сцинтиграфску процену перфузије плућа. Скенирање перфузије се комбинује са вентилационим студијама, за које се може користити више трејсера попут ксенон-133 гаса, Tc-^{99m} -означеног аеросола, или Tc-^{99m} -обележен микрочестицама угљеника (Технегас). Сврха вентилационог скенирања је у томе да се повећа специфичност: у акутној плућној емболији, очекује се да вентилација буде нормална у хипоперфузионим сегментима [100, 101]. Према Међународној комисији за радиолошку заштиту (енгл. *ICRP-International Commission on Radiological Protection*), изложеност радијацији скенирањем плућа са 100 MBq Tc-^{99m} честицама макроагрегата албумина је 1,1 mSv за просечну одраслу особу, и на тај начин је знатно нижа него ЦТ ангиографија (2–6 mSv) [102, 103].

Вентилационо-перфузиона сцинтиграфија плућа првенствено се примењује код болесника са ниском клиничком вероватноћом и нормалним рендгенограмом грудног коша, код младих пацијената (нарочито жена), у трудноћи, код болесника са анамнезом анафилаксе индуковане контрастом- и јаке алергијске анамнезе, у тешким бубрежним инсуфицијенцијама, и код пацијената са мијеломом и парапротеинемijом [104].

1.4.4. ПЛУЋНА АНГИОГРАФИЈА

Плућна ангиографија деценијама представља „златни стандард“ за потврду или искључивање плућне емболије, али се ретко изводи сада када мање инвазивна ЦТ ангиографија нуди сличну дијагностичку тачност [105]. Плућна ангиографија се чешће користи као третман акутне плућне емболије катетером усмереним перкутаном водичем. Целокупна дигитална ангиографија захтева мање контрастног средства од конвенционалне ангиографије и има одличан квалитет слике за периферне крвне судове плућа код пацијената који могу да задрже дах; мање је корисна за снимање главних плућних артерија, због артефаката срчаног кретања.

Дијагноза акутне плућне емболије заснива се на директним доказима тромба у две пројекције, било као дефекта пуњења или ампутације плућне артеријске гране [106]. Тромби као веома мали 1-2 мм, у супсегментним артеријама могу бити визуелизовани дигиталном ангиографијом, али постоји значајна варијабилност међу посматрачима на овом нивоу [107, 108]. Индиректни знаци плућне емболије, као што су спори проток

контраста, регионалне хипоперфузије и касни или умањени плућни венски проток, не потврђују плућну емболију и стога нису од дијагностичког значаја. Милеров скор се може користити у квантификавању степена луминалне опструкције [109].

Плућна ангиографија није без ризика. У студији од 1 111 пацијената, морталитет у вези са процедуром био је 0,5%, главне нефаталне компликације биле су у 1%, а мање компликације у 5% случајева [110]. Већина смртних исхода догодила се код пацијената са хемодинамичким компромисом или респираторном инсуфицијенцијом. Ризик се повећава уколико је код пацијената са плућном емболијом дијагностикованом плућном ангиографијом покушана тромболиза која условљава крвареће компликације [111].

Хемодинамичка мерења треба увек евидентирати у току плућне ангиографије за процену тежине плућне емболије и зато што она могу предвидети алтернативне кардиопулмоналне поремећаје. Код пацијената са хемодинамичким компромисом, количину контрастног агенса треба смањити и избећи неселективну инјекцију [112].

1.4.5. МАГНЕТНОРЕЗОНАНТНА АНГИОГРАФИЈА

Примена Магнетне резонантне ангиографије (МРА) процењивана је неколико година у суспектним плућним емболијама, али велике студије су тек недавно објављене [113, 114]. Њихови резултати показују да ова техника, иако обећава, још није спремна за клиничку праксу због ниске осетљивости, високог процента неуверљивог МРА скенирања и недоступности у већини хитних околности. Хипотеза да негативан налаз у комбинацији са одсуством проксималне дубоке венске тромбозе на колор доплер сонографији може безбедно да искључи клинички значајну плућну емболију се тестира у мултицентричној долазећој студији (енгл. *Clinical Trials.gov* NCT 02059551).

1.4.6. ЕХОКАРДИОГРАФИЈА

Плућна циркулација представља васкуларни систем ниског отпора (око 1/6 системског) високе растегљивости зида крвних судова који је способан да компензује и четвороструки пораст ударног волумена десне коморе без значајног пораста притиска [115]. У нормалним условима транспулмонални градијент само од 5 mmHg је довољан за остваривање уредног протока кроз плућну циркулацију чинећи десну комору пумпом која функционише по принципу ниског притиска и повећаног протока. Серијски спојена десна и лева комора на овај начин остварују једнаки минутни волумен. Док су

кардиомиоцити леве коморе првенствено паралелно смештени и комора добија елипсоидни облик, код десне коморе су положени у серији чиме она добија облик полумесеца. Зид десне коморе је и значајно тањи (нормално до 5 mm) од зида леве коморе (до 10 mm), тиме десна комора у односу на леву представља шупљину мање масе, али већег волумена [116]. Због свега што је наведено прилагођавање десне коморе на акутни пораст притиска у плућној циркулацији је ограничен, тако да ударни, односно минутни волумен се може остварити при средњем притиску у плућној артерији до максимално 40 mmHg, а даљи пораст доводи до попуштања десне коморе.

Акутна плућна емболија може довести до преоптерећења и дисфункције десне коморе притиском, који се може детектовати ехокардиографијом. С обзиром на специфичну геометрију десне коморе, не постоји ниједан појединачни ехокардиографски параметар који обезбеђује брзе и поуздане информације о величини десне коморе или функцији. То је разлог зашто се ехокардиографски критеријуми за дијагнозу плућне емболије разликују између студија. Због пријављене негативне предиктивне вредности 40–50%, негативан резултат не може искључити плућну емболију [117–119]. С друге стране, знаци преоптерећења или дисфункције десне коморе се такође могу наћи у одсуству акутне плућне емболије и могу да буду последица истовременог срчаног или респираторног обољења [120].

Дилатација десне коморе се дијагностикује код најмање 25% пацијената са плућном емболијом, и детекција, било ехокардиографијом или ЦТ-ом, корисна је за процену ризика болести. Ехокардиографски налаз заснован је или на поремећеном ејекционом обрасцу десне коморе (тзв. 60-60 знак) или на депресији контрактилности слободног зида десне коморе у поређењу са врхом (Маконелов (*McConnell*) знак), задржава високу позитивну предиктивну вредност за плућну емболију, чак у присуству већ постојећих кардиореспираторних болести [121]. Додатни ехокардиографски знаци преоптерећења притиском могу бити потребни да се избегне лажна дијагноза акутне плућне емболије код пацијената са хипокинезијом слободног зида или акинезијом због инфаркта миокарда десне коморе, што може опонашати Маконелов - знак [122]. Мерење равни систолног кретања трикуспидног прстена (ТАПСЕ) такође може бити корисно [123]. Нови ехокардиографски параметри функције десне коморе, изведени из снимања ткивним доплером и проценом истезања зида, тврде да су погођени присуством акутне плућне емболије, али су неспецифични и могу бити нормални код хемодинамички стабилних болесника, упркос присуству плућне емболије високог ризика [124–127]. Ово

је у супротности са суспектном плућном емболијом високог ризика, у којој одсуство ехокардиографских знакова преоптерећења или дисфункције десне коморе практично искључује плућну емболију као узрок хемодинамичке нестабилности. У овом другом случају, ехокардиографија може помоћи у даљој диференцијалној дијагнози узрока шока, откривањем перикардне тампонаде, акутне валвуларне дисфункције, тешке глобалне или сегментне дисфункције леве коморе, дисекције аорте или хиповолемије. Насупрот томе, код хемодинамички компромитованих пацијената са суспектном плућном емболијом, недвосмислени знаци преоптерећења десне коморе притиском и њена дисфункција оправдавају хитан реперфузиони третман, ако непосредна ЦТ ангиографија није изводљива [128].

Код неких пацијената са суспектном акутном плућном емболијом, ехокардиографија може открити повећану дебљину зида десне коморе и/или трикуспидалну инсуфицијенцију због брзине млаза изван компатибилних вредности са акутним преоптерећењем десне коморе притиском. У овим случајевима, хронична плућна хипертензија, и нарочито хронична тромбоемболијска плућна хипертензија (ХТЕПХ), треба да буде укључена у диференцијалну дијагнозу.

1.4.7. КОМПРЕСИВНА ДОПЛЕР СОНОГРАФИЈА

У већини случајева, плућна емболија потиче из венског тромбоемболизма у доњим екстремитетима. У студији која је користила венографију, дубока венска тромбоза је пронађена код 70% пацијената са доказаном плућном емболијом [129]. Данас, компресивна доплер сонографија (енгл. *Color doppler scan*) – КДС доњих екстремитета је у великој мери заменила венографију за дијагностиковање венског тромбоемболизма. Сензитивност методе је > 90% а специфичност од око 95% за симптоматски дубоки венски тромбоемболизам, код 30–50% болесника са плућном емболијом [130, 131]; у проналажењу проксималне дубоке венске тромбозе код пацијената за које се сумња да имају плућну емболију сматра се довољним да оправда антикоагулантну терапију без даљег испитивања [132].

У околностима суспектне плућне емболије може бити ограничена на једноставно испитивање четири тачке (препона и поплитеалне јаме). Једини валидни дијагностички критеријум за дубоки венски тромбоемболизам је непотпуна компресија на вену, што указује на присуство угрушка, а мерења протока су непоуздана. Дијагностички допринос

ове методе у суспектној плућној емболији може бити додатно повећан за обављање комплетне ултрасонографије, која укључује дисталне вене.

1.5. ПРОЦЕНА КЛИНИЧКЕ ВЕРОВАТНОЋЕ

Правилном употребом тестова предвиђања оцењује се клиничка вероватноћа упркос ограниченој осетљивости и специфичности појединачних симптома и знакова. Процена клиничке вероватноће омогућава да се пацијенти за које се сумња да имају плућну емболију класификују у различите клиничке категорије. Друга могућност је да се ураде претест вероватноће које одговарају стварном повећању преваленције потврђене плућне емболије. Иако не зависи од карактеристика самог дијагностичког теста, постала је кључни корак у свим дијагностичким алгоритмима за плућну емболију.

Клиничка процена за диференцијалну дијагнозу обично укључује уобичајене тестове, као што су рендген грудног коша и електрокардиограм. Међутим, клиничка процена нема стандардизације; дакле, направљено је неколико експлицитних клиничких правила предвиђања. Најчешће коришћен модел вероватноће предложио је Велс (*Wells*) са сарадницима [133]. На основу бодовног система пацијенти се систематизују у три категорије вероватноће (ниска, умерена, или висока клиничка вероватноћа плућне емболије) и две категорије (вероватна или мање вероватна) [134–136]. Процена је једноставна и добија се лако на основу информација; с друге стране, тежина једне субјективне ставке (алтернативна дијагноза мање вероватна него плућна емболија) може да смањи репродукцибилност међу посматрачима – Велсова правила [137–139]. Ревидирано Женева (*Geneva*) правило је такође једноставно и стандардизовано (Табела 2) [140]. Оба су адекватно вреднована [74, 141, 142].

Табела 2. Клиничка правила предвиђања за плућну емболију

Позиција	Степени клиничке вероватноће	
	Оригинална верзија ⁹⁵	Поједностављена верзија ¹⁰⁷
Wells скор		
Претходна ПЕ или ДВТ	1,5	1
Број откуцаја срца ≥ 100 /мин	1,5	1
Операције или повреде у протекле 3 недеље	1,5	1
Хемоптизије	1	1
Канцер	1	1
Клинички знаци ДВТ	3	1
Алтернативна дијагноза мање вероватне ПЕ	3	1
Клиничка вероватноћа		
Три нивоа вредновања		
Низак	0–1	Н/А
Средњи	2–6	Н/А
Високи	≥ 7	Н/А
Два нивоа вредновања		
ПЕ мање вероватна	0–4	0–1
ПЕ вероватна	≥ 5	≥ 2
Ревидиран <i>Женева</i> скор		
Претходна ПЕ или ДВТ	3	1
Откуцаји срца 75–94 /мин	3	1
≥ 95 /мин	5	2
Операција или фрактура у последњих месец дана	2	1
Хемоптизије	2	1
Активни канцер	2	1
Унилатерални бол у нози	3	1
Оток ноге, палпабилна дубока вена	4	1
Година > 65	1	1
Клиничка вероватноћа		
Три нивоа вредновања		
Низак	0–3	0–1
Средњи	4–10	2–4
Високи	≥ 11	≥ 5
Два нивоа вредновања		
ПЕ мање вероватна	0–5	0–2
ПЕ вероватна	≥ 6	≥ 3

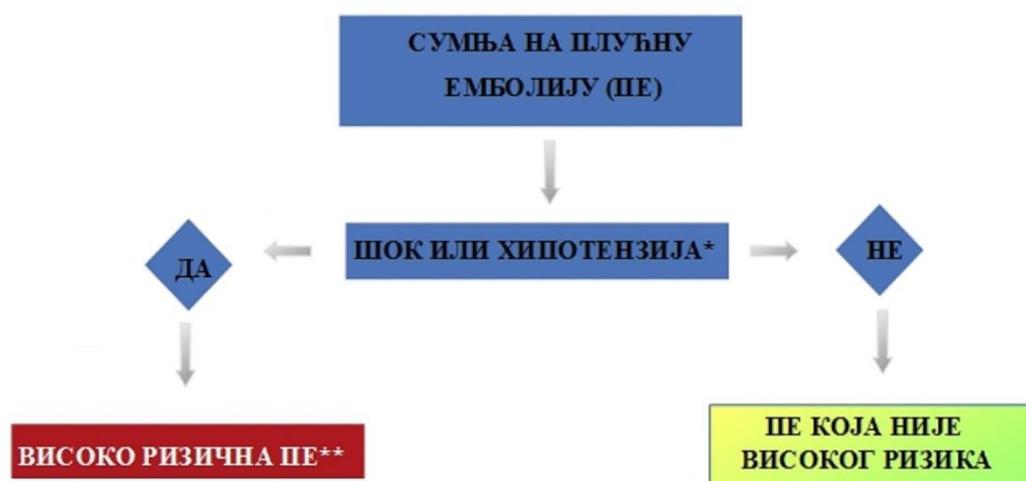
СФ = откуцаја у минути; ДВТ = дубока венска тромбоза; ПЕ = плућна емболија

У скорије време, и Велсово и ревидирано Женева правило су поједностављени у покушају да се повећа њихово усвајање у клиничкој пракси (Табела 2), [143, 144], и поједностављене верзије су крајње валидне [74, 145]. Које год правило да се користи, може се очекивати да проценат пацијената са потврђеном плућном емболијом буде око 10% у категорији ниске вероватноће, 30% у категорији умерене вероватноће, и 65% у вероватноћи високе клиничке категорије када се користи класификација три нивоа. Када се користи класификација два нивоа, проценат пацијената у категорији вероватне плућне емболије износи око 12% [141].

1.6. КЛИНИЧКА КЛАСИФИКАЦИЈА ТЕЖИНЕ ПЛУЋНЕ ЕМБОЛИЈЕ

Клиничка класификација тежине акутне плућне емболије заснива се на процењеном ризику раног морталитета који је дефинисан интрахоспиталним или 30-дневним морталитетом (Слика 2). Та стратификација, која има важне импликације како за дијагностичке тако и за терапијске стратегије, заснива се на презентацији клиничког статуса пацијената; сумња на плућну емболију *високог ризика* је потврда присуства шока или упорне артеријске хипотензије, а њихово одсуство да она *није високог ризика*.

Слика 2. Класификација тежине плућне емболије



* дефинисана као систолни крвни притисак <90 ммХг или пад притиска ≥ 40 ммХг током >15 мин., уколико није узрокован новонасталом аритмијом, хиповолемијом или сепсом

** дефинисана као ризик ране (унутарболничке или 30-дневне) смртности везане уз ПЕ

А) СУСПЕКТНА ПЛУЋНА ЕМБОЛИЈА СА ШОКОМ ИЛИ ХИПОТЕНЗИЈОМ

Пацијенти у шоку или хипотензији представљају посебан клинички проблем плућне емболије високог ризика непосредне животне опасности. Клиничка вероватноћа је обично висока, а диференцијална дијагноза укључује акутну валвуларну дисфункцију, тампонаду, акутни коронарни синдром и дисекцију аорте. Најкориснији иницијални тест у овој ситуацији је трансторакална ехокардиографија у кревету, која ће дати доказе о акутној плућној хипертензији и дисфункцији десне коморе ако је узрок хемодинамичке декомпензације пацијената акутна плућна емболија. Код високо нестабилних пацијената, ехокардиографски доказ дисфункције десне коморе је довољан да се започне благовремена реперфузија без даљег испитивања. Ова одлука може бити поткрепљена, али ретко, визуализацијом тромба у десном срцу [146-148]. Помоћни тестови укључују трансезофагеалну ехокардиографију у кревету која, ако је могуће, омогућава директну визуелизацију тромба у плућној артерији и њеним главним гранама [149–151], а компресивна доплер сонографија у кревету може да открије проксималну дубоку венску тромбозу. Када је пацијент стабилизован одговарајућим третманом, коначну потврду дијагнозе треба подржати ЦТ ангиографијом.

Плућна ангиографија се може сматрати дијагностичком процедуром за нестабилне пацијенте примљене директно у салу за катетеризацију, нарочито ако је усмерени перкутани катетер терапијска опција.

Б) СУСПЕКТНА ПЛУЋНА ЕМБОЛИЈА, БЕЗ ШОКА ИЛИ ХИПОТЕНЗИЈЕ

Мултислајсна ЦТ плућна ангиографија иако је постала главни дијагностички тест за испитивање суспектне плућне емболије, не би требало да буде прва линија теста пошто већина пацијената код којих постоји сумња нема болест.

Код пацијената примљених у хитну службу, мерење Д-димера, у комбинацији са проценом клиничке вероватноће, логично је први корак који омогућава да се плућна емболија искључи код око 30% пацијената, са тромесечним тромбоемболијским ризиком код лечених пацијената < 1%. Д-димер не би требало мерити код пацијената са високом клиничком вероватноћом, због ниске негативне предиктивне вредности у овој популацији [152]. Мерење је мање корисно код хоспитализованих пацијената јер је неопходан велики број тестирања за добијање клинички релевантног резултата.

Код пацијената са високом клиничком вероватноћом за плућну тромбоемболију у већим центрима примећива је мултислајсна ЦТ ангиографија – тест прве линије, док је код пацијената са повишеним нивоом Д-димера тест друге линије. Мултислајсна ЦТ ангиографија је неопходна за дијагностику плућне емболије јер приказује угрушак најмање на нивоу сегмената плућног артеријског корита. Лажно-негативни резултати код пацијената са високом клиничком вероватноћом плућне емболије су веома ретки [153], а тромесечни тромбоемболијски ризик у овим случајевима је био низак [73]. Дакле, код ових болесника неопходност извођења даљих тестова, као и природа тестова, и даље је контроверзна.

1.7. ПРОГНОСТИЧКА ПРОЦЕНА

Акутна дисфункција десне коморе је критична детерминанта исхода у акутној плућној емболији. Сходно томе, клинички симптоми и знаци акутне инсуфицијенције десне коморе, као што је упорна артеријска хипотензија и кардиогени шок, указују на висок ризик од преране смрти. Међутим, синкопа и тахикардија, као и рутински доступни клинички параметри који се односе на већ постојеће услове и смртност, повезани су са неповољном краткорочном прогнозом.

Разна правила предвиђања базирана на клиничким параметарима су показала да су корисна у прогностичкој процени пацијената са акутном плућном емболијом. Индекс озбиљности плућне емболије ПЕСИ (енгл. *Pulmonary Embolism Severity Index* – Табела 3) најваљиднији је тест до данас [154-157]. Главна снага ПЕСИ лежи у поузданој идентификацији пацијената са ниским ризиком за смртност за 30 дана (ПЕСИ I и II класе).

Због сложености оригиналног ПЕСИ индекса, који обухвата 11 различитих присутних варијабли, развијена је и потврђена поједностављена верзија позната као сПЕСИ (енгл. *simplified PESI* – Табела 3) [158, 159]. Код пацијената са плућном емболијом, сПЕСИ је пријавио квантификацију њихове 30-дневне прогнозе бољу од шок индекса (дефинисан као срчана фреквенција подељена систолним крвним притиском) [160]. За идентификацију пацијената са малим ризиком, поједностављен ПЕСИ од барем 0 може бити тачан као и дијагностички параметри и лабораторијски биомаркери који су предложени смерницама Европског кардиолошког друштва [161]. Комбинација сПЕСИ

са тестирањем тропонина обезбедила би додатне прогностичке информације [162], посебно за идентификацију пацијената са малим ризиком [71].

Табела 3. Оригинал и поједностављено ПЕСИ

Параметар	Оригиналне вредности ²¹⁴	Поједностављене вредности ²¹⁸	Ниво ризика
Старост	Старост у годинама	1 поен [ако је старост >80 година]	Класа 1: ≤ 65 поена Веома ниска вероватноћа 30-дневна смртности [0-1,6%] Класа 2: 66-85 поена ниска вероватноћа смртности [1,7-3,5%] Класа 3: 86-105 поена средња вероватноћа смртности [3,2-7,1%] Класа 4: 106-125 поена висока вероватноћа смртности [4,0-11,4%] Класа 5: > 125 поена веома висока вероватноћа смртности [10,0-24,5%] 0 поена = вероватноћа 30-дневна смртности 1,0% [95% CI 0,0%-2,1%] ≥ 1 поен[a]= вероватноћа 30-дневна смртности 10,9% [95% CI 8,5%-13,2%]
Мушки пол	+10 поена	-	
Карцином	+30 поена	1 поен	
Хронична срчана инсуфицијенција	+10 поена	1 поен	
Хроничне плућне болести	+10 поена	1 поен	
Пулс ≥110 откуцаја	+20 поена	1 поен	
Систолни крвни притисак < 100 mmHg	+30 поена	1 поен	
Респираторни показатељи > 30 удисаја у минути	+20 поена	-	
Температура <36° C	+20 поена	-	
Поремећај менталног статуса	+60 поена	-	
Сатурација хемоглобина кисеоником <90%	+20 поена	1 поен	

БПМ = откуцаји у минути; Песи = индекс озбиљности плућне емболије

1.8. ЛЕЧЕЊЕ

1.8.1. Хемодинамичка и респираторна подршка

У лечењу болесника са плућном емболијом високог ризика, иницијална стабилизација је од највећег значаја и захтева потенцијалну респираторну и хемодинамичку потпору и увођење емпиријске антикоагулантне терапије. Неодложна оксигенација путем маске обавезна је код свих болесника са показатељима хипоксемије. Хипоксемију може погоршати инверзни десно-леви шант на нивоу форамена овале када притисак десног атријума надвиси притисак левог атријума због акутне плућне хипертензије [57]. Употребом оксигенотерапије хипоксемија је обично реверзибилна. У стањима хипотензије и шока, интравенска надокнада волумена је терапија првог избора што је показала једна мања студија болесника са плућном емболијом и кардијалним индексом $< 2,5 \text{ L/min/m}^2$. Администрација 500 ml декстрана у тој студији је повисила вредности кардијалног индекса са 1,6 на 2,0 L/min/m^2 [163]. Приликом надокнаде течности (обично физиолошког раствора) такође је неопходан опрез због повећане напетости зида десне коморе и несразмерне потрошње и потребе за кисеоником. Препоручује се примена 500–1 000 ml течности током иницијалног, стабилизирајућег периода лечења [164]. Ако се овим мерама не успе у хемодинамичкој стабилизацији болесника, индикована је употреба инотропних лекова. Норепинефрин преко директно позитивног инотропног ефекта побољшава функцију десне коморе, а такође побољшава њену коронарну перфузију стимулацијом алфа рецептора периферне васкулатуре и повећањем системског крвног притиска, његова употреба је ограничена на пацијенте са сниженим крвним притиском.

Вазодилататори смањују плућни артеријски притисак и плућни васкуларни отпор, али је главни проблем недостатак специфичности ових лекова за плућну циркулацију, након системске (интравенске) примене. Према подацима из малих клиничких студија, удисање азот-оксида може побољшати хемодинамички статус и гасну размену код пацијената са плућном емболијом [165, 166]. Прелиминарни подаци указују да левосимендан може да поврати спрегу између десне коморе и плућне артеријске циркулације у акутној плућној емболији комбиновањем плућне вазодилатације са повећањем контрактилности десне коморе [167].

Уколико је потребна механичка вентилација, треба водити рачуна да се ограниче њени негативни хемодинамички ефекти конкретно, позитиван интраторакални притисак изазван механичком вентилацијом може смањити венски прилив и погоршати инсуфицијенцију десне коморе код болесника са масивном плућном емболијом; према томе, позитиван енд-експираторни притисак треба применити са опрезом. Мали дисајни волумен [приближно 6 ml/kg телесне масе] треба користити у покушају да се задржи енд-инспираторни плато притисак < 30 cmH₂O. Експериментални докази указују на то да екстракорпорална кардиопулмонална подршка може бити ефикасна процедура у масивним плућним емболијама [168], што илуструју и прикази случајева и извештји из серија пацијената [169–171].

Емпиријску антикоагулантну терапију потребно је увести без одлагања код свих болесника неvezано за трајање дијагностичке обраде, при чему треба проценити потенцијалне ризике крварења.

1.8.2. Антикоагулантна терапија

Код болесника са акутном плућном емболијом, антикоагулантна терапија се препоручује са циљем спречавања како преране смрти тако и периодичног симптоматског или фаталног венског тромбоемболизма, три месеца је стандардно трајање антикоагулантне терапије. У периоду акутне-фазе третман се састоји у давању парентералне антикоагулантне терапије (нефракционисани хепарин (УФХ), хепарин мале молекулске масе (ЛМВХ), или фондапаринкса током првих 5–10 дана). Парентерални хепарин треба преклапати увођењем антагониста витамина К (АВК); алтернативно; може бити праћено применом једне од новијих оралних антикоагуланата – дабигатран или едоксабан. Ако су уместо тога дају ривароксабан или апиксабан, орални третман са једним од ових агенаса треба започети одмах или дан-два после апликације нефракционисаног хепарина, хепарина мале молекулске тежине или фондапаринкса. У овом другом случају, третман акутне фазе се састоји од повећане дозе оралног антикоагуланта након прве три недеље (за ривароксабан), или током првих седам дана (за апиксабан).

У неким случајевима, продужење антикоагуланата након прва три месеца, или чак на неодређено време, може бити неопходно за секундарну превенцију, након процене тежине ризика сваког пацијента појединачно од ризика рецидива односно крварења.

1.8.3. Парентерални антикоагуланти

Код пацијената са високом или средњом клиничком вероватноћом, парентералну антикоагулантну терапију треба започети док се чекају дијагностички тестови. За почетни антикоагулантни третман хепарин мале молекулске тежине или фондапаринкс су пожељнији у односу на нефракционисани хепарин, јер они носе мањи ризик од изазивања великих крварења и хепарином индуковане тромбоцитопеније (ХИТ) [172–175]. Са друге стране, нефракционисани хепарин се препоручује код пацијената код којих је индикована примарна реперфузиона терапија, као и за оне са озбиљним оштећењем бубрега (клиренс креатинина $< 30 \text{ ml/min}$), или код тешке гојазности. Ове препоруке су засноване на његовом кратакотом полуживоту, лакоћи праћења његовог антикоагулантног ефекта и брзог неутралисања применом протамина. Дозирање се подешава, а засновано је на делимично активираним тромбопластинском времену (аПТВ) [176].

За хепарин мале молекулске тежине не треба рутински надзор, али периодично мерење активности фактора анти Ха (вредности анти-Ха) може се разматрати [177]. Максимум вредности активности антифактора Ха треба да се мери четири сата после последње инјекције као и вредности непосредно пре следеће дозе; циљани опсег је $0,6\text{--}1,0 \text{ IU/ml}$ за апликацију два пута дневно, и $1,0\text{--}2,0 \text{ IU/ml}$ за апликацију једном дневно. Хепарини мале молекулске тежине и пентасахарид (фондапаринкс) одобрени за лечење плућне емболије су:

А. **Фондапаринкс** је селективни инхибитор фактора Ха; даје се једном дневно поткожном инјекцијом у дози која је прилагођена тежини, без потребе за мониторингом. Код болесника са акутном плућном емболијом и без индикација за тромболитичком терапијом, фондапаринкс је био повезан са рекурентним венским тромбоемболизмом и великим крварењима сличним онима добијеним са интравенозним нефракционисаним хепарином [178]. Нема забележених случајева хепарином индуковане тромбоцитопеније пријављених његовом применом [179]. Контраиндикован је код пацијената са тешком бубрежном инсуфицијенцијом (клиренс креатинина $< 30 \text{ ml/min}$), јер се акумулацијом повећава ризик од крварења. Код пацијената са умереном бубрежном инсуфицијенцијом (клиренс $30\text{--}50 \text{ ml/min}$), самим тим, дозу треба смањити за 50% [180].

Б. **Еноксапарин** једном дневно инјекција у дози од 1,5 mg/kg је одобрена за стационарни (болнички) третман плућне емболије у Сједињеним Америчким Државама и у неким, али не свим, европским земљама.

Ц. **Далтепарин**, пацијентима оболелим од рака, даје се у дози од 200 IJ/kg телесне тежине (максимум, 18 000 IJ) једном дневно током периода од 1 месеца, а затим 150 IJ/ kg једном дневно 5 месеци [181]. Након овог периода, антикоагуланте као антагонисте витамина К или хепарин мале молекулске тежине треба наставити неодређено или, сматра се док се рак лечи.

Д. **Надропарин** је одобрен за лечење плућне емболије у неким, али не свим, европским земљама.

1.8.4. Антагонисти витамина К

Терапију оралним антикоагулантима би требало започети што је пре могуће, а пожељно је истог дана као и терапију парентералним антикоагулантима. Антагонисти витамина К (АВК) су „*златни стандард*“ у оралној антикоагулантној терапији више од 50 година и варфарин, аценокумарол, фенпрокумон, фениндион и флунидион остају претежно антикоагуланти прописани за плућну емболију [182]. Почетну терапију антикоагулантима као нефракционисани хепарин, хепарин мале молекулске тежине треба наставити најмање пет дана, потом је заменити антагонистима витамина К, али тек након што је постигнут жељени опсег јединице протромбинског времена (*international normallized ratio*) – ИНР-а (2,0–3,0) током најмање два узастопна дана [183].

1.8.5. Нови орални антикоагуланти

У RE-COVER студији, директан инхибитор тромбина дабигатран је упоређиван са варфарином за лечење венског тромбоемболизма [184]. Примарни резултат је био шестомесечна учесталост понављања, симптоматског, објективно потврђеног венског тромбоемболизма. Све у свему, 2 539 пацијената било је уписано, 21% само са плућном емболијом и 9,6% са плућном емболијом и венским тромбоемболизмом. Парентерална антикоагулантна средства примењена су десет дана у обе групе. Упоређујући крајњу тачку ефикасности, дабигатран није био мање ефикасан од варфарина. Нема уочене значајне разлике у вези са обилнијим крварењима, али је било мање епизода крварења са

дабигатраном. Тријал RE-COVER II [185], који је укључио 2.589 пацијената, потврдио је ове резултате.

1.8.6. Тромболитички третман

Лечење акутне плућне емболије тромболитицима обнавља плућну реперфузију брже него само примена нефракционисаног хепарина [185, 186]. Рано решавање плућне опструкције доводи до брзог смањења притиска у плућној артерији и отпора, уз истовремено побољшање функције десне коморе [187]. Хемодинамичка предност тромболизе је ограничена на првих неколико дана; код преживелих, разлике су најочигледније у првој недељи након третмана [186, 188, 189] Контраиндикације за тромболитичку терапију могу бити апсолутне: (хеморагијски мождани удар или мождани удар непознате етиологије, исхемијски мождани удар у последњих шест месеци, оштећење или неоплазма средњег нервног система, недавна тежа траума/хируршки захват/ повреда главе унутар три недеље, гастроинтестинална крварења унутар месец дана, познато активно крварење) и релативне (транзиторни исхемијски атак у последњих шест месеци, перорална антикоагулантна терапија, трудноћа или ако је од порођаја прошло мање од једне недеље, некомпресибилна убодна места, трауматска реанимација, рефракторна хипертензија (сistolни крвни притисак > 180 mmHg), узнапредовала болест јетре, инфективни ендокардитис активни пептички улкус.

Убрзани режими примене током два сата су бољи од продужених инфузија тромболитичким агенсима прве генерације током 12–24 сата [190–193]. Ретеплаза и дезмотеплаза су тестирани против рекомбинантног активатора ткивног плазминогена (ртПА) у акутној плућној емболији; резултати су слични у погледу параметара хемодинамичког статуса [194, 195]. Тенектеплаза је тестирана против плацеба код пацијената са средњим ризиком за плућну емболију [188, 196, 197]. У овом тренутку, ниједан од ових агенаса није одобрен за употребу у плућној емболији.

Све у свему, изгледа да више од 90% пацијената повољно одговори на тромболизу, по оцени клиничког и ехокардиографског побољшања у року од 36 сата [198]. Највећа корист примећена је када је лечење започето у року од 48 сати од појаве симптома, али и даље тромболиза може бити корисна код пацијената који су имали симптоме претходних 6–14 дана [199].

Код пацијената са мобилним тромбом десног срца, терапеутска корист тромболизе остаје контроверзна. Добри резултати су пријављени у неким серијама [147, 148], али у другим извештајима краткорочни морталитет премашио је 20%, упркос тромболизи [146, 200, 201].

Код болесника са апсолутним контраиндикацијама за тромболизу или оних код којих тромболиза није довела до хемодинамичког опоравка, хируршка емболектомија представља следећу линију лечења. Уколико емболектомија није изводљива, може се размотрити катетерска емболектомија или фрагментација. За учинковитост и сигурност наведених поступака потребна је провера кроз нове клиничке студије.

1.8.7. Хируршка емболектомија

Прва успешна хируршка плућна емболектомија извршена је 1924, неколико деценија пре увођења медикаментног лечења за плућну емболију. По мултидисциплинарним тимовима боље је рано и активно укључивање кардиохирурга и недавно је поново уведен концепт хируршке емболектомије за плућну емболију високог ризика, као и за одабране пацијенате средње високог ризика, нарочито ако је тромболиза контраиндикована или неуспешна. Хируршка емболектомија је такође успешно изведена код пацијената са тромбом десног срца, кроз форамен овале међупреткоморског септума [202, 203].

Билатералном инцизијом плућне артерије, угрушци се могу уклонити из обе плућне артерије до нивоа сегмената под директном контролом. Продужени период постоперативног кардиопулмоналног бајпаса и одбијање могу бити неопходни за опоравак функције десне коморе.

Дугорочно, према извештају Светске здравствене организације, постоперативна стопа преживљавања и квалитет живота били су повољни у објављеној серији [204–207].

1.8.8. Лечење перкутано усмереним катетером

Циљ интервентног лечења је уклањање тромбова из опструисаних главних плућних артерија ради олакшања опоравка десне коморе и побољшања симптома и опстанка [112]. За пацијенте са апсолутном контраиндикацијом за тромболизом, интервентна опција укључује (1) фрагментацију тромба – (свињски реп) или балон катетером, (2) реолитичком тромбектомијом са хидродинамичким катетер уређајима, (3)

усисавање тромба аспирационим катетером и (4) ротационом тромбектомијом. С друге стране, за пацијенте без апсолутних контраиндикација за тромболизу, катетером усмерена тромболиза или фармакомеханичка тромболиза су пожељни приступи.

1.8.9. Венски филтери

Венски филтери су обично смештени у инфрареналном делу доње шупље вене. Ако је тромб идентификован у бубрежним венама, индикован је надбубрежни пласман. Венски филтери су индиковани код болесника са акутном плућном емболијом који имају апсолутну контраиндикацију за антикоагулантним лековима, и код пацијената са објективно потврђеном рекурентном плућном емболијом упркос адекватној антикоагулантној терапији. Опсервационе студије сугеришу да би убацивање венских филтера могло да смањи стопу смртности плућне емболије нарочито у акутној фази, бенефит користи вероватно је већи од ризика рецидиватног венског тромбоемболизма [208, 209].

Не постоје подаци који подржавају рутинску употребу венских филтера код болесника са слободним плутајућим тромбом у проксималним венама; у једној серији, код пацијената са плућном емболијом, који су имали адекватано само антикоагулантно лечење (без венског филтера), понављана стопа била је ниска (3,2%) [210]. Такође нема доказа који подржавају коришћење филтера доње шупље вене код болесника заказаних за системску тромболизу, хируршку емболектомију или плућну тромбендартеректомију.

2. ЦИЉ РАДА

С обзиром на чест асимптоматски ток болести, бројне диференцијално-дијагностичке потешкоће и неизвестан клинички ток и прогнозу пацијената са плућном емболијом постављени су следећи циљеви истраживања:

1. Испитати учесталост плућне емболије у испитиваној популацији болесника;
2. Утврдити значај анамнестичких података, клиничког налаза и биохуморалног статуса у постављању дијагнозе плућне емболије;
3. Проценити значај неинвазивних дијагностичких метода у детекцији плућног емболизма;
4. Испитати корелацију између клиничких информација и неких дијагностичких метода у стратификацији пацијената са плућном емболијом;
5. Испитати прогностичку процену, ток и непосредни исход код болесника са плућном емболијом.

3. ИСПИТАНИЦИ И МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА

Спроведена је проспективна студија у терцијарном кардиоваскуларном центру. У студију је укључено 80 болесника са плућном емболијом који су лечени у Клиници за пулмологију Клиничког центра Србије. Сви болесници су детаљно упознати са циљем, природом и начином спровођења студије и сви су потписали добровољни пристанак за учешће у студији. Спровођење ове студије одобрио је надлежни Етички комитет. Студијску популацију сачињавали су пацијенти код којих је постојала сумња на плућну емболију и код којих је мултислајсном ЦТ плућном ангиографијом потврђена дијагноза плућне емболије.

Код свих испитаника био је спроведен програм истраживања који је укључивао:

1. Детаљну анамнезу са посебним освртом на најчешће симптоме који се јављају код оболелих са плућном емболијом: отежано дисање, искашљавање крви, бол у грудима или синкопе.

2. Физикалним прегледом регистровани су убрзана срчана радња, наглашена плућна компонента другог срчаног тона, деснострани С3 галоп. Аускултаторни налаз над плућима је најчешће био нормалан, мада су понекад били присутни ослабљено дисање и/или звиждање.

3. Лабораторијски тестови који су били спроведени укључивали су седиментацију, крвну слику и биохемијске варијабле (Д-димер, мождани натриуретски пептид – БНП, тропонин, Ц реактивни протеин и фибриноген). Концентрација циркулишућег Д-димера одређивана је на *BSC-XP* апарату, маркер миокардног оштећења тропонин на *COBASS*, а маркер миокардне дисфункције БНП на *CENTAUR* апарату.

4. Обрађени су демографски (старост и пол) и клинички подаци (артеријски притисак, фреквенција пулса, број респирација, температура), као и коморбидитети.

5. Свим пацијентима је урађен ЕКГ на апарату *MAC 5000*. Бележено је постојање S1Q3T3 промена на ЕКГ-у, новонастали блок десне гране Хисовог снопа, као и синус тахикардија.

6. Гасне анализе су биле урађене на апарату *Gem Premier 3000* који је произведен у Сједињеним Америчким државама. Вредности које су праћене узимањем крви из артерије

радијалис биле су: парцијални притисак кисеоника (P_{aO_2}), парцијални притисак угљен-диоксида (P_{aCO_2}), рН и сатурација хемоглобина кисеоником (Sat O_2).

7. Трансторакална ехокардиографија обављена је на апарату SDU 500 C SHIMADZU у кабинету службе кардиологије. Сама ултразвучна процена дисфункције десне коморе темељила се на налазу једног од наведених критеријума: дилатације десне коморе (промер у дијастоли > 30 mm); парадоксално кретање интервентрикуларног септума; хипокинезије слободног зида десне коморе, постојања трикуспидне регургитације (брзина млаза $> 2,6$ m/s) и постојања плућне хипертензије.

8. Мултислајсни СТ најновије генерације, 64 – слајсни, којим смо визуелизовали тромбе чак и у шестом реду гранања крвних судова плућа, односно на супсегменталном нивоу огранака плућне артерије.

3.1. Статистичка обрада података

Статистичка анализа података урађена је програмом SPSS v.15 за Windows. Резултати су приказани табеларно и графиконима.

Нумеричка обележја су изражена као средња вредност (\bar{X}) \pm стандардна девијација (SD) и медијана (Me), а атрибутивна обележја као учесталости (проценти). Нормалност расподеле континуалних варијабли утврђивана је, у зависности од величине узорка, Колмогоров-Смирнов (за случајеве преко 50 пацијената), односно Шапиро-Вилк (*Shapiro-Wilk*) тестом (за мањи број пацијената).

Код параметара код којих није било података за све испитанике, услед природе дијагностичких метода или других оправданих разлога, проценти су одређивани у односу на број постојећих података, при чему је навођен број валидних података. Поређење пропорција квалитативних варијабли вршено је Пирсоновим χ^2 тестом (*Pearson chi square*) или Фишеровим тестом (*Fisher-Exact*), уколико је апсолутна фреквенција била мања од 5.

Процена повезаности испитиваних квалитативних обележја процењивана је на основу вредности F_i (Φ) коефицијента корелације. F_i коефицијент се користи у случајевима када су оба обележја чију повезаност, односно међузависност желимо да испитамо дихотомна. Вредност коефицијента је повезана са H_i квадрат статистиком. Веће утврђене вредности коефицијената указују на већу повезаност квалитативних дихотомних обележја.

Да би се испитао утицај испитиваних параметара на испитивану континуалну варијаблу спроведена је униваријантна линеарна регресиона анализа.

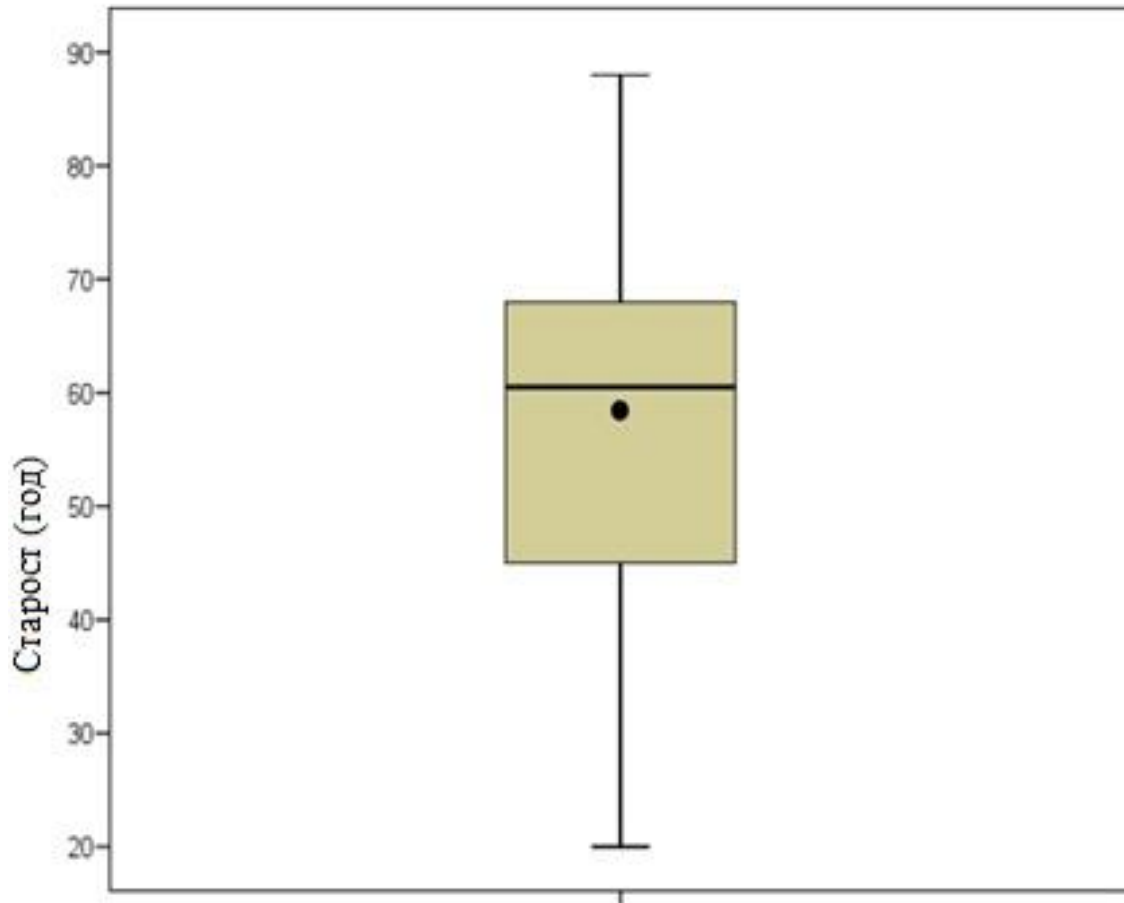
4. РЕЗУЛТАТИ

Иницијалним истраживањем је обухваћено 80 испитаника. Како је као златни стандард за утврђивање коришћена мултислајсна ЦТ плућна ангиографија, која се због трудноће није могла применити код две испитанице, обрада података је обухватила 78 испитаника просечне старости $56,17 \pm 17,41$, уз медијану, као меру централне тенденције, од 60,50 година, при чему је најмлађи испитаник имао 20 а најстарији 88 година (Табела 1, Графикон 1). Од укупног броја испитаника 30 (38,46%) било је старије од 65, а 4 (5,13%) од 80 година. Нешто је већа заступљеност мушких испитаника којих је било 43 (55,13%) (Табела 1).

Табела 1. Антропометријски параметри испитаника

	$56,17 \pm 17,41$
Старост (год.)	(60,50)
Старост > 65 год.	30 (38,46%)
Старост > 80 год.	4 (5,13%)
Мушки пол	43 (55,13%)

Заступљеност полова и броја испитаника наведене старости дата је фреквенцијама и % учешћем, а дескриптивни параметри старости представљени су као $X \pm SD$ [Me]



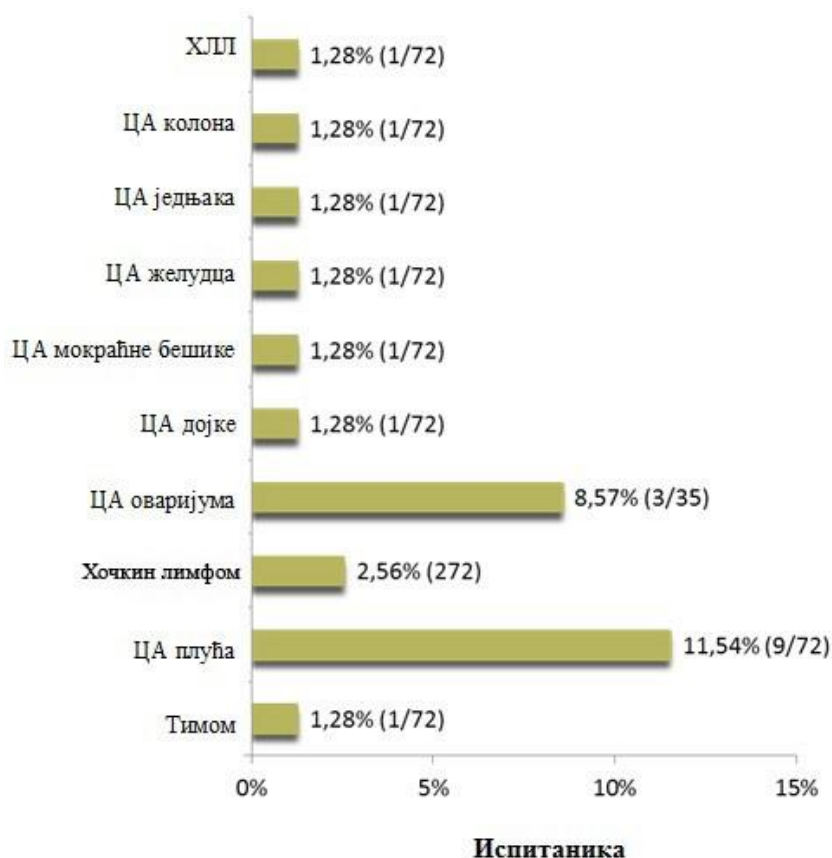
Графикон 1. Графички приказ дескриптивних параметара старости испитаника (на стандардном *box-plot* дијаграму средња вредност приказана је тамним кружићем)

У Табели 2 је приказано присуство значајних коморбидитета. Најчешћи коморбидитет је хипертензија која је присутна код 43 (55,13%) испитника. Значајно је и присуство активних малигнитета који су евидентирани код 21 (26,92%) испитаника. Заступљеност активних малигнитета, као и свих осталих коморбидитета мање учесталости статистички је значајно ређа у односу на хипертензију ($p < 0,001$).

Табела 2. Заступљеност коморбидитета код пацијената са плућном емболијом

Коморбидитети	N	%
Хипертензија	43	55,13
Активни малигнитет	21	26,92
Коронарна болест /срчана инсуфицијенција	15	19,23
Дијабетес мелитус (n = 63)	13	20,63
Срчана инсуфицијенција	7	8,97
Хронична опструктивна болест плућа (ХОБП)	7	8,97
Аритмија апсолута (n = 60)	1	1,67
Фиброза (n = 43)	1	2,33
Опструктивна болест спавања (n = 32)	1	3,13
Ранија ПЕ или ДВТ	16	20,51
Ранија ПЕ (плућна емболија)	2	2,56
Ранија ДВТ(дубока венска тромбоза)	14	17,95
Операција или фрактура у претходном месецу	15	17,95
Операција у претходном месецу	10	12,82
Фрактура у претходном месецу	5	6,41

На Графикону 2 дата је заступљеност активних малигнитета. Најчешћи је карцином плућа који је присутан код 9 (11,54%) свих испитаника, 3 испитанице имају карцином оваријума, што представља 8,57% испитаника, код двоје испитаника је присутан Хочкинов лимфом. Остали типови карцинома постоје само по код једног испитаника. Заступљеност карцинома плућа статистички је значајно већа од Хочкинове болести ($p < 0,05$) и свих осталих карцинома ($p < 0,01$).



Графикон 2. Процентуална заступљеност типова активних малигнитета (у заградама је дата учесталост случајева/укупан број испитаника са овим подацима)

Бол у грудима је најчешће присутан клинички знак, утврђен код 56 (71,79%) испитаника. Статистички је значајно чешћи ($p < 0,001$) у односу на све остале клиничке знаке понаособ, укључујући и први следећи по учесталости – отежано дисање (диспнеју) која је евидентирана код 31 (39,74%) испитаника. Важно је уочити да само 8 (10,26%) испитаника има измењен ментални статус, 7 (8,97%) пулс ≥ 110 откуцаја у минути, један (1,28%) систолни артеријски притисак < 100 mmHg, а није било испитаника са преко 30 респирација у минути, као ни са телесном температуром испод 36° C. Хемоптизије су заступљене код 15 (19,23%), а клинички знаци за дубоку венску тромбозу (унилатерални бол доњих екстремитета) код 12 (15,38%) испитаника (Табела 3).

Табела 3. Заступљеност клиничких симптома и знакова плућне емболије и дескриптивни параметри пулса, броја респирација и артеријског притиска

Бол у грудима	56 (71,79%)
Отежано дисање (диспнеја)	31 (39,74%)
Хемоптизије	15 (19,23%)
Клинички знаци за дубоку венску тромбозу	12 (15,38%)
Пулс ≥ 110 (откуцаја/мин)	7 (8,97%)
Пулс (откуцаја/мин)	88,69 \pm 14,51 (90,00)
Број респирација >30 (удисаја/мин)	0 (0,00%)
Број респирација (удисаја/мин)	15,46 \pm 2,59 (16,00)
Систолни артеријски притисак < 100 mmHg	1 (1,28%)
Систолни арт. притисак (mmHg)	130,71 \pm 21,87 (127,50)
Дијастолни арт. притисак (mmHg)	80,26 \pm 11,36 (80,00)
Температура $<36^\circ$ C	0 (0,00%)
Измењен ментални статус (<i>Altered mental status</i>)	8 (10,26%)

Заступљеност квалитативних променљивих дата је фреквенцијама и % учешћем, а дескриптивни параметри приказани су као $X \pm SD$ (Me)

Само 5 (6,41%) испитаника имало је сатурацију нижу од 90% (Табела 4).

Табела 4. Заступљеност сатурације мање од 90% и дескриптивни параметри сатурације

Сатурација < 90%	5 (6,41%)
Сатурација (%)	94,32 ± 3,86 (95,00)

Заступљеност квалитативних променљивих дата је фреквенцијама и % учешћем,
а дескриптивни параметри приказани су као $X \pm SD$ (Me)

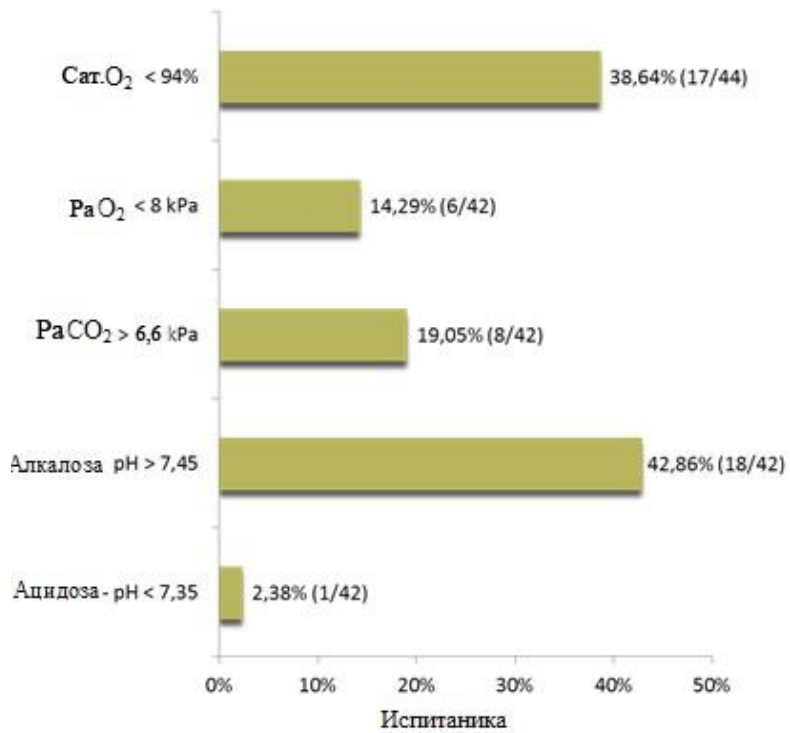
Средња рН вредност је $7,44 \pm 0,06$ уз медијану од 7,45; парцијалног притиска угљен-диоксида (P_{aCO_2}) је $5,24 \pm 1,07$ (5,25) kPa; а парцијалног притиска кисеоника (P_{aO_2}) $10,47 \pm 2,87$ уз медијану од 9,85 kPa; док је сатурација хемоглобина кисеоником $93,68 \pm 5,02\%$ (95,00%) (Табела 5).

Треба евидентирати да су алкалозне вредности рН изнад 7,45, присутне код 18 (42,86%) пацијената, а код једног ацидозна. Вредност парцијалног $P_{aCO_2} \geq 6,6$ kPa присутна је код 8 (19,05%), $P_{aO_2} < 8$ kPa код 6 (14,29%), а сатурација хемоглобина кисеоником ($S_{at} O_2$) < 94% код 17 (38,64%) пацијената код којих су спроведене гасне анализе (Графикон 3).

Табела 5. Дескриптивни статистички подаци параметри гасне анализе

Параметар	Бр. испитаника	Реф.	$X \pm SD$	(Me)
Вредности				
рН	(n = 42)	(7,35–7,45)	$7,44 \pm 0,06$	(7,45)
P_{aCO_2} (kPa)	(n = 42)	(4,5–6,6 kPa)	$5,24 \pm 1,07$	(5,25)
P_{aO_2} (kPa)	(n = 42)	(7–10,5 kPa)	$10,47 \pm 2,87$	(9,85)
Сат. O_2 (%)	(n = 44)	(do 94%)	$93,68 \pm 5,02$	(95,00)

Параметри су приказани као $X \pm SD$ (Me)Pa



Графикон 3. Процентуална заступљеност ацидозе, алкалозе
(у заградама је дата учесталост случајева/укупан број испитаника са овим подацима)

Из података приказаних у Табели 6 евидентно је да су код статистички значајне већине испитаника вредности седиментација и Ц-реактивни протеин као маркера инфламације увећане (80,33%, односно 75,47%, респективно) – $p < 0,001$. Максимална референтна вредност за седиментацију рачуната је као (број година + 10 (за жене)) / 2.

Сви испитаници имају повећане вредности Д-димера ($\geq 0,5$ mg/L), што указује на могућност дијагнозе плућне емболије. Заступљеност пацијената којима је утврђивана вредност тропонина, а који је $< 0,05$ је 58,33%, број оних са вредношћу $> 0,05$ је 22,22%, док је само 19,44% испитаника са вредностима у оквиру референтних.

Табела 6. Лабораторијски параметри

Хематолошки параметри		
Леукоцити	10,86 ± 7,58	(9,25)
Параметри инфламације		
Седиментација (СЕ) (n = 61)	55,30 ± 27,47	(56,00)
СЕ веће од max ref(n = 61)	49 (80,33%)	
ЦРП (mg/l) (n = 53)	56,55 ± 67,81	(36,50)
ЦРП > 10mg/l (n = 53)	40 (75,47%)	
Биохемијски параметри		
Д-димер (mg/L)	5,46 ± 11,15	(2,89)
Д-димер $\geq 0,5$ mg/L	78 (100,00%)	
БНП > 500 pg/ml (n = 12)	5 (41,67%)	
Тропонин (0,05ng/ml)(n = 36)		
у референтним вредностима	7 (19,44%)	
< 0,05 ng/ml	21 (58,33%)	
> 0,05 ng/ml	8 (22,22%)	
Уреа (n = 73)	6,49 ± 2,97	(6,00)
Креатинин (n = 73)	80,47 ± 29,50	(9,25)
ЛДХ (n = 36)	458,06 ± 240,35	(401,00)

Заступљеност квалитативних променљивих дата је фреквенцијама и % учешћем, а дескриптивни параметри приказани су као $X \pm SD$ (Me)

Електрокардиографски преглед је учињен код свих пацијената. Од укупног броја свих пацијената, њих 23 (29,49%) је имало позитиван електрокардиографски налаз. Као најчешћи позитивни налаз, синусна тахикардија, утврђена је код 13 (16,67%) пацијената. Промене које указују на акутно настало плућно срце утврђене су: S1Q3T3 код 4 (5,13%) пацијената, а блок и хемиблок десне гране код њих 6 (7,69%) – Табела 7.

Табела 7. Заступљеност ЕКГ налаза

ЕКГ налаз	n	(%)
Синусне тахикардије	13	16,67
S1Q3T3	4	5,13
Блок и хемиблок десне гране	6	7,69
Позитиван ЕКГ	23	29,49

Резултати ехокардиографских налаза дати су у Табели 8. Просечна величина десне коморе која је мерена код 46 ехокардиографски прегледаних пацијената је $25,63 \pm 3,06$ уз медијану од 25,00 mm, при чему је само код двоје десна комора већа од 30 mm (дилатација десне коморе). Трикуспидална брзина већа од 2,6 m/s нађена је код 15 (31,91%) од 47 испитаних пацијената, хипокинезија десне коморе није утврђена ни код једног пацијента, а хипокинезија миокарда леве коморе утврђена је код 6 (12,50%) од укупно 48 прегледаних пацијената. Ејекциона фракција (ЕФ) је просечно $57,60 \pm 12,85$ уз медијану од 60, а индиректно процењен систолни притисак у десној комори (СПДК) је $38,90 \pm 16,50$ са медијаном од 35 mmHg.

Табела 8. Ехокардиографски налази

Ехокардиографски налаз			
ДК (mm)	(n = 46)	$25,63 \pm 3,06$	(25,00)
ДК > 30mm	(n = 47)	2	(4,26%)
ТВ >2,6 (m/s)	(n = 47)	15	(31,91%)
Хипокинезија ДК	(n = 48)	0	(0,00%)
Хипокинезија ЛК	(n = 48)	6	(12,50%)
ЕФ	(n = 48)	$57,60 \pm 12,85$	(60,00)
СПДК (mmHg)	(n = 29)	$38,90 \pm 16,15$	(35,00)

Заступљеност квалитативних променљивих дата је фреквенцијама и % учешћем,
а дескриптивни параметри приказани су као $X \pm SD$ (Me)

Од укупно 29 пацијената којима је рађен колор доплер сонографија доњих екстремитета (КДС ДЕ), код њих 9 (31,03%) су ехосонографски нађене организоване, код 7 (24,14%) неорганизоване, док је један пацијент имао и организоване и неорганизоване тромбне масе. Код 12 (41,38%) нађен је уредан ехосонографски налаз (Табела 9).

Табела 9. Колор доплер сонографија доњих екстремитета

Налаз КДС ДЕ	(n=29)
Неорганизоване	7 (24,14%)
Организоване	9 (31,03%)
Организоване и неорганизоване	1 (3,45%)
Уредан налаз	12 (41,38%)

Клиничка вероватноћа (КВ) за плућну емболију утврђивана је по Велсу (*Wells*) – **КВW** и Женева скору (*Geneva score*) – **КВG**.

КВW плућне емболије по Велсу садржи 7 елемената чија је заступљеност приказана у Табели 10. Активни малигнитет је најзаступљенији елемент КВW, присутан код 21 пацијента (26,92%), а ранија плућна тромбоемболија (ПТЕ) или дубока венска тромбоза (ДВТ) код 16 (20,51%) и оба елемента понаособ статистички су заступљенији него пулс већи од 100 који је присутан код свега 7 (8,97%) пацијената, $p < 0,01$, $p < 0,05$, ретроспективно.

Табела 10. Елементи КВW за плућну емболију

Елементи КВW за плућну емболију	N	%
Активни малигнитет	21	26,92
Ранија ПТЕ или ДВТ	16	20,51
Хемоптизије	15	19,23
Операција или фрактура у претходном месецу	14	17,95
Клинички знаци и симптоми ДВТ	12	15,38
Пулс > 100 (откуцаја/мин)	7	8,97

а – v vs пулс >100 [откуцаја/мин], * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$

На основу броја остварених поена *Велс* је подељен на 3 (КВW3), односно поједностављен на 2 нивоа (КВW2), а заступљеност у испитиваном узорку дата је у Табели 11. Присутна је статистички значајна нехомогеност у расподели пацијената по нивоима и у случају три и у случају поделе на два нивоа $p < 0,001$. По обе поделе на нивое, највише пацијената је у нивоу I, односно за већину испитаника вероватноћа да имају плућну емболију је веома ниска.

Табела 11. Заступљеност пацијената по КВW нивоима за плућну емболију

КВW (3 нивоа)		КВW (2 нивоа)	
I (0–1) – ниска	51 (65,38%)	I (0–5) – мање вероватна	68 (87,18%)
II (2–6) – средња	25 (32,05%)	II (>5) – вероватна	10 (12,82%)
III (>6) – висока	2 (2,56%)		

Прогностичка процена за плућну емболију вршена је на основу скале прогностичке процене (ПП) која има 5 нивоа, као и на основу сПЕСИ (сП) скале која има само два нивоа за прогностичку процену плућне емболије.

Огромна већина пацијената 71 (91,03%) сврстана је на ниво I, њих 5 (6,41%) на ниво II, а по један је на нивоима III и IV. На основу сП скале 47 (60,26%) пацијената има 0 бодова и низак ниво прогностичке процене за плућну емболију, а 31 (39,74%) пацијент има ≥ 1 бода, односно висок ризик за плућну емболију (Табела 14).

Табела 14. Прогностичка процена плућне емболије

ПП (5 нивоа) за ПЕ	
I	71 (91,03%)
II	5 (6,41%)
III	1 (1,28%)
IV	1 (1,28%)
V	0 (0,00%)
сП (2 нивоа) за ПЕ	
0	47 (60,26%)
≥ 1	31 (39,74%)

Индекс тежине плућне емболије (*Pulmonary Emboli Severity Index* – ПЕСИ) и поједностављени индекс јачине тежине плућне емболије (*simplified PESI* – сПЕСИ) користе се за утврђивање тежине плућне емболије. Елементи за њихов прорачун дати су у Табели 15.

Табела 15. Елементи за прорачун ПЕСИ и сПЕСИ за 78 пацијената који су укључени у истраживање

Елемент за прорачун PESI	n=78	
Старост (год)	56,17 ± 17,41 (60,50)	
Старост >80 година ✓	4	(5,13%)
Мушки пол	43	(55,13%)
Активни малигнитет ✓	21	(26,92%)
Коронарна болест / Срчана инсуфицијенција ✓	15	(19,23%)
Хронична опструктивна болест плућа	7	(8,97%)
Пулс ≥ 110 (откуцаја/мин)	6	(7,69%)
Систолни притисак < 100 mmHg ✓	1	(1,28%)
Број респирација >30 (удисаја/мин)✓	0	(0,00%)
Температура <36 °C	0	(0,00%)
Измењен ментални статус (Altered mental status)	8	(10,26%)
Сатурација <90% ✓	5	(6,41%)

Заступљеност квалитативних променљивих дата је фреквенцијама и % учешћем,

а дескриптивни параметри приказани су као $X \pm SD$ (Me)

✓ – укључено у сПЕСИ

Мултислајсни ЦТ (МСЦТ) је дијагностички поступак који је *златни стандард* – позитиван је код свих пацијената. Локације позитивног налаза дате су у Табели 16. Евидентно је да је статистички значајно чешћи позитиван МСЦТ налаз на сегментним и супсегментним гранама, утврђен код 68 (87,18%) пацијената ($p < 0,001$). Позитиван налаз на лобарним гранама утврђен је код 28 (35,90%), а најређи је на главној грани – код 6 (7,69%) пацијената.

Табела 16. Број пацијената према локацији позитивних МСЦТ налаза

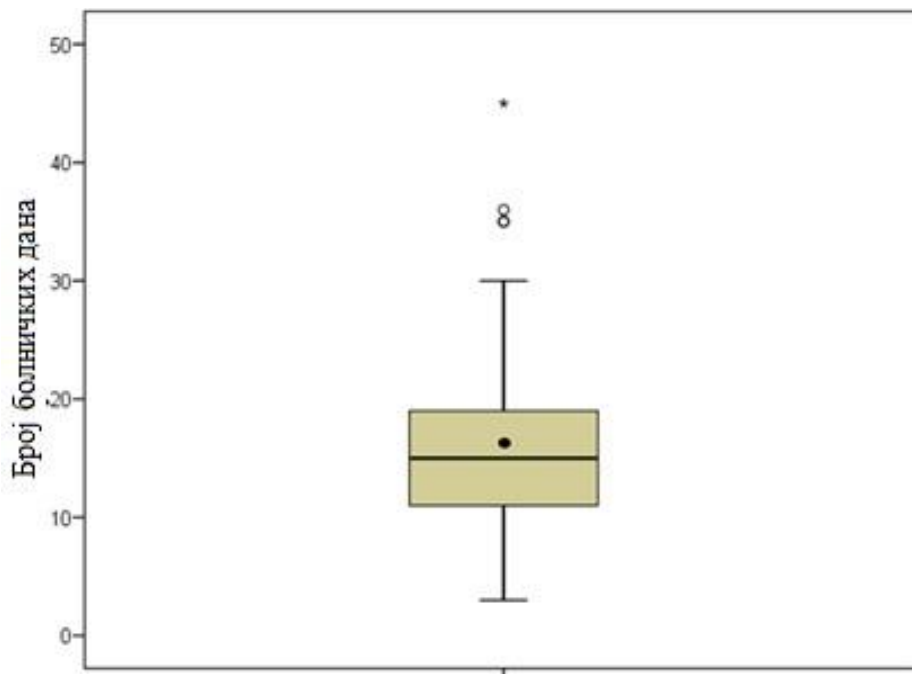
Локација позитивног МСЦТ налаза		
Сегментне и супсегментне гране	68 (87,18%)	ab***
Лобарна грана	28 (35,90%)	
Главна грана	6 (7,69%)	

^a – vs лобарна грана, ^b – vs главна грана

*** – $p < 0,001$

Како сегментне и супсегментне гране представљају периферне васкуларне зоне плућне емболије, а главна грана централну васкуларну зону, може се рећи да је локација позитивног МСЦТ налаза статистички значајно чешће периферна.

Просечан број болничких дана износио је $16,05 \pm 7,55$, али с обзиром да расподела ове варијабле одступа од нормалне, прецизније би било за овај податак узимати вредност медијане која је 15 дана (Графикон 4). Просечан број болничких дана износио је од 3 до 45.



Графикон 4. Графички приказ дескриптивних параметара броја болничких дана (на стандардном *box-plot* дијаграму средња вредност приказана је тамним кружићем)

Само код једног пацијента се ризик дефинише као висок, а код свих осталих пацијената је средњи или низак (Табела 17).

Табела 17. Ризик за плућну емболију

Ризик за ПЕ	
Средњи и ниски	77 (98,72%) ***
Високи	1 (1,28%)

*** – $p < 0,001$

Смртни исход је утврђен код три пацијента, њихова просечна старост била је $67,33 \pm 10,97$ уз медијану од 61 годину, при чему је најмлађи пацијент имао 61, а најстарији 80 година.

Заступљеност смртог исхода у односу на прогностичку процену за плућну емболију дата је у Табели 18. Евидентно је да су преминули пацијенти припадали нивоима са вишим вредностима прогностичких процена за плућну емболију.

Табела 18. Заступљеност преминулих пацијената у односу на прогностичку процену за плућну емболију

ПП (5 нивоа) за ПЕ	Преминули	
I	0/71	(0,00%)
II	1/5	(20,00%)
III	1/1	(100,00%)
IV	1/1	(100,00%)
V	0/0	(0,00%)
сП (2 нивоа) за ПЕ	Преминули	
0	0/47	(0,00%)
≥1	3/31	(9,68%)

Од троје умрлих пацијента један има позитиван МСЦТ налаз на главној грани (али и на лобарној), а двоје позитиван МСЦТ налаз на лобарној, сегментним или супсегментним гранама.

Табела 19. Локализација МСЦТ позитивних налаза за процену плућне емболије преминулих пацијената

(% у односу на укупан број позитивних налаза на тој локализацији)

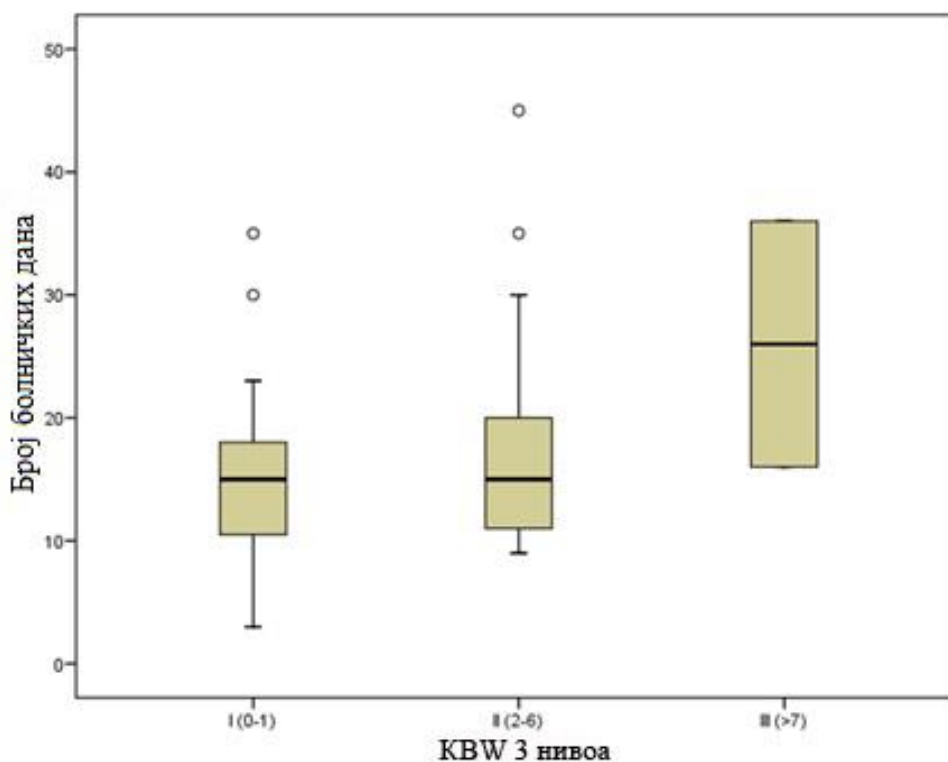
Локализација позитивног МСЦТ налаза код преминулих пацијената	
Главна грана ^l	1 / 6 (16,67%)
Лобарна, сегментне и супсегментне гране	2 / 76 (2,63%)

^l – и на лобарној грани

На основу података у Табели 20 и Графикону 5 евидентно је да број болничких дана пацијената позитивно корелише са клиничком вероватноћом по Велсу, односно да пацијенти са већом вероватноћом за плућну емболију проводе више дана у болници.

Табела 20. Број болничких дана у односу на клинички вероватноћу по *Велсу* (*Wells*)

KBW (3 групе)	Број болничких дана KBW (2 групе)	Број болничких дана
I (0–1) – ниска	14,69 ± 6,09 (15,00)	I (0–5) – мање вероватна 15,71 ± 7,19 (15,00)
II (2–6) – средња	18,04 ± 8,99 (15,00)	II (>5) – вероватна 18,40 ± 9,79 (15,50)
III (>6) – висока	26,00 ± 14,14 (26,00)	

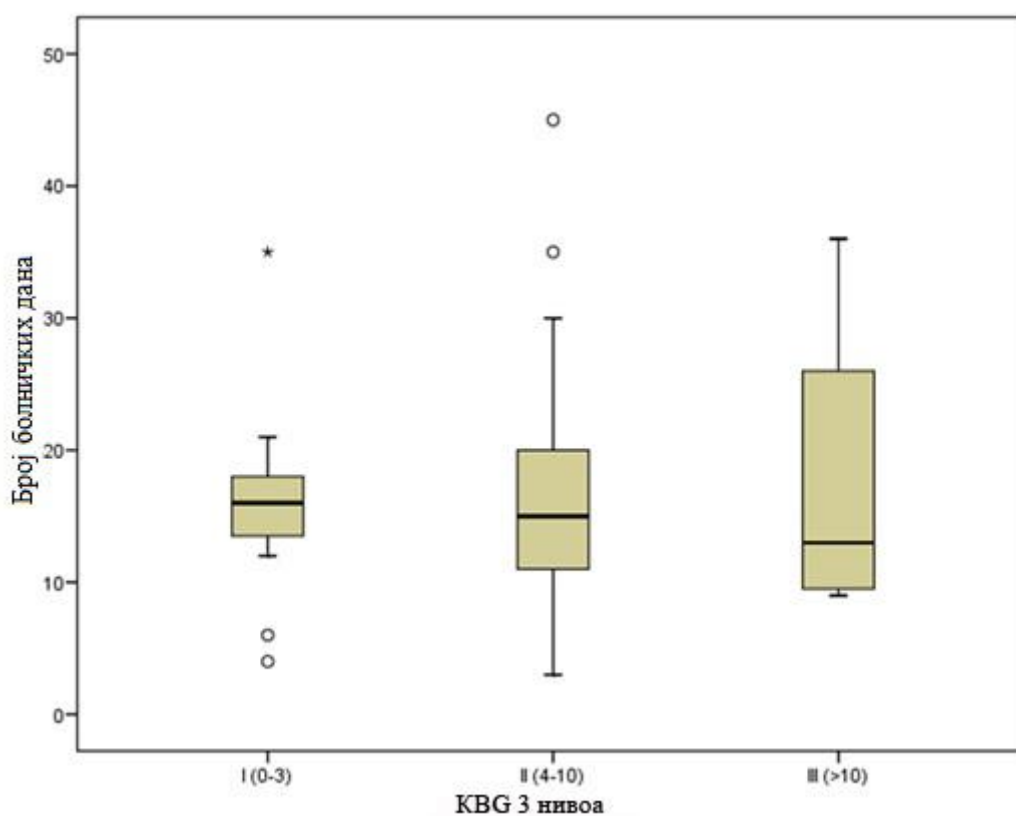


Графикон 5. Број болничких дана у односу на клиничку вероватноћу за плућну емболију по *Велсу*

Број болничких дана, са друге стране, не корелише значајно са клиничком вероватноћом по *Женева* скору и релативно је константан (Табела 21, Графикон 6).

Табела 21. Број болничких дана у односу на клинички вероватноћу за плућну емболију по *Женева* скору (*Geneva score*)

КВГ (3 нивоа)	Број болничких дана	КВГ (2 нивоа)	Број болничких дана
I (0–3) – ниска	16,00 ± 6,14 (16,00)	I (0–3)– мање вероватна	15,67 ± 5,81 (16,00)
II (4–10) – средња	15,94 ± 7,75 (15,00)	II (> 3)– вероватна	16,25 ± 8,37 (15,00)
III (>10) – висока	17,75 ± 12,55 (13,00)		

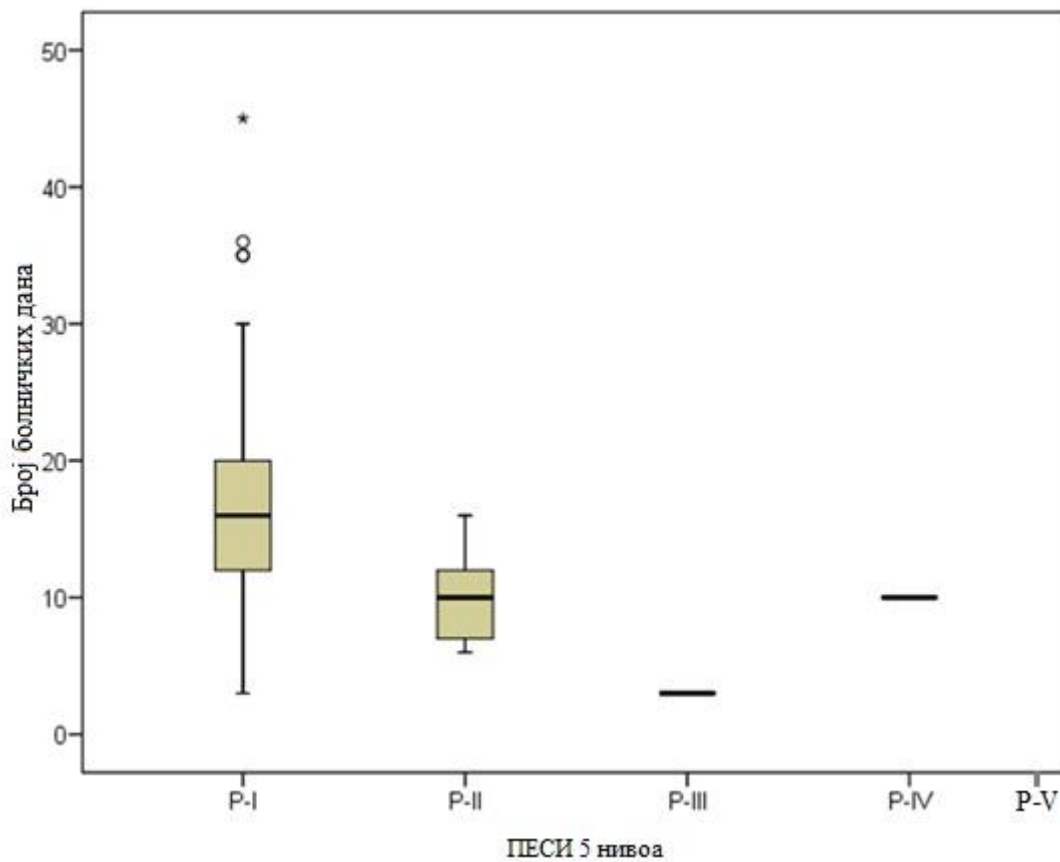


Графикон 6. Број болничких дана у односу на клиничку вероватноћу за плућну емболију по *Женева* скору

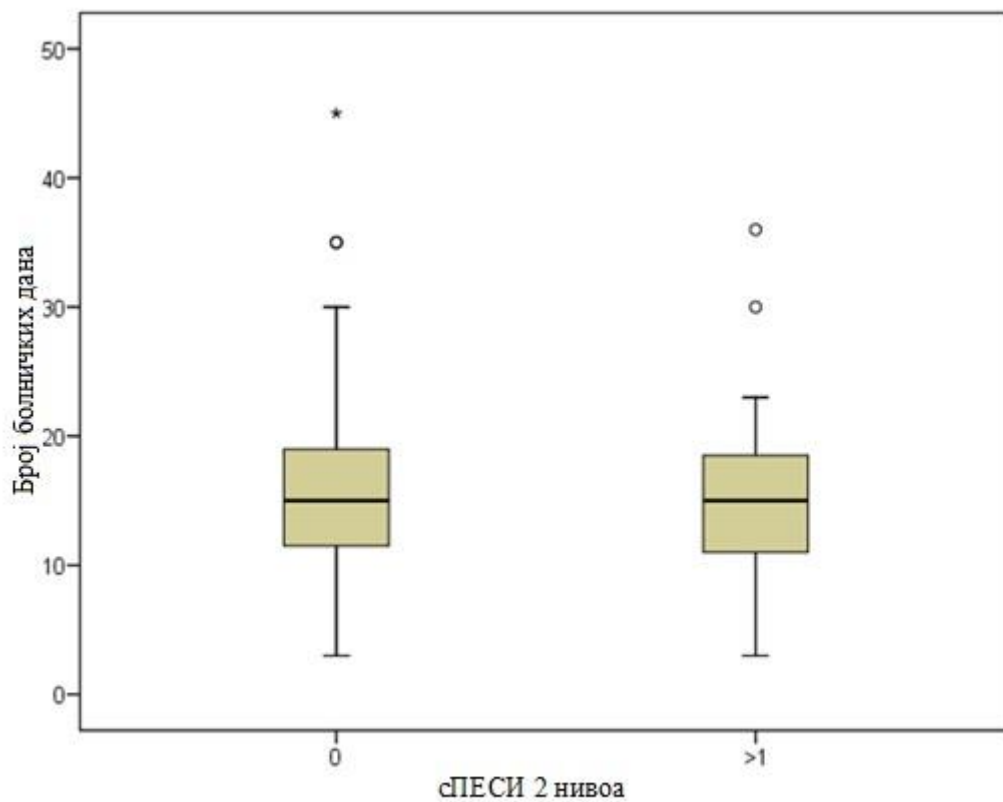
На основу података у Табели 22 и на графиконима 7 и 8 уочава се да је број болничких дана у случају поделе на 5 нивоа мањи при већим нивоима (код прогностичке процене III и IV, као и једном са прогностичком проценом II ради се о преминулим пацијентима), док је при коришћењу симплификоване скале прогностичке процене број болничких дана незнатно нижи при лошијим проценама за плућну емболију.

Табела 22. Број болничких дана у односу на прогностичку процену плућне емболије

ПП (5 нивоа)	Број болничких дана	сП (2 нивоа)	Број болничких дана
I	16,73 ± 7,48 (16,00)	I (0–3) – ниска	15,67 ± 5,81 (16,00)
II	10,20 ± 4,02 (10,00)	II (>3) – висока	16,25 ± 8,37 (15,00)
III	10,00		
IV	3,00		
V	0,00		



Графикон 7. Број болничких дана у односу на прогностичку процену ПЕ (5 нивоа)



Графикон 8. Број болничких дана у односу на прогностичку процену сП (2 нивоа)

У Табели 23 приказана је корелација дихотомних клиничких вероватноћа и прогностичке процене за плућну емболију са присуством осталих фактора ризика и осталих дијагностичких параметара. На основу вредности F_i (Φ) коефицијента за процену повезаности испитиваних квалитативних обележја евидентно је да са највише параметара корелише сПЕСИ, а са најмање *Велс* тестом клиничке вероватноће два нивоа.

Табела 23. Корелације дихотомних клиничких вероватноћа и процене за ПЕ са присуством осталих фактора ризика и осталих дијагностичких параметара – вредности F_i (Φ) коефицијента

	KBW 2 нивоа	KBG 2	сП
Коморбидитети			
Активни малигнитет	0,11	0,38 ***	0,69 ***
Хипертензија	-0,19	0,10	0,26 *
Коронарна болест /срчана инсуфицијенција	0,20	0,08	-0,20
Ранија ПТЕ или ДВТ	0,37 ***	0,37 **	-0,09
Операција или фрактура у претходном месецу	0,12	-0,01	-0,11
Клинички симптоми и знаци			
Клинички знаци за ДВТ	0,37 **	0,31 **	-0,20
Хемоптизије	0,01	-0,12	-0,06
Бол у грудима	-0,10	0,20	-0,07
Отежано дисање (диспнеја)	0,08	0,10	0,25 *
Пулс ≥ 110 (откуцаја/мин)	0,01	0,23 *	0,29 **
Измењен ментални статус	0,00	0,16	0,24 *
Сатурација < 90%	0,06	0,19	0,32 **
Гасне анализе			
Sat O ₂ < 94%	0,07	0,31 *	0,46 **
PaO ₂ < 8 kPa	0,15	0,32 *	0,43 **
PaCO ₂ > 6,6 kPa	0,10	0,26	0,02
Алкалоза - рН > 7,45	0,13	-0,01	0,33 *
Ацидоза - рН < 7,35 (само је један случај)	-0,04	0,12	0,16
Лабораторијски параметри			
Инфламације			
Увећана СЕ	0,09	0,04	-0,14
Увећан ЦРП	-0,13	0,08	0,01

Биохемијски параметри			
Д-димер $\geq 0,5$	0,06	-0,12	-0,03
БНП > 500 pg/ml	0,08	-0,12	0,31
Тропонин $< 0,05$ ng/ml	0,12	-0,24	-0,31
Тропонин $> 0,05$ ng/ml	-0,19	0,09	0,36 *
ЕКГ			
Синус тахикардије	0,34 **	0,33 **	0,27 *
S1Q3T3	0,08	-0,08	-0,07
Блок и хемиблок десне гране	0,03	0,11	0,06
Позитиван ЕКГ	0,30 **	0,24 *	0,18
ЕХО			
ДК > 3 cm	-0,10	0,15	0,24
ТВ $> 2,6$ m/s	0,01	0,20	0,06
МСЦТ			
Сегментне и супсегментне гране	-0,20	-0,12	0,00
Лобарна грана	0,03	0,15	-0,01
Главна грана	0,18	-0,09	-0,14

* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$

Да би био испитан утицај испитиваних параметара на број болничких дана, спроведена је униваријантна линеарна регресиона анализа. Статистички значајни параметри приказани су у Табели 24. На смањење броја болничких дана утичу присуство кардиоваскуларних болести односно хипертензија и измењен ментални статус, а на повећање броја болничких дана утичу клинички знаци за дубоку венску тромбозу, парцијални притисак кисеоника и сатурација кисеоником.

Пораст сатурације кисеоником за јединичну вредност доводи до статистички значајног пораста броја болничких дана за 0,44 (0,03–0,86; $p < 0,05$), пораст парцијалног притиска кисеоника за јединичну вредност повећава број болничких дана за 0,81 (0,06–1,56; $p < 0,05$), док присуство клиничких знакова дубоке венске тромбозе доводи до пораста броја болничких дана за 5,26 (0,66 – 9,85; $p < 0,05$).

Измењени ментални статус смањује број болничких дана за 8,69 (3,41–13,98; $p < 0,01$), приказано у Табели 24.

Табела 24. Варијабле које статистички значајно утичу на број болничких дана – резултати униваријантне линеарне регресионе анализе

	B	95% CI sa B	P
Клинички знаци за ДВТ	5,26	0,66 – 9,85	*
Измењен ментални статус	-8,69	-13,98 – -3,41	**
Сат O ₂	0,44	0,03 – 0,86	*
РаО ₂	0,81	0,06 – 1,56	*

NOTE: CI – confidence interval (интервал поверења)

* – $p < 0.01$; ** – $p < 0,001$

5. ДИСКУСИЈА

Плућна емболија због тромботских окулзија главних или њених грана, иако је честа, [211] остаје тешка за дијагностиковање због неспецифичних знакова, симптома и фактора ризика са којима се повезује [212, 213]. Акутна плућна емболија може да доведе до значајног морбидитета и морталитета [214, 215]. Морталитет код нелечених болесника са плућном емболијом је 20% до 30%. Ако се дијагноза постави на време и спроведе одговарајуће лечење, морталитет је мањи од 10%.

Клиничка форма и ток плућне емболије доста су различити и зависе од локализације и карактера окулзије, степена изражености артеријског спазма, распрострањености тромба, особености артеријског крвотока у датој анатомској области и ефикасности спроведене терапије. Због тога је јасно што се неки случајеви плућне емболије брзо развијају, а други прођу са благим симптомима али су и без симптома (безсимптоматске форме су у око 5,2% случајева) [216]. Значи, од масивности плућне емболије зависи и клиничка слика. Код масивних плућних емболија када је оклудирано преко 50% плућних артерија развија се типична клиничка слика са карактеристичним симптомима: бол у грудима у виду пробадања или опресије, надражајни кашаљ са искашљавањем крви, лупање срца, страх од блиске смрти и карактеристични знаци стања шока (пад крвног притиска, убрзан и једва опипљив пулс уз цијанозу и орошеност знојем). Код немасивних плућних емболија клиничка слика може бити блажа, уз присуство само понеког од набројаних симптома и знакова, а болесници су хемодинамички стабилни.

У испитиваној популацији која је обухватила 78 испитаника просечне старости $56,17 \pm 17,41$, уз медијану, као меру централне тенденције, од 60,50 година, најмлађи испитаник је, имао 20, а најстарији 88 година; од укупног броја испитаника, 30 (38,46%) је било старије од 65, а 4 (5,13%) од 80 година. Нешто је већа заступљеност мушких испитаника којих је било 43 (55,13%).

Као најчешћи симптом, утврђен код 56% испитаника је бол у грудима, статистички је значајно чешћи у односу на све друге клиничке симптоме понаособ, укључујући и први следећи по учесталости – отежано дисање које је евидентирано код 39,74% испитаника. Искашљавање крви било је заступљено код 19,23% испитаника. Од клиничких знакова убрзан пулс преко 110/мин. имало је 8,97 испитаника, систолни притисак мањи од 100 mmHg 1,28% испитаника, унилатерални бол доњих екстремитета

као клинички знак за дубоку венску тромбозу нађен је код 19,23%, а измењен ментални статус имало је 8,97% испитаника.

Грација-Санц (*Garcia-Sanz*) и сарадници су у ретроспективној студији проучавајући симптоме, локацију и прогнозу код 313 пацијента код којих је плућна емболија дијагностикована ЦТ плућном ангиографијом, просечне старости 70 година, закључили да је отежано дисање најчешћи симптом код пацијената са централном плућном емболијом, док је бол у грудима код оних са сегментном и супсегменталном плућном емболијом [217].

Вајај и сарадници током четворогодишњег праћења изучавајући симптоме и знакове закључили су да су отежано дисање, бол у грудима и кашаљ заступљени у 72,38 и 19% пацијената од укупно 334 који су дијагностиковани након урађене мултислајсне ЦТ ангиографије; повећан број респирација, хипоксија, тахикардија као и знаци дубоке венске тромбозе презентовани су код 39, 35, 33 и 29%, а имобилизација и хируршке интервенције код 19 и 15% пацијената [218].

Ји Сју (*Yi Xue*) и сарадници су у свом раду, у коме је укључено 516 пацијената, 246 са масивном и 270 са немасивном плућном емболијом, изучавајући симптоме и клиничке знакове су закључили да је отежано дисање најчешћи симптом који је био заступљен код 88,6% пацијената, бол у грудима укључујући и бол плеуралног карактера код 56,2%, док је искашљавање крви регистровано код 26,0%. Најчешћи знак је био повећан број респирација нађен код 51,7%, потом синкопа и мали крвни притисак (шок) нађени код 22,8% и 21,5% пацијента, цијаноза код 45,9%, а наглашена пулмонална компонента другог срчаног тона код 63% пацијената [219].

У гасним анализама крви, хипоксемија се сматра типичним налазом у акутној плућној емболији, али до 40% пацијената има нормалну артеријску сатурацију кисеоником и 20% нормалан алвеоларно-артеријски градијент кисеоника [64, 65]. У прошлости се сматрало да нормалан алвеоларно-артеријски градијент кисеоника искључује плућну емболију. Међутим бројне студије су показале да овај градијент, као и разне комбинације мерења гасова у артеријској крви су ограничени у искључењу плућне емболије. Нашим испитивањем је потврђено сазнање о ограничениости анализе, осим тога овакви резултати су и због тога што је највећи проценат пацијената био са супсегментним променама код којих су иначе бољи резултати у анализама крви. Наиме код 44 испитаника код којих су урађене гасне анализе у артеријској крви алкалозне

вредности рН изнад 7,45 присутне су код 18 (42,86%) испитаника, а код једног ацидозна. Вредност парцијалног притиска угљен-диоксида (PaCO_2) преко 6,6 kPa била је код 19,0% испитаника, а парцијални притисак кисеоника (PaO_2) мањи од 8 kPa код 14,29%, снижена артеријска сатурација кисеоником нађена је код 38,84% испитаника.

Показатељи инфламације у биохуморалном статусу – седиментација и Ц-реактивни протеин су били повишени у 80,33% односно 73,47%, ретроспективно. Нађено је да је акутна инфекција заједнички окидач за хоспитализације и венски тромбоемболизам [220, 221], постојао је и предлог да повезаност између недавне инфекције и дубоког венског тромбоемболизма може да зависи од претходног ризика (интереакција $P = 0,010$). Било је мало доказа да ризик од дубоке венске тромбозе код респираторних инфекција зависи од старости и пола (интерреакција 0,12 и 0,84, ретроспективно).

Смит (*Smith*) и сарадници су у 2006. години пријавили да је ризик од артеријских или венских догађаја, укључујући и тенденцију тромбозе повећан, мада треба бити опрезан јер узрочност је само једно од могућих објашњења. Забринутост се односи и на дефиницију респираторне инфекције. Сазнања су да је повезаност благих инфекција са венским тромбоемболизмом мања [222]. За студију плућне емболије, од 274 инфекција, 46 је пријављено као упала плућа и 228 као друге инфекције. Упала плућа је била повезана више са плућном емболијом иако је повезаност уочена и са мање озбиљним инфекцијама (прилагођеност, $OR = 2,38$ 95%), интервал поузданости, $(CI) 1,13-4,99$ и $OR = 1,44$, 95%, $CI 1,06-1,97$, ретроспективно).

Клејтон (*Clayton*) и сарадници су у свом раду закључили да постоји јака веза између недавних респираторних инфекција и венског тромбоемболизма, без битнијих разлика између венских и артеријских догађаја, посебно код пацијената са високим ризиком. Повећан ризик од плућне емболије је и три месеца након инфекције (прилагођеност $OR = 2,50$, 95%, интервал поузданости $(CI) 1,33-4,72$) који можда постоји и до годину дана [223].

Д-димер је специфичан деградациони продукт фибрина. Његове повишене вредности су показатељ повећане конверзије фибриногена у фибрин, међутим повећана производња фибрина није специфичан феномен за венски тромбоемболизам. Лажно повишени нивои Д-димера су чешћи код интрахоспиталних пацијената или пацијената у интензивним јединицама у односу на амбулантне, вероватно због коморбидитета и

присутних браунила у венама [226, 227]. Међутим, Д-димер тестирање, као иницијални корак за интрахоспиталне пацијенте са суспектном плућном емболијом, још увек је неопходно. Мерење Д-димера је важан корак у стратегији дијагностике клинички акутне плућне емболије, али његова клиничка корист је ограничена код старијих пацијената [228]. Повишени нивои Д-димера су присутни код готово свих пацијената са плућном емболијом, али су присутни и у многим другим стањима, укључујући поодмакло животно доба, трудноћу, трауму, постоперативни период, упалу и карцином [229].

Ниске вредности Д-димера искључују плућну емболију код 60% болесника испод 40 година старости, али само код 5% болесника старијих од 80 година. Недавно, добу прилагођене граничне вредности Д-димера ($\text{доб} \times 10 \text{ g / L}$, изнад 50 година) биле су повезане са већим бројем пацијената код којих се плућна емболија може искључити од 6,4% (95% интервал поузданости (CI), 4,8–8,5%) на 29,7% (95% (CI), 26,4–33,3%) са ниском вероватноћом накнадног клиничког тромбоемболизма.

Специфичност Д-димера са могућом плућном емболијом са годинама стално опада, скоро 10% код пацијената преко 80 година [228]. Недавни докази указују да је за побољшање учинка тестирања Д-димера код старијих неопходна прилагођеност годинама [229, 230]. У недавној метаанализи, код старијих је прилагођеност вредности (старост $\times 10 \text{ ug/L}$ изнад 50 година) дозвољено повећање специфичности са 34–46%, задржавајући сензитивност изнад 97% [231]. Мултицентричне, проспективне студије оцењују овај учинак прилагођавања годинама у кохорти од 3 346 пацијената. Пацијенти са израчунатим нормалним вредностима Д-димера прилагођеним годинама нису подвргнути компјутеризованој плућној ангиографији, нису били лечени и формално су праћени у периоду од три месеца. Од 766 пацијената, који су имали 75 година или старијих, 673 није имало велику клиничку вероватноћу. На основу Д-димера, користећи учинак прилагођен старости (уместо "стандардног" 500 ng/ml cut-off) повећан је број пацијената код којих плућна емболија може бити искључена од 43 (6,4%; 95%, интервал поузданости (CI) 4,8-8,5%) до 200 (29,7%; 95%, интервал поузданости (CI) 26,4-33,3%), без икаквих додатних лажно негативних налаза [232]. Д-димер је такође чешће повишен код хоспитализованих пацијената са карциномом, [74, 233–235] и током трудноће [236, 237]. Дакле број пацијената код којих Д-димер мора да се мери ради искључења плућне емболије (броја који је потребан за тестирање) варира између 3 у хитној помоћи и ≥ 10 у наведеним специфичним ситуацијама. Негативна предиктивна вредност Д-димер теста остаје висока у овим ситуацијама. Испитанци који су обухваћени овим испитивањем су

имали повишене вредности Д-димера, углавном су старијег животног доба и са коморбидитетима.

Дијагностички алгоритам за бол у грудима често укључује срчане тропонине И и Т, који се ослабођају у случају оштећења срчаног мишића, и обично су део нормалног протокола за бол у грудима и отежано дисање. У метаанализи Бекатини (*Becattini*) и сарадници, закључили су да су конвенционални тропонин И или Т код болесника са акутном плућном емболијом повезани са повећаном смртношћу и неповољним исходом догађаја код свих пацијената, као и подгрупе субмасивне плућне емболије средњег ризика [238]. Друге студије су сличне и удруженост конвенционалних тропонина И или Т, поготово у комбинацији са другим дијагностичким тестовима [239–245] најкориснији су за стратификацију ризика, посебно оних са дисфункцијом десне коморе. Осим тога, Кошар (*Kochhar*) и сарадници [244] у својој студији су мишљења да негативна вредност тропонина И и нормалан ехокардиограм имају најнижи ризик од краткорочне смртности.

Повишена концентрација тропонина у плазми ($> 0,5 \text{ ng/ml}$) на пријему која је пријављена у вези са плућном емболијом била је повезана са лошијом прогнозом. Мета-анализа која обухватила укупно 1 985 пацијената показује повишене концентрације срчаног тропонина И или Т у око 50% болесника са акутном плућном емболијом [246]. Повишен ниво тропонина је повезан са високом стопом смртности, како код неселективних пацијената (однос-квота (ОР) 9,44; 95%, интервал поузданости (СИ) 4,14–21,49) тако и у хемодинамички стабилних болесника (или 5,90; 95% , интервал поузданости (СИ) 2,68–12,95), а резултати су били исти за тропонин И и Т. Међутим, остали извештаји сугеришу ограничене прогностичке вредности повишеног тропонина код нормотензивних пацијената [247].

Приказана смртност условљена почетком болести код позитивне предиктивне вредности повишеног тропонина креће се 12–44%, а негативна предиктивна вредност је висока, без обзира на коришћене тестове и *cut-off* вредности. Недавно развијени тестови високе осетљивости су побољшали прогностичке перформансе овог биомаркера, нарочито у погледу искључења пацијената са супротним краткорочним исходом [248]. На пример, у проспективној мултицентричној кохорти 526 нормотензивна пацијената са акутном плућном емболијом, концентрације тропонина Т $< 14 \text{ pg/ml}$, мерене високоосетљивим тестовима, имале су негативну предиктивну вредност од 98% у односу на компликовани клинички ток, који је сличан оном из сПЕСИ [72, 53].

Код нормотензивних пацијената са плућном емболијом, позитивна предиктивна вредност повишених концентрација БНП или НТ-проБНП за рани морталитет је ниска [249]. У проспективној, мултицентричној кохортној студији која је укључила 688 пацијената, концентрација НТ-проБНП у плазми 600 pg/ml идентификована је као оптимална *cut-off* вредност за идентификацију повећаног ризика [250]. С друге стране, низак ниво БНП или НТ-проБНП могу да идентификују пацијенте са повољним краткорочним клиничким исходом на основу њихове високе негативне предиктивне вредности [251-254]. Хемодинамички стабилни болесници са ниским нивоом НТ-проБНП могу бити кандидати за рано отпуштање и амбулантно лечење [255]. Метаанализа је утврдила да је код 51% од 1132 неизабраних болесника са акутном плућном емболијом повишена концентрација БНП (> 100 pg/ml) или НТ-проБНП (> 600 pg/ml) на пријему. Код ових пацијената је за 10% повећан ризик од ране смрти (95%, интервал поузданости (CI) 8,0–13), а ризик од неповољног клиничког исхода за 23% (95%, интервал поузданости (CI) 20–26) [252]. Како тестирање БНП урађено код 12 пацијената, а повишене вредности су верификоване само код 5 (41,6%), тропонин код 36 са повишеним вредностима код 8, односно 22,22%, њихов значај као индикатора дисфункције десне коморе није разматран као коначан.

ЕКГ знаци код плућне емболије могу да буду: скретање срчане осовине удесно; дубок S зубац у I и aVL-у, узак Q зубац и негативан Т-талас у III одводу, ЕКГ промене чини и Макгин – Вајатов знак (S1Q3T3), знак је акутног десног срца, јавља се код масивне емболије, али је транзиторан. Налази се само код 10–15% случајева свих плућних емболија; новонастали блок десне гране – RBBB, комплетан или инкомплетан, због притиска дилатиране десне коморе на десну грану Хисовог снопа (касна деполаризација дилатиране десне коморе); негативан Т-талас V1–V3 говори о поремећеној реполаризацији десне коморе и њено систолно оптерећење; - инверзија Т-таласа симултано у инфериорним и антеросепталним одводима је веома суспектна на плућну емболију; исто важи за налаз високог R-таласа у V1, при десној девијацији осовине. Р-пулмонале се јавља због дилатације десне преткоморе. Тахикардија се налази код мање од пола пацијената са плућном емболијом. Око 20% има нормалан налаз на ЕКГ-у. Електрокардиографске промене које указују на напор десне коморе, као што су инверзија Т-таласа у одводима V1–V4, QR образац у V1, S1Q3T3 образац, и делимични или потпуни блок десне гране, могу бити од помоћи. Ове електрокардиографске промене се обично налазе у тежим случајевима плућне емболије [256] у блажим случајевима, једина

аномалија може бити синусна тахикардија, присутна код 40% пацијената. Коначно, преткоморске аритмије, најчешће атријална фибрилација, могу бити повезане са акутним плућном емболијом. Студије су показале да је ЕКГ нормалан код 15% до 27% пацијената, или код чак 53% пацијената [257]. Традиционални S1Q3T3, велики S-талас у одводу I, велики R-талас у одводу III, и обрнути T-талас у III одводу, први пут је описао Макгин 1935. године у случајевима плућне емболије са високим степеном окулзије и оптерећењем десне коморе [258]. Међутим, недавна студија Вајај и сарадника показала је да је то ЕКГ образац који се виђа код 6% пацијената са плућном емболијом [259], док се у студији Роџера (*Roger*) и сарадника [260] овај образац неспецифичан и може се видети код пацијената са плућном емболијом или без ње. Ова последња студија је такође показала да су само тахикардија и непотпуни блок десне гране били статистички значајни у дијагностици плућне емболије али су само маргинално чешћи. Као такав, ЕКГ има само ограничен дијагностички значај и треба да се користи у клиничкој презентацији код повећане сумње на плућну емболију. ЕКГ интерпретацијом нормалан синусни ритам је нађен код 53%, синусна тахикардија код 31%, S1Q3T3 код 6%, а атријална фибрилација код 6% пацијената [260].

У нашој студији као најчешћи позитивни налаз је синусна тахикардија утврђена код 16,67% пацијената, потом је блок и хемиблок десне гране код 7,69% пацијената, док је промена која указује на акутно настало плућно срце нађена код 5,13%, а нашим испитивањем су потврђена сазнања да електрокардиографски запис иако се користи у клиничкој презентацији има ограничен значај.

Ехокардиографија има непроцењиву вредност у дијагностиковању многих срчаних и неколико васкуларних поремећаја. Према томе изгледа логичан и прикладан тест код многих пацијената са акутним болом у грудима и/или отежаним дисањем, у коме је плућна емболија један од потенцијалних поремећаја. Иако се код 25% болесника са акутним плућном емболијом могу уочити ехокардиографски показатељи акутног оптерећења притиском десног срца дијагностичка вредност је ограничена директним приказом тромба у главном стаблу и великим гранцима плућне артерије.

Најдиректнији знак плућне емболије има сензитивност 80%, специфичност 97%, и повећана је са дисфункцијом десне коморе [261]. У поређењу са ЦТ налазом, осетљивост би била само незнатно нижа у овој популацији [262].

Рибейро (*Ribeiro*) и сарадници су закључили да дисфункција десне коморе потврђује дијагнозу плућне емболије и да је удружена са морталитетом [263].

Грифони (*Grifoni*) и сарадници су проучавали значај ране дисфункције десне коморе у стратификацији ризика код нормотензивних пацијената са акутном плућном емболијом. У студију је укључено 209 пацијената, 31% нормотензивних пацијената је имало дисфункцију десне коморе, 10% ових пацијената је са латентним хемодинамичким оштећењем и шоком, а 5% пацијената има морталитет због чега су били промптно третирани агресивном терапијом [264].

Досадашње студије су потврдиле хипотезу да је ехокардиографија успешна метода у препознавању дисфункције десне коморе код пацијената са плућном емболијом високог ризика, односно хемодинамички нестабилних, првенствено искључењивањем осталих узорака хемодинамичке нестабилности. Међутим, ехокардиографски преглед се не препоручује као део дијагностике у хемодинамичких стабилних, нормотензивних болесника са мање вероватном плућном емболијом. Ехокардиографијом уз кревет болесника и идентификацијом хемодинамички компромитованих и са знацима оптерећења десне коморе као и дисфункција десне коморе могу скратити дијагностички период. Код таквих пацијента оправдан је хитан реперфузиони третман за плућну емболију [265].

Код 46 пацијената који су били са ниским или интермедијарним ризиком и код којих је учињена ехокардиографија просечна величина десне коморе била је $25,63 \pm 3,06$ уз медијану од 25,00 mm што је у референтним границама, при чему је само код двоје испитаника била већа од 30 mm. Хипокинезија и остали параметри дисфункције десне коморе нису потврђени у групи испитаника те се може рећи да наша истраживања потврђују хипотезу да је ехокардиографија само део дијагностике код болесника који су хемодинамички стабилни, односно који су под ниским или интермедијарним ризиком. За разлику од добре дијагностичке вредности код хемодинамички угрожених болесника, ехокардиографија се не препоручује у дијагностици хемодинамички стабилних болесника са плућном емболијом због мале специфичности.

Компресивна доплер ултрасонографија може бити ограничена на једноставно испитивање четири тачке (препона и поплитеалних јама), у околностима суспектне плућне емболије. Једини валидни дијагностички критеријум за дубоку венску тромбозу је непотпуна компресија на вену, што указује на присуство угрушка, а мерења протока

су непоуздана. Дијагностички допринос компресивне доплер ултрасонографије у суспектној плућној емболији може бити додатно повећан за обављање комплетне ултрасонографије, која укључује дисталне вене. Како плућна емболија најчешће потиче из дубоких вена доњих екстремитета [266], позитивни знаци посматрани за време ултрасонографије код пацијената са суспектном плућном емболијом, олакшавају одлуку о антикоагулантној терапији без даље дијагностичке евалуације. Иако се користи као дијагностички критеријум, компресивна доплер ултрасонографија није *златни стандард* за дијагнозу дубоке венске тромбозе. Праћење одељка илијачних вена и визуелизација илијачних вена и доње шупље вене и евалуација грудног одељка током ЦТ ангиографије плућне артерије, повећава сензитивност обезбеђујући додатне информације у погледу дубоког венског тромбоемболизма. Цецилија (*Cecilia*) и сарадници су у метаанализи која је обухватила 8 859 пацијената закључили да је за пацијенте са дијагностикованом акутном симптоматском плућном емболијом, прогностички значај пратеће дубоке венске тромбозе значајан. Иако је недовољно јасан, удружен је са повећаним ризиком од смрти унутар 30 дана од дијагнозе плућне емболије [267].

Две недавне студије оцењују проценат болесника са суспектном плућном емболијом и позитивним резултатом Д-димера, код којих дубока венска тромбоза може бити детектована комплетном доплер ултрасонографијом [268,269]. Дијагностички допринос био је скоро два пута већи од проксималне доплер ултрасонографије, али висок проценат пацијената (26–36%) са дисталном дубоком венском тромбозом је имао плућну емболију на мултислајсном ЦТ прегледу грудног коша. Осетљивост доплер ултрасонографије за присуство плућне емболије на мултислајсном ЦТ-у је 39% и њена специфичност је 99% [132]. Вероватноћа позитивне проксималне компресивне доплер ултрасонографије у суспектној плућној емболији је виша код пацијената са знацима и симптомима везаних за вене ногу него код пацијената без симптома [270, 271].

Клиничке смернице фокусиране на евалуацији пацијената са суспектном плућном емболијом објављене у професионалним удружењима укључујући *American College of Physicians/American Academy of Family Physicians* [272], *American College of Emergency Physicians* [273], и *European Society Cardiology* [274], заснивају се на употреби претестова вероватноће у комбинацији са анамнестичким подацима, физикалним прегледом, лабораторијским резултатима, за идентификацију пацијената са тако малим ризиком за плућну емболију да је даље тестирање непотребно и може довести до лажно позитивних резултата. Оне подразумевају употребу клиничких модела или одлуку клиничара да

утврди да ли поједини пацијенти захтевају додатно тестирање (мерење Д-димера или спровођење даљег дијагностичког имицинга) на основу стратификације ризика [275]. Иако је одлука лекара варијабилна и вероватно зависи од стручности и познавања патофизиологије и презентације плућне емболије (276, 277), укупна тачност одлуке клиничара слична је оној која је изграђена на моделима одлуке [278].

Већина тих одлука укључује оригинални и поједностављени *Велс* (*Wells*) критеријум [279, 280] као и ревидиран и поједностављен *Женева* скор [281, 282]. Оба скорa су потврђена, али није утврђено да ли су супериорнији у односу на друге, или се разликују у стратификацији ризика помоћу клиничке одлуке [277, 283, 284]. Систем бодовања заједно са неинвазивним методама се користи у процени клиничке вероватноће, а откривају ниску, интермедијарну, и високу вероватноћу плућне емболије. Значајно смањење морталитета може да се постигне раном дијагностиком и започињањем лечења пацијената са високим ризиком без трошења времена на имицинг методе снимања [285, 286]. Верује се да резултате из метода визуализације треба добити пре започињања лечења код пацијената са интермедијарним и ниским ризиком. Ниску категорију вероватноће чини око 10% пацијената, категорију интермедијерне вероватноће око 30% и високу клиничку категорију вероватноће око 65% [287].

Иако је статистички присутна значајна нехомогеност у расподели пацијената по групама у стратификацији три односно два нивоа, највише испитаника је било са интермедијарним нивоом вероватноће. Код стратификације три нивоа по Велсу, категорији високе вероватноће припадало је 2,56%, интермедијарној 32,05% и ниској 65,38%, односно за *Женева* стратификацију имали смо 5,13%, 69,23% и 25,64% пацијената. Код стратификације два нивоа по Велсу 87,18% пацијената чинило је мање вероватну плућну емболију, а вероватну 12,82% пацијената. Код стратификације по *Женева* скору било је 34,62% за мање вероватну и 65,38% за вероватну плућну емболију.

Код пацијената који су имали повишене вредности Д-димера и предиспонирајуће факторе, кардиоваскуларну, малигну болест или трауму, урађена је мултислајна ЦТ плућна ангиографија. Након спроведене дијагностике, 68 пацијената односно 87,18% је имало промене на сегментном или супсегментном нивоу, 28 или 35,90% на лобарном нивоу, а 6 пацијената (7,69%) у главној грани плућне артерије.

Гуо (*Guo*) и сарадници су упоређивали клиничку и дијагностичку вредност *Велс* скорa, ревидираног *Женева* скорa и сваки од њих у комбинацији са коришћењем

мултислајсне ЦТ технике, број дијагностикованих супсегменталних плућних емболија је порастао [288].

Коришћењем мултислајсне ЦТ плућне ангиографије број дијагностикованих супсегменталних плућних емболија је повећан [289]. Клинички значај супсегменталне плућне емболије (присуство плућне емболије на само супсегменталном нивоу) годинама је тема разговора, а дефиницију тек треба стандардизовати. Плућна емболија једног сегмента нема исти значај као вишеструке супсегменталне клиничке емболије [290]. Једна метаанализа која је укључила 2 657 болесника са плућном емболијом показала је да мултислајсна ЦТ плућна ангиографија повећава удео дијагнозе супсегменталне плућне емболије за 9,4%, у односу на 4,7% са једнодетекторском ЦТ плућном ангиографијом, али без смањења ризика од тромесечног венског тромбоемболизма код болесника са нормалним мултислајсном плућном ангиографијом. Аутори су стога мишљења да супсегментална плућна емболија не може бити клинички значајна [289]. Недавна мултицентрична студија од 3 728 болесника са клиничком сумњом на плућну емболију идентификовала је 748 болесника са доказаном плућном емболијом, од којих је 116 имало супсегменталну плућну емболију, а непосредном истрагом праћен је ризик од рекурентног венског тромбоемболизма и морталитета током три месеца. Међу пацијентима са супсегменталном и оних са више проксималном плућном емболијом нису виђене статистичке разлике у преваленцији фактора ризика венског тромбоемболизма, ризик од тромесечног рекурентног венског тромбоемболизма (3,6 у односу на 2,5%), или морталитет (10,7 у односу на 6,5%). Исто тако, у односу на болеснике који нису имали плућну емболију, пацијенти са супсегменталном плућном емболијом имају повећан ризик од венског тромбоемболизма током праћења (однос ризика, ОР 3,8; 95%, интервал поузданости (CI), 13–11,1). Студија показује да је у супротности са заједничким уверењем да супсегментална плућна емболија представља бенигнији подскуп од венског тромбоемболизма, а болесници са симптоматском супсегменталном плућном емболијом имају сличну прогнозу као и пацијенти са сегментном или више проксималном плућном емболијом у краткорочном клиничком току [291]. Стога, супсегментална плућна емболија је важна и треба је пријавити када је присутна. Клинички значај и дугорочне последице супсегменталне плућне емболије могу бити код пацијената са ниском кардиоваскуларном резервом што значи да прогноза више зависи од присуства пратећих поремећаја него због основне болести. Међутим, предиктивна вредност ЦТ налаза је ниска. Смернице Европског удружења кардиолога (ЕСЦ) 2014. указују на то да,

компресивни ултразвучни преглед ногу се може користити за идентификацију дубоке венске тромбозе која може захтевати лечење. У случају изоловане супсегменталне плућне емболије а без дубоке венске тромбозе, одлуку о томе да ли је лечити на индивидуалној основи, узимајући у обзир клиничку вероватноћу и ризик крварења [290]. Клинички значај и дугорочне последице супсегменталне плућне емболије могу бити код пацијената са ниском кардиоваскуларном резервом.

Четири студије достављају доказе у корист компјутеризоване томографије као самосталног дијагностичког теста у искључењу плућне емболије. У проспективној руководећој студији која обухвата 756 пацијената из интензивних јединица са суспектном плућном емболијом, сви пацијенти са високом или интермедијарном клиничком вероватноћом и позитивним ЕЛИСА Д-димер тестом подвргнути су ултрасонографији доњих екстремитета и мултислајсном ЦТ прегледу. Пропорција пацијената код којих је упркос негативном мултислајсном ЦТ налазу, проксимална дубока венска тромбоза је нађена само код 0,9% (95%, интервал поузданости (СИ) 0,3–2,7) [292]. У другим студијама [293], сви пацијенти са вероватном плућном емболијом уважавајући *Велс* правило, или оних са позитивним Д-димер тестом подвргнути су мултислајсној ЦТ плућној ангиографији. Тромесечни тромбоемболијски ризик код пацијената лечених због негативног ЦТ-а био је мали (1,1%; 95%, интервал поузданости (СИ) 0,6–1,9) [293].

Европска студија упоређује две дијагностичке стратегије засноване на Д-димеру и мултислајсној ЦТ плућној ангиографији, са или без венске ултрасонографије доњих екстремитета. У наоружању Д-димер – ЦТ, тромесечни тромбоемболијски ризик је био 0,3% (95%, интервал поузданости (СИ) 0,1–1,2) код 627 лечених пацијената, базиран на негативној Д-димеру и мултислајсном ЦТ налазу [294].

Висока тачност и лака доступност мултислајсног ЦТ-а је повећала број испитаника пет пута у року од шест година, али је резултирала смањеном преваленцијом плућне емболије [295]. У САД-у, постотак позитивних дијагноза плућне емболије смањен је са 15% у 2000. години на око 7%–8% у 2005. години [296]. Клиничка правила која се користе за процену претест вероватноће и присуство плућне емболије су врло ефикасна у одлучивању одабира болесника за мултислајсну ЦТ плућну ангиографију. Доказано је да имплементација клиничког правила одлучивања смањује број потребе за мултислајсним ЦТ-ом за 20%, а повећава број позитивних мултислајсних ЦТ прегледа за 69% [295].

У ПИОПЕД II студији је закључено да је предиктивна вредност ЦТ плућне ангиографије за дијагностиковање плућне емболије висока у случају сагласности са клиничком проценом вероватноће, али су потребна додатна тестирања када је клиничка вероватноћа у супротности са резултатима ЦТ плућна ангиографија, иако се ови резултати углавном примењују за четири-детекторни ЦТ [297]. Унутрашњим споразумом стопа за детекцију супсегменталне емболије са плућном ангиографсијом је у распону од 45% до 66% [298,299], за мултидетекторни ЦТ је у распону 56–85% [300, 301].

Ови подаци сугеришу да је негативан мултислајсни ЦТ адекватан критеријум за искључење плућне емболије код пацијената са ниском клиничком вероватноћом. Да ли и пацијенте са високом клиничком вероватноћом треба испитати мултислајсним ЦТ-ом је контроверзно питање. У сваком случају мултислајсни ЦТ приказује дефекте на сегментном и супсегментном нивоу и испитивање на овом нивоу је битно код пацијената са ниском клиничком вероватноћом, али је позитивна предиктивна вредност нижа. ПИОПЕД II је такође истакао клиничку вероватноћу и предиктивну вредност МСЦТ. Код пацијената са малом или интермедијарном клиничком вероватноћом оцењеним *Велс* правилом, негативан ЦТ имао је високу негативну предиктивну вредност за плућну емболију (96% односно 89%), док је била само 60% код оних са високом претест вероватноћом. Обрнуто, позитивна предиктивна вредност позитивног ЦТ-а била је висока (92–96%) код пацијената са интермедијарном или високом клиничком вероватноћом или веома ниска (58%) код пацијената са ниском претест вероватноћом за плућну емболију. Зато треба бити нарочито опрезан у случајевима неслагања између клиничке слике и резултата мултислајсне ЦТ плућне ангиографије.

Познавање предиспонирајућих фактора за венски тромбоемболизам је важно за одређивање вероватноће плућне емболије, која се повећава са бројем присутних предиспонирајућих фактора; међутим, код чак 30% пацијената са плућном емболијом, непровокативни фактори се могу детектовати. Фактори ризика за развој плућне тромбозе и дубоки венски тромбоемболизам су: трауме, преломи, нарочито великих костију доњих екстремитета, ортопедске операције (нарочито кука и колена), велике абдоминалне, гинеколошке, грудне, операције вена, кардиоваскуларна обољења, абортус, порођај, дуготрајна имобилизација, гојазност, употреба хормонских средстава а код неких и дефицит неког од природних инхибитора коагулације. Код наших испитаника најчешће заступљени предиспонирајући фактори су болести кардиоваскуларног система код 44 (56,41%) пацијента, активни малигнитет је био

заступљен код 21 (26,92%) пацијента, док су операције или фактуре код 14 (17,95%) пацијената.

Нашим испитивањем био је укључен је 21 пацијент са активним малигнитетом, најчешћи активни малигнитет је карцином плућа који је био присутан код 9, односно 11,54% испитаниака. Иначе, укупан ризик од венске тромбоемболије код пацијената оболелих од рака је четири пута већи него у општој популацији. Иако се највећи апсолутни број венских тромбоемболијских епизода јавља код пацијената са карциномом плућа, дебелог црева, простате и рака, релативни ризик за венски тромбоемболизам је највиши код мијелома, рака мозга и панкреаса (46, 20, и 16 пута повећан у односу на здраву популацију, респективно) [302]. У метастатској фази, рак плућа, желуца, бешике, материце, бубрега је такође повезан са већом учесталошћу за венски тромбоемболизам [303].

Пацијенти који примају хемотерапију имају шест пута повећање коригованог односа ризика за венски тромбоемболизам у поређењу са здравом популацијом [304]. Ипак, профилактичка антикоагулантна терапија се не препоручује рутински током амбулантног лечења карцинома хемотерапијом, са изузетком примене талидомида или леналидомида који се користе за лечење мултиплог мијелома [305, 306]. Антикоагулантна средства нису ефикасна у превенцији тромбозе код коришћења сталних централних венских линија код пацијената са карциномом [306].

У првих шест недеља након операције карцинома ризик од венског тромбоемболизма повећан је преко 90 пута у поређењу са здравом популацијом, или сам после операције кука или колена. Наиме, ризик после операције карцинома остаје повишен (до 30 пута) између четвртог и дванаестог постоперативног месеца [307]. Наставак опрезности је зато неопходна, као што се тренутно препоручује профилактичка антикоагулантна терапија само током првих 30 дана после операције рака.

Малигнитет се узима у обзир приликом процене клиничке вероватноће плућне емболије. Негативан Д-димер тест има исту дијагностичку вредност као код пацијената без рака. С друге стране, нивои Д-димера су неспецифично повећани код многих пацијената са карциномом. У једној студији, повећани *cut off* ниво Д-димера до 700 mg/l, односно нивои зависни од година, повећавају проценат оболелих од карцинома код којих се плућна емболија може искључити од 8,4 до 13% и 12% ретроспективно, појава

одговарајуће лажно негативне стопе је прихватљива [308]. Ова стратегија захтева даљу валидацију.

Широка употреба ЦТ скенера омогућила је да се у све већем броју случајно дијагностикује плућна емболија, код асимптоматских пацијената оболелих од рака [309]. Њихов значај је нејасан, посебно ако је ограничен на сегментне или супсегментне артерије. Међутим, с обзиром на висок ризик од неповољног исхода пријављеног у неконтролисаним студијама [310–314], стратегију третмана препоручену за симптоматске плућне емболије треба размотрити за непредвиђене плућне емболије нађене код пацијената са малигнитетом.

Око 10% пацијената са неизазваном плућном емболијом ће развити рак у наредних 5–10 година, код већине случајева који се појављују у првих годину-две након дијагнозе плућне емболије [315]. Недавно, *Соренсен* и сарадници су известили да ће се карцином појавити са сличним високом учесталосту после неизазваног венског тромбоемболизма и након тога изазван операцијом, али чешће него након посттрауматског венског тромбоемболизма [316]. Докази који поткрепљују скрининг за окултни карцином после испровоцираног венског тромбоемболизма је неубедљив. Ди Нисио (*Di Nisio*) и сарадници препоручују, као најефикаснији и најмање штетан приступ за такве пацијенте, стратегију обављања скрининга карлице и абдоминални ЦТ у комбинацији са мамографијом и цитологијом спутума [317]. Међутим, код тако обимне стратегије скрининга у поређењу са основном клиничком проценом, корист је пронађена у погледу 5-годишњег преживљавања [318]. Дакле, потрага за окултним карциномом после епизоде венског тромбоемболизма може се ограничити на пажљивој анамнези, физикалном прегледу, основним лабораторијским тестовима и радиографијом грудног коша [319, 320].

Идиопатска плућна емболија (20%) је понекад удружена са другим кардиоваскуларним догађајима, као што су инфаркт миокарда и мождани удар [321–323]. Рецентне студије, приметиле су да су тромбоемболијски догађаји у порасту код пацијената са атријалном фибрилацијом и после хируршког бајпаса коронарних артерија [324]. За новији антиаритмијски лек дронедазон (SR33589), који се користи за атријалну фибрилацију, примећено је да може смањити тромбоемболијски ризик [325]. У раду је било највише испитаника са кардиоваскуларном болешћу, хипертензија је била заступљена код 56,41% пацијената, срчана инсуфицијенција и коронарна болест код 19,23%, а само срчана инсуфицијенција код 8,97% пацијента.

Прогностичка процена је потребна истовремено са дијагнозом плућне емболије, као и процена ризика ради стратификације болести као и одлуке о лечењу. На основу неколико будућих кохортних студија, најновије Европске смернице предложиле су модел који интегрише клиничке и лабораторијске тестове (ЕСЦ) [326]. Овај прогностички модел категорише пацијенте у складу са проценом раног умирања због плућне емболије. Пацијенте са високим ризиком карактерише клинички значајан шок или хипотензија, ризик од ране смртности већи је од 15%. Пацијенте код којих не постоји висок ризик категорише према ехокардиографском присуству дисфункције десне коморе, вредностима натриуретских пептида или нивоом тропонина у плазми.

Поред тога, резултати већине студија који подржавају коришћење биомаркера и ехокардиографије нису прилагођени онима са оскудним клиничким налазом [327]. У последњих неколико година, други прогностички модели на основу расположивих рутинских клиничких параметара су развијени [328,329]. Посебно они који су интерно и екстерно [330-332] проверени и показују добру прогностичку тачност.

Новији прогностички модел - индекс тежине плућне емболије ПЕСИ (енгл. *PESI - Prognostic Severity Index Embolio Pulmonis*) резултира са различитим прогнозама. ПЕСИ прогностички модел обухвата једанаест клиничких критеријума, а поједностављен модел сПЕСИ (енгл. *sPESI- simple Prognostic Severity Index Embolio Pulmonis*) који обухвата шест клиничких критеријума. Сумирањем бодова пацијенти су класификовани у пет класа: I \leq 65 бодова, II 66-85 бодова, III од 86-106 бодова, IV од 106-125 бодова, и V $>$ 125 бодова. Пацијенти у ризичној класи I и II категоришу се као нискоризични, у класи III и IV као средње ризични и у класи V као високо ризични. У нормотензивних пацијената ПЕСИ модел може бити валидан клинички управитељ добар као и тропонин и ехокардиографско тестирање [333]. *Donze J* и сарадници су проспективно код пацијената у шест одељења интензивне неге закључили да је ПЕСИ индекс валидан и може помоћи лекарима у доношењу одлуке о хоспитализацији [334]. Једна рандомизирана студија искористила је низак ПЕСИ као услов укључивања пацијената са акутном плућном емболијом на кућно лечење.

Рецентне смернице Европског кардиолошког друштва за дијагностику и лечење плућне емболије предложиле су модел стратификације који се темељи на процени клиничке стабилности болесника (хипотензија и шок) и лабораторијског и сликовног доказа дисфункције десног вентрикула. Хемодинамски стабилни болесници без показатеља дисфункције сврстани су у подгрупу болесника са плућном емболијом

ниског ризика и имају процењени ризик компликација везаних за болест мањи од 3%. Због тога се болесници могу лечити на болничким одељењима уз примену антикоагулантне терапије, а укупни им је хоспитални боравак скраћен. Према рецентнијим радовима, део болесника са плућном емболијом ниског ризика може се лечити и код куће.

У истраживању је присутна статистички значајна нехомогеност у расподели пацијената по нивоима, по поделама у обе је било највише пацијената у II нивоу, наше истраживање је још једном потврдило да болесници са плућном емболијом ниског ризика имају најбоље преживљавање обзиром да код ниједног болесника из ове групе није забележен смртни исход. Смртни исходи догодили су се код пацијената који су припадали нивоима са вишом прогностичком проценом тежине плућне емболије. Број болничких дана корелише значајно са тестовима клиничке вероватноће и релативно је константан. Код коришћења симплификоване ПЕСИ скале при лошијим проценама за тежину плућне емболије број болничких дана је нижи због неповољног исхода. На смањење броја болничких дана утичу присуство кардиоваскуларних болести односно хипертензија. Код измењеног менталног статуса број болничких дана пацијената био је мањи због неповољног исхода. На повећање броја болничких дана утицај су имали дубока венска тромбоза и лошија гасна размена, односно постојање респираторне инсуфицијенције. Утицај на лошу прогнозу болести више је имала основна болест него степен плућне емболије, а фактори који су повезани са смртним исходом су због коморбидитета и старосног доба. Хроничне болести могу условити лош исход плућне емболије а разлика може да се односи и на хиперкоагулабилност и промене у васкуларном ендотелу који су последица старења [335].

Соарес (*Soares*) и сарадници су у прогностичкој стратификацији плућне емболије код 126 пацијената код којих је мултислајсном ЦТ плућном ангиографијом доказана плућна емболија изучавали повезаност између имицинга и смртности. Од укупног броја пацијената, шест је умрло (6,3%) током праћења. Удруженост између ПЕСИ и морталитета је ($P < 0,001$). ПЕСИ у класи I-II имао је 100% негативну предиктивну вредност за смртност током 90 дана [336].

Генерално, сПЕСИ је веома поуздан у откривању нормотензивних болесника са акутном плућном емболијом и ниским ризиком од настанка неповољног исхода. Осим тога, оптимална средства за процену односа ризика у корист тромболитичке терапије код нормотензивних пацијената са плућном емболијом заслужује даља истраживања.

6. ЗАКЉУЧЦИ

1. Најчешћи клинички симптом плућне емболије је бол у грудима, а први следећи по учесталости – отежано дисање. Најчешћи клинички знак је унилатерални бол доњих екстремитета који је знак дубоке венске тромбозе.
2. Показатељи инфламације су код већине испитаника са плућном емболијом статистички значајно повишени, док маркери миокардне дисфункције и оштећења нису.
3. Д-димер тестирање као почетни корак за болничке пацијенте са сумњом на плућну емболију је и даље прикладан, јер је још увек јако осетљив за болест.
4. Синусна тахикардија је најчешћи присутни електрокардиографски налаз, док су промене које указују на акутно настало плућно срце, као и блок и хемиблок десне гране присутне у знатно мањем проценту.
5. Мултислајсна ЦТ плућна ангиографија је златни стандард у дијагностици плућне емболије пацијената ниског и интермедијарног ризика, посебно оних са коморбидитетима. С обзиром да је највећи број испитаника имао промене на сегментном и супсегментном нивоу, дефиницију супсегменталне плућне емболије и клинички значај тек треба стандардизовати.
6. На основу остварених поена за клиничку вероватноћу *Велс* и *Женева* (*Wells* и *Geneva*) и поред значајне статистичке нехомогености у расподели пацијената по нивоима, највише пацијената је на нивоу два, односно већина испитаника има средњи ниво вероватноће за плућну емболију.
7. За процену тежине плућне емболије коришћени ПЕСИ (*Pulmonary Embolism Severity Index*) и поједностављени (*Simple Pulmonary Embolism Severity Index* – сПЕСИ) веома су поуздани у процени нормотензивних болесника са акутном плућном емболијом и ниским ризиком од настанка неповољног исхода.
8. Број болничких дана у случају процене ПЕСИ, тј. поделе на пет нивоа, већи је при већим нивоима процене. Коришћењем поједноствљеног сПЕСИ индекса број дана је незнатно нижи при лошијим проценама због неповољног исхода.
9. На смањење броја болничких дана утиче присуство кардиваскуларних коморбидитета и измењен ментални статус, а на повећање присуство дубоке венске тромбозе и респираторне инсуфицијенције.

7. ЛІТЕРАТУРА

1. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(3):370–372.
2. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JJ, Bergqvist D, Brecht JG, Greer IA, Heit JA, Hutchinson JL, Kakkar AK, Mottier D, Oger E, Samama MM, Spannagl M. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007;98(4):756–764.
3. Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP, Heyning FH, Vliegen HW, Kaptein AA, Huisman MV. Quality of life in long-term survivors of acute pulmonary embolism. *Chest* 2010;138(6):1432–1440.
4. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schaifers HJ, Jansa P, Lindner J, Simkova I, Martischnig AM, Dudczak J, Sadushi R, Skoro-Sajer N, Klepetko W, Lang IM. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;33(2):325–331.
5. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, Goldsmith K, Coghlan JG, Pepke-Zaba J. Prognostic and aetiological factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;33(2):332–338.
6. Fanikos J, Piazza G, Zayaruzny M, Goldhaber SZ. Long-term complications of medical patients with hospital-acquired venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2009;102(4):688–693.
7. Horlander Kt, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1978-1998; an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1711
8. Dismuke SE, Wagner EH. Pulmonary embolism as a cause of death. The changing mortality in hospitalized patients. *JAMA* 1986;255: 2039
9. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975; 17: 259
10. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 933
11. Carson J, Keley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992; 326: 1240
12. DONALDSON GA, WILIAMS C; SCANNELL JG, SHAW RS. A reappraisal of the application of the Trendelenburg operation to massive fatal embolism. Report of a successful pulmonary-artery thrombectomy using a cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med* 1963; 268: 171
13. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;108(4):978–981.
14. Heit JA III, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O’Fallon WM, Melton LJ III. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160(6):809–815.
15. Anderson FA Jr., Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 Suppl 1):I9–I16.

16. Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood* 2014;123(12):1794–1801.
17. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation* 2012;125(17):2092–2099.
18. Ku GH, White RH, Chew HK, Harvey DJ, Zhou H, Wun T. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival. *Blood* 2009;113(17):3911–3917.
19. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006;166(4):458–464.
20. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005;293(6):715–722.
21. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 2013;122(10):1712–1723.
22. Gussoni G, Frasson S, La Regina M, Di Micco P, Monreal M. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res* 2013;131(1):24–30.
23. Blanco-Molina A, Rota LL, Di Micco P, Brenner B, Trujillo-Santos J, Ruiz-Gamietea A, Monreal M. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. *Thromb Haemost* 2010;103(2):306–311.
24. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Tirado R, Can˜as I, Riera A, Valde´s M, Monreal M. Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2009;101(3):478–482.
25. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost* 2008;6(4):632–637.
26. Henriksson P, Westerlund E, Walle´n H, Brandt L, Hovatta O, Ekbom A. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. *BMJ* 2013;346:e8632.
27. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, Liu B, Benson VS, Canonico M, Green J, Reeves GK. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost* 2012;10(11):2277–2286.
28. Clayton TC, Gaskin M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of venous Thromboembolism: case-control study through a general practice database. *Int J Epidemiol* 2011;40(3):819–827.
29. Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet* 2006;367(9516):1075–1079.
30. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111(10):4902–4907.

31. Dijk FN, Curtin J, Lord D, Fitzgerald DA. Pulmonary embolism in children. *Paediatr Respir Rev* 2012;13(2):112–122.
32. Piazza G, Goldhaber SZ. Venous thromboembolism and atherothrombosis: an integrated approach. *Circulation* 2010;121(19):2146–2150.
33. Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP, Dethlefsen C, Tjønneland A, Overvad K. Smoking and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *J Thromb Haemost* 2009;7(8):1297–1303.
34. Steffen LM, Cushman M, Peacock JM, Heckbert SR, Jacobs DR Jr., Rosamond WD, Folsom AR. Metabolic syndrome and risk of venous thromboembolism: Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *J Thromb Haemost* 2009;7(5): 746–751.
35. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation* 2008;117(1): 93–102.
36. Montecucco F, Mach F. Should we focus on “venous vulnerability” instead of “plaque vulnerability” in symptomatic atherosclerotic patients? *Thromb Haemost* 2011;106(6):995–996.
37. Piazza G, Goldhaber SZ, Lessard DM, Goldberg RJ, Emery C, Spencer FA. Venous thromboembolism in patients with symptomatic atherosclerosis. *Thromb Haemost* 2011;106(6):1095–1102.
38. Gresele P, Momi S, Migliacci R. Endothelium, venous thromboembolism and ischaemic cardiovascular events. *Thromb Haemost* 2010;103(1):56–61.
39. Fox EA, Kahn SR. The relationship between inflammation and venous thrombosis. A systematic review of clinical studies. *Thromb Haemost* 2005;94(2):362–365.
40. Sørensen HT, Horvath-Puho E, Lash TL, Christiansen CF, Pesavento R, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Heart disease may be a risk factor for pulmonary embolism without peripheral deep venous thrombosis. *Circulation* 2011;124(13):1435–1441.
41. Prandoni P, Pesavento R, Sorensen HT, Gennaro N, Dalla VF, Minotto I, Perina F, Pengo V, Pagnan A. Prevalence of heart diseases in patients with pulmonary embolism with and without peripheral venous thrombosis: findings from a cross-sectional survey. *Eur J Intern Med* 2009;20(5):470–473.
42. Sørensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet* 2007;370(9601):1773–1779.
43. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 1971;28(3):288–294.
44. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res* 2000;48(1):23–33.
45. Delcroix M, Me´lot C, Lejeune P, Leeman M, Naeije R. Effects of vasodilators on gas exchange in acute canine embolic pulmonary hypertension. *Anesthesiology* 1990; 72(1):77–84.
46. Huet Y, Brun-Buisson C, Lemaire F, Teisseire B, Lhoste F, Rapin M. Cardiopulmonary effects of ketanserin infusion in human pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1987;135(1):114–117.
47. Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJ, Marques KM, Marcus JT, Postmus PE,

- Vonk-Noordegraaf A. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291(4):H1731–H1737.
48. Molloy WD, Lee KY, Girling L, Schick U, Prewitt RM. Treatment of shock in a canine model of pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1984;130(5):870–874.
49. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, Boonstra A, Allaart CP, Goette 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(7):750–757.
50. 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(6):473–478.
51. Begieneman MP, van de Goot FR, van der Bilt IA, Vonk Noordegraaf A, Spreeuwenberg MD, Paulus WJ, van Hinsbergh VW, Visser FC, Niessen HW. Pulmonary embolism causes endomyocarditis in the human heart. *Heart* 2008;94(4):450–456.
52. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, Jay RM, Leclerc JR, Geerts WH, Rosenbloom D, Sackett DL, Anderson C, Harrison L. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1986;315(18):1109–1114.
53. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, Pruszczyk P, Konstantinides S. 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(24):2716–2724.
54. Lankeit M, Kempf T, Dellas C, Cuny M, Tapken H, Peter T, Olschewski M, Konstantinides S, Wollert KC. Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(9):1018–1025.
55. Mehta NJ, Jani K, Khan IA. Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2003;145(5): 821–825.
56. Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH. Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulm Circ* 2011; 1(3):365–376.
57. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Bluemel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism [see comments]. *Circulation* 1998;97(19):1946–1951.
58. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, Allesscia G, Pistolesi M. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(3):864–871.
59. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129(12):997–1005.
60. Thames MD, Alpert JS, Dalen JE. Syncope in patients with pulmonary embolism. *JAMA* 1977;238(23):2509–2511.

61. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, Thompson JR, Hiestand B, Briese BA, Pendleton RC, Miller CD, Kline JA. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the RealWorld Registry). *J Am Coll Cardiol* 2011;57(6):700–706.
62. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 1997;112(4):974–979.
63. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 Suppl 1):I4–I8.
64. 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(6):2105–2108.
65. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest* 1996;109(1):78–81.
66. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest* 2000;118(1):33–38.
67. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2005;25(5):843–848.
68. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Büller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007;5(2):296–304
69. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, Biel RK, Bharadia V, Kalra NK. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140(8):589–602.
70. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, Forgie M, Kovacs G, Ward J, Kovacs MJ. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med* 2001;135(2):98–107.
71. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdier AL, Leftheriotis G, Barghouth G, Cornuz J, Hayoz D, Bounameaux H. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004;116(5):291–299
72. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdier AL, Furber A, Revel MP, Howarth N, Davido A, Bounameaux H. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005;352(17):1760–1768.
73. van Belle A, Büller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, Kramer MH, Kruijper MJ, Kwakkel-van Erp JM, Leebeek FW, Nijkeuter M, Prins MH, Sohne M, Tick LW. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm

combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295(2):172–179.

74. Douma RA, Mos IC, Erkens PM, Nizet TA, Durian MF, Hovens MM, van Houten AA, Hofstee HM, Klok FA, ten Cate H, Ullmann EF, Büller HR, Kamphuisen PW, Huisman MV. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2011; 154(11):709–718

75. Geersing GJ, Erkens PM, Lucassen WA, Büller HR, Cate HT, Hoes AW, Moons KG, Prins MH, Oudega R, van Weert HC, Stoffers HE. Safe exclusion of pulmonary embolism using the Wells rule and qualitative D-dimer testing in primary care: prospective cohort study. *BMJ* 2012;345:e6564.

76. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Mechanisms of disease – natriuretic peptides. *New England Journal of Medicine*. 1998; 339: 321-328

77. Henzler T, Roeger S, Meyer M, Schoepf UJ, Nance JW Jr., Hagi D, Kaminski WE, Neumaier M, Schoenberg SO, Fink C. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur Respir J* 2012; 39(4):919–926.

78. Parmacek MS, Solaro RJ. Biology of the troponin complex in cardiac myocytes. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2004; 47: 159-176.

79. Coma-Canella I, Gamallo C, Martinez Onsurbe P, Lopez-Sendon J. Acute right ventricular infarction secondary to massive pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1988; 9(5):534–540.

80. Boscheri A, Wunderlich C, Langer M, Schoen S, Wiedemann B, Stolte D, Elmer G, Barthel P, Strasser RH. Correlation of heart-type fatty acid-binding protein with mortality and echocardiographic data in patients with pulmonary embolism at intermediate risk. *Am Heart J* 2010;160(2):294–300.

81. Puls M, Dellas C, Lankeit M, Olschewski M, Binder L, Geibel A, Reiner C, Schäfer K, Hasenfuss G, Konstantinides S. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2007;28(2):224–

82. Dellas C, Puls M, Lankeit M, Schäfer K, Cuny M, Berner M, Hasenfuss G, Konstantinides S. Elevated heart-type fatty acid-binding protein levels on admission predict an adverse outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(19):2150–2157.

83. Lankeit M, Friesen D, Schäfer K, Hasenfuss G, Konstantinides S, Dellas C. A simple score for rapid risk assessment of non-high-risk pulmonary embolism. *Clin Res Cardiol* 2013;102(1):73–80.

84. Dellas C, Tschep M, Seeber V, Zwiener I, Kuhnert K, Schäfer K, Hasenfuss G, Konstantinides S, Lankeit M. A novel H-FABP assay and a fast prognostic score for risk assessment of normotensive pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014;111(5).

85. Kostrubiec M, Łabyk A, Pedowska-Włoszek J, Pacho S, Wojciechowski A, Jankowski K, Ciurzynski M, Pruszczyk P. Assessment of renal dysfunction improves troponin-based short-term prognosis in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2010;8(4):651–658.

86. Kostrubiec M, Łabyk A, Pedowska-Włoszek J, Dzikowska-Diduch O, Wojciechowski A, Garlin'ska M, Ciurzynski M, Pruszczyk P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin

C and eGFR indicate acute kidney injury and predict prognosis of patients with acute pulmonary embolism. *Heart* 2012;98(16):1221–1228.

87. Becattini C, Lignani A, Masotti L, Forte MB, Agnelli G. D-dimer for risk stratification in patients with acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2012;33(1): 48–57.

88. Lobo JL, Zorrilla V, Aizpuru F, Grau E, Jimenez D, Palareti G, Monreal M. D-dimer levels and 15-day outcome in acute pulmonary embolism. Findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost* 2009;7(11):1795–1801.

89. Aujesky D, Roy PM, Guy M, Cornuz J, Sanchez O, Perrier A. Prognostic value of D-dimer in patients with pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2006;96(4):478–482.

90. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, Delannoy V, Duhamel A, Remy J, Remy-Jardin M. Peripheral pulmonary arteries how far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis? *Radiology* 2001; 219 (3): 629-636.

91. Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. *Radiology* 2003; 227(2):455-460.

92. Remy-Jardin M, Remy J, Wattinne L, Giuard F. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold technique: comparison with pulmonary angiography. *Radiology* 1992;227(2): 381-387.

93. Farrell C, Jones M, Girvin F, Ritchie G, Murchison JT. Unsuspected pulmonary embolism identified using multidetector computed tomography in hospital outpatients. *Clin Radiol* 2010;65(1):1–5.

94. Jia CF, Li YX, Yang ZQ, Zhang ZH, Sun XX, Wang ZQ. Prospective evaluation of unsuspected pulmonary embolism on coronary computed tomographic angiography. *J Comput Assist Tomogr* 2012;36(2):187–190.

95. Palla A, Rossi G, Falaschi F, Marconi L, Pistolesi M, Prandoni P. Is incidentally detected pulmonary embolism in cancer patients less severe? A case-control study. *Cancer Invest* 2012;30(2):131–134.

96. Sahut D'Izarn M, Caumont Prim A, Planquette B, Revel MP, Avillach P, Chatellier G, Sanchez O, Meyer G. Risk factors and clinical outcome of unsuspected pulmonary embolism in cancer patients: a case-control study. *J Thromb Haemost* 2012;10(10): 2032–2038.

97. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e419S–e494S.

98. Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA, Pleasance S, Le Gal G. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost* 2010;8(8):1716–1722.

99. Stein PD, Goodman LR, Hull RD, Dalen JE, Matta F. Diagnosis and management of isolated subsegmental pulmonary embolism: review and assessment of the options. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012;18(1):20–26.

100. Alderson PO. Scintigraphic evaluation of pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med* 1987; 13 Suppl:S6–10.

101. Miller RF, O'Doherty MJ. Pulmonary nuclear medicine. *Eur J Nucl Med* 1992;19(5): 355–368.
102. Roach PJ, Schembri GP, Bailey DL. V/Q scanning using SPECT and SPECT/CT. *J Nucl Med* 2013;54(9):1588–1596.
103. Schembri GP, Miller AE, Smart R. Radiation dosimetry and safety issues in the investigation of pulmonary embolism. *Semin Nucl Med* 2010;40(6):442–454.
104. Reid JH, Coche EE, Inoue T, Kim EE, Dondi M, Watanabe N, Mariani G. 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(3):505–521.
105. van Beek EJ, Reekers JA, Batchelor DA, Brandjes DP, Buller HR. Feasibility, safety and clinical utility of angiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Radiol* 1996;6(4):415–419.
106. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263(20):2753–2759.
107. Diffin DC, Leyendecker JR, Johnson SP, Zucker RJ, Grebe PJ. Effect of anatomic distribution of pulmonary emboli on interobserver agreement in the interpretation of pulmonary angiography. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171(4):1085–1089.
108. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interobserver agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology* 1999;210(3):689–691.
109. Miller GA, Sutton GC, Kerr IH, Gibson RV, Honey M. Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. *Br Heart J* 1971;33(4):616.
110. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA, Vreim CE, Terrin ML, Weg JG. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992;85(2):462–468.
111. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004;110(6):744–749.
112. Engelberger RP, Kucher N. Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism. *Circulation* 2011;124(19):2139–2144.
113. Revel MP, Sanchez O, Couchon S, Planquette B, Hernigou A, Niarra R, Meyer G, Chatellier G. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the 'IRM-EP' study. *J Thromb Haemost* 2012;10(5):743–750.
114. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Jablonski KA, Leeper KV Jr., Naidich DP, Sak DJ, Sostman HD, Tapson VF, Weg JG, Woodard PK. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPEDIII). *Ann Intern Med* 2010;152(7):434–3.
115. Sheehan F, Redington A. The right ventricle: Anatomy, physiology and clinical imaging. *Heart*. 2008;94:1510-1515
116. Giusca S, Jurcut R, Ghingina C, Voigt J-U. The right ventricle: Anatomy, physiology and functional assessment. *Acta Cardiologica*. 2010;65:67-77.

117. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ* 2005;331(7511):259.
118. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, Conti A, Agnelli G, Berni G. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000;101(24):2817–2822.
119. Torbicki A, Kurzyna M, Ciurzynski M, Pruszczyk P, Pacho R, Kuch-Wocial A, Szulc M. Proximal pulmonary emboli modify right ventricular ejection pattern. *Eur Respir J* 1999;13(3):616–621.
120. Bova C, Greco F, Misuraca G, Serafini O, Crocco F, Greco A, Noto A. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 2003;21(3):180–183.
- es for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ* 2005;331(7511):259.
121. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijałkowska A, Kober J, Oniszh K, Kuca P, Tomkowski W, Burakowski J, Wawrzyn'ska L. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2002;90(5):507–511.
122. Casazza F, Bongarzone A, Capozzi A, Agostoni O. Regional right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism and right ventricular infarction. *Eur J Echocardiogr* 2005;6(1):11–14.
123. Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, Kostrubiec M, Ciurzyn'ski M, Kurnicka K, Dzikowska-Diduch O, Palczewski P, Wyzgal A. Prognostic Value of Echocardiography in Normotensive Patients With Acute Pulmonary Embolism. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7(6):553–560.
124. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23(7):685–713.
125. Platz E, Hassanein AH, Shah A, Goldhaber SZ, Solomon SD. Regional right ventricular strain pattern in patients with acute pulmonary embolism. *Echocardiograph* 2012;29(4):464–470.
126. Sugiura E, Dohi K, Onishi K, Takamura T, Tsuji A, Ota S, Yamada N, Nakamura M, Nobori T, Ito M. Reversible right ventricular regional non-uniformity quantified by speckle-tracking strain imaging in patients with acute pulmonary thromboembolism. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22(12):1353–1359.
127. Hsiao SH, Chang SM, Lee CY, Yang SH, Lin SK, Chiou KR. Usefulness of tissue Doppler parameters for identifying pulmonary embolism in patients with signs of pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2006;98(5):685–690.
128. Kucher N, Luder CM, Do'rnho"fer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2003;24(4):366–376.

129. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Dodd PE, Ockelford PA, Coates G, Gill GJ, Turpie AG, Doyle DJ, Bu"ller HR, Raskob GE. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 1983;98(6):891–899.
130. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129(12):1044–1049.
131. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;128(3):243–245.
132. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perrier A, Bounameaux H. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost* 2006;95(6):963–966.
133. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000;83(3):416–420.
134. Anderson DR, Kovacs MJ, Dennie C, Kovacs G, Stiell I, Dreyer J, McCarron B, Pleasance S, Burton E, Cartier Y, Wells PS. Use of spiral computed tomography contrast angiography and ultrasonography to exclude the diagnosis of pulmonary embolism in the emergency department. *J Emerg Med* 2005;29(4):399–404.
135. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, Turpie AG, Bates SM, Lee AY, Crowther MA, Weitz JI, Brill-Edwards P, Wells P, Anderson DR, Kovacs MJ, Linkins LA, Julian JA, Bonilla LR, Gent M. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144(11):812–821.
136. So"hone M, Kamphuisen PW, van Mierlo PJ, Bu"ller HR. Diagnostic strategy using a modified clinical decision rule and D-dimer test to rule out pulmonary embolism in elderly in- and out patients. *Thromb Haemost* 2005;94(1):206–210.
137. Rodger MA, Maser E, Stiell I, Howley HE, Wells PS. The interobserver reliability of pretest probability assessment in patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Res* 2005;116(2):101–107.
138. Runyon MS, Webb WB, Jones AE, Kline JA. Comparison of the unstructured clinician estimate of pretest probability for pulmonary embolism to the Canadian score and the Charlotte rule: a prospective observational study. *Acad Emerg Med* 2005; 12(7):587–593.
139. Wolf SJ, McCubbin TR, Feldhaus KM, Faragher JP, Adcock DM. Prospective validation of Wells Criteria in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 2004;44(5):503–510.
140. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006;144(3):165–171.
141. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, Perrier A, Righini M. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8(5):957–970.

142. Douma RA, Mos IC, Erkens PM, Nizet TA, Durian MF, Hovens MM, van Houten AA, Hofstee HM, Klok FA, ten Cate H, Ullmann EF, Büller HR, Kamphuisen PW, Huisman MV. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2011; 154(11):709–718.
143. Gibson NS, Sohne M, Kruip MJ, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, Wells PS, Büller HR. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008;99(1):229–234.
144. Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G, Huisman MV. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2008;168(19):2131–2136.
145. Douma RA, Gibson NS, Gerdes VE, Büller HR, Wells PS, Perrier A, Le Gal G. Validity and clinical utility of the simplified Wells rule for assessing clinical probability for the exclusion of pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2009;101(1):197–200.
146. Torbicki A, Galie` N, Covezzoli A, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(12):2245–2251.
147. Ferrari E, Benhamou M, Berthier F, Baudouy M. Mobile thrombi of the right heart in pulmonary embolism: delayed disappearance after thrombolytic treatment. *Chest* 2005;127(3):1051–1053.
148. Pierre-Justin G, Pierard LA. Management of mobile right heart thrombi: a prospective series. *Int J Cardiol* 2005;99(3):381–388.
149. Krivec B, Voga G, Zuran I, Skale R, Pareznik R, Podbregar M, Noc M. Diagnosis and treatment of shock due to massive pulmonary embolism: approach with transesophageal echocardiography and intrapulmonary thrombolysis. *Chest* 1997;112(5): 1310–1316.
150. Pruszczyk P, Torbicki A, Pacho R, Chlebus M, Kuch-Wocial A, Pruszyński B, Gurba H. Noninvasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism: transesophageal echocardiography vs. spiral CT. *Chest* 1997;112(3):722–728.
151. Vieillard-Baron A, Qanadli SD, Antakly Y, Fourme T, Loubie`res Y, Jardin F, Dubourg O. Transesophageal echocardiography for the diagnosis of pulmonary embolism with acute cor pulmonale: a comparison with radiological procedures. *Intensive Care Med* 1998;24(5):429–433.
152. Righini M, Aujesky D, Roy PM, Cornuz J, deMoerloose P, Bounameaux H, Perrier A. Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004;164(22): 2483–2487.
153. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Leeper KV Jr., Popovich J Jr., Quinn DA, Sos TA, Sostman HD, Tapson VF, Wakefield TW, Weg JG, Woodard PK. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;354(22):2317–2327.
154. Chan CM, Woods C, Shorr AF. The validation and reproducibility of the pulmonary embolism severity index. *J Thromb Haemost* 2010;8(7):1509–1514.
155. Donze` J, Le Gal G, Fine MJ, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, Cornuz J, Meyer G, Perrier A, Righini M, Aujesky D. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008;100(5):943–948.

156. Vanni S, Nazerian P, Pepe G, Baioni M, Risso M, Grifoni G, Viviani G, Grifoni S. Comparison of two prognostic models for acute pulmonary embolism: clinical vs. Right ventricular dysfunction-guided approach. *J Thromb Haemost* 2011;9(10): 1916–1923.
157. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, Roy PM, Fine MJ. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(8):1041–1046.
158. Jimé'nez D, Aujesky D, Moores L, Go'mez V, Lobo JL, Uresandi F, Otero R, Monreal M, Muriel A, Yusen RD. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010;170(15):1383–1389.
159. Righini M, Roy PM, Meyer G, Verschuren F, Aujesky D, Le Gal G. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2011;9(10):2115–2117.
160. Sam A, Sa'nchez D, Go'mez V, Wagner C, Kopecna D, Zamarro C, Moores L, Aujesky D, Yusen R, Jimé'nez CD. The shock index and the simplified PESI for identification of low-risk patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2011; 37(4):762–766.
161. Lankeit M, Gomez V, Wagner C, Aujesky D, Recio M, Briongos S, Moores LK, Yusen RD, Konstantinides S, Jimenez D. A strategy combining imaging and laboratory biomarkers in comparison with a simplified clinical score for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2012;141(4):916–922.
162. Spirk D, Aujesky D, Husman M, Hayoz D, Baldi T, Frauchiger B, Banyai M, Baumgartner I, Kucher N. Cardiac troponin testing and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index. The Swiss Venous Thromboembolism Registry (SWIVTER). *Thromb Haemost* 2011;106(5):978-984.
163. Mercat A, Diehl JL, Meyer G, Teboul JL, Sors H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med*. 1999;27:540-544
164. Kucher N, Goldhaber SZ. Management of massive pulmonary embolism. *Circulation*. 2005;112:E28-E32.
165. Capellier G, Jacques T, Balvay P, Blasco G, Belle E, Barale F. Inhaled nitric oxide in patients with pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 1997;23(10):1089–1092.
166. Szold O, Khoury W, Biderman P, Klausner JM, Halpern P, Weinbroum AA. Inhaled nitric oxide improves pulmonary functions following massive pulmonary embolism: a report of four patients and review of the literature. *Lung* 2006;184(1):1–5.
167. Kerbaul F, Gariboldi V, Giorgi R, Mekkaoui C, Guieu R, Fesler P, Gouin F, Brimiouille S, Collart F. Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism-induced right ventricular failure. *Crit Care Med* 2007;35(8):1948–1954.
168. Kjaergaard B, Rasmussen BS, de Neergaard S, Rasmussen LH, Kristensen SR. Extracorporeal cardiopulmonary support may be an efficient rescue of patients after massive pulmonary embolism. An experimental porcine study. *Thromb Res* 2012; 129(4):e147–e151.
169. Delnoij TS, Accord RE, Weerwind PW, Donker DW. Atrial trans-septal thrombus in massive pulmonary embolism salvaged by prolonged extracorporeal life support after thromboembolism. A bridge to right-sided cardiovascular adaptation. *Acute Card Care* 2012;14(4):138–140.

170. Leick J, Liebetrau C, Szardien S, Willmer M, Rixe J, Nef H, Rolf A, Hamm C, Mollmann H. Percutaneous circulatory support in a patient with cardiac arrest due to acute pulmonary embolism. *Clin Res Cardiol* 2012;101(12):1017–1020.
171. Taniguchi S, Fukuda W, Fukuda I, Watanabe K, Saito Y, Nakamura M, Sakuma M. Outcome of pulmonary embolectomy for acute pulmonary thromboembolism: analysis of 32 patients from a multicentre registry in Japan. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012;14(1):64–67.
172. Cossette B, Pelletier ME, Carrier N, Turgeon M, Leclair C, Charron P, Echenberg D, Fayad T, Farand P. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative. *Ann Pharmacother* 2010;44(6):994–1002.
- 173 van Dongen CJ, van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins vs. adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD001100.
174. Stein PD, Hull RD, Matta F, Yaekoub AY, Liang J. Incidence of thrombocytopenia in hospitalized patients with venous thromboembolism. *Am J Med* 2009;122(10): 919–930.
175. Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, Fabris F. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood* 2005;106(9):3049–3054.
176. Raschke RA, Gollighare B, Peirce JC. The effectiveness of implementing the weight-based heparin nomogram as a practice guideline. *Arch Intern Med* 1996;156(15): 1645–1649.
177. Middeldorp S. How I treat pregnancy-related venous thromboembolism. *Blood* 2011;118(20):5394–5400.
178. Buñler HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, Prins MH, Raskob G, van den Berg-Segers AE, Cariou R, Leeuwenkamp O, Lensing AW. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003;349(18):1695–1702.
179. Warkentin TE, Maurer BT, Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. *N Engl J Med* 2007;356(25):2653–2655.
180. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl): e24S–e43S.
181. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Rickles FR, Julian JA, Haley S, Kovacs MJ, Gent M. Low-molecular-weight heparin vs. a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349(2):146–153.
182. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, Baigent C, Huber K, Jespersen J, Kristensen SD, Lip GY, Morais J, Rasmussen LH, Siegbahn A, Verheugt FW, Weitz JI. Vitamin K antagonists in heart disease: Current status and perspectives (Section III). Position Paper of the ESC Working Group on Thrombosis - Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost* 2013;110(6):1087–1107.
183. British Thoracic Society. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. Research Committee of the British Thoracic Society. *Lancet* 1992;340(8824):873–876.

184. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361(24):2342–2352.
185. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, Christiansen AV, Friedman J, Le MF, Peter N, Kearon C. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129(7):764–772.
186. Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O, Zonzin P, Zanuttini D, Barbaresi F, Agnelli G. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol* 1992;20(3):520–526.
187. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, Taveira da Silva AM, Come PC, Lee RT, Parker JA. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993;341(8844):507–511.
188. Becattini C, Agnelli G, Salvi A, Grifoni S, Pancaldi LG, Enea I, Balsemin F, Campanini M, Ghirarduzzi A, Casazza F. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010;125(3):e82–e86.
189. Konstantinides S, Tiede N, Geibel A, Olschewski M, Just H, Kasper W. Comparison of alteplase versus heparin for resolution of major pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1998;82(8):966–970.
190. Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit J, Markis J, Sharma GV, Dawley D, Nagel JS, Meyerovitz M, Kim D, Vaughan DE. Randomised controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. *Lancet* 1988;2(8606):293–298.
191. Meneveau N, Schiele F, Vuilleminot A, Valette B, Grollier G, Bernard Y, Bassand JP. Streptokinase vs. alteplase in massive pulmonary embolism. A randomized trial assessing right heart haemodynamics and pulmonary vascular obstruction. *Eur Heart J* 1997;18(7):1141–1148.
192. Meneveau N, Schiele F, Metz D, Valette B, Attali P, Vuilleminot A, Grollier G, Elaerts J, Mossard JM, Viel JF, Bassand JP. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(5):1057–1063.
193. Meyer G, Sors H, Charbonnier B, Kasper W, Bassand JP, Kerr IH, Lesaffre E, Vanhove P, Verstraete M. Effects of intravenous urokinase versus alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism: a European multicenter double-blind trial. *J Am Coll Cardiol* 1992;19(2):239–245.
194. Tebbe U, Graf A, Kamke W, Zahn R, Forycki F, Kratzsch G, Berg G. Hemodynamic effects of double bolus reteplase versus alteplase infusion in massive pulmonary embolism. *Am Heart J* 1999;138(1 Pt 1):39–44.
195. Tebbe U, Bramlage P, Graf A, Lechleitner P, Bode C, Riess FC, Clemens N, Al Rawi Y, Konstantinides S, Goldhaber SZ. Desmoteplase in acute massive pulmonary thromboembolism. *Thromb Haemost* 2009;101(3):557–562.

196. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, Bluhmki E, Bouvaist H, Brenner B, Couturaud F, Dellas C, Empen K, Franca A, Galie` N, Geibel A, Goldhaber SZ, Jimenez D, Kozak M, Kupatt C, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Meneveau N, Pacouret G, Palazzini M, Petris A, Pruszczyk P, Rugolotto M, Salvi A, Schellong S, Sebbane M, Sobkowicz B, Stefanovic BS, Thiele H, Torbicki A, Verschuren F, Konstantinides SV. Fibrinolysis for patient with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370(15): 1402–1411.
197. Kline JA, Nordenholz KE, Courtney DM, Kabrhel C, Jones AE, Rondina MT, Diercks DB, Klingler JR, Hernandez J. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at three months (TOPCOAT): Multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Thromb Haemost* 2014.
198. Meneveau N, Se´ronde MF, Blonde MC, Legalery P, Didier-Petit K, Briand F, Caulfield F, Schiele F, Bernard Y, Bassand JP. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006;129(4):1043–1050.
199. 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(2):184–188.
200. Chartier L, Be´ra J, Delomez M, Asseman P, Beregi JP, Bauchart JJ, Warembourg H, The´ry C. Free-floating thrombi in the right heart: diagnosis, management, and prognostic indexes in 38 consecutive patients. *Circulation* 1999;99(21):2779–2783.
201. Kinney EL, Wright RJ. Efficacy of treatment of patients with echocardiographically detected right-sided heart thrombi: a meta-analysis. *Am Heart J* 1989;118(3): 569–573.
202. Myers PO, Bounameaux H, Panos A, Lerch R, Kalangos A. Impending paradoxical embolism: systematic review of prognostic factors and treatment. *Chest* 2010; 137(1):164–170.
203. Mathew TC, Ramsaran EK, Aragam JR. Impending paradoxical embolism in acute pulmonary embolism: diagnosis by transesophageal echocardiography and treatment by emergent surgery. *Am Heart J* 1995;129(4):826–827.
204. Aymard T, Kadner A, Widmer A, Basciani R, Tevaearai H, Weber A, Schmidli J, Carrel T. Massive pulmonary embolism: surgical embolectomy versus thrombolytic therapy: should surgical indications be revisited? *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43(1): 90–94.
205. Takahashi H, Okada K, Matsumori M, Kano H, Kitagawa A, Okita Y. Aggressive surgical treatment of acute pulmonary embolism with circulatory collapse. *Ann Thorac Surg* 2012;94(3):785–791.
206. Greelish JP, Leacche M, Solenkova NS, Ahmad RM, Byrne JG. Improved midterm outcomes for type A (central) pulmonary emboli treated surgically. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142(6):1423–1429.
207. Vohra HA, Whistance RN, Mattam K, Kaarne M, Haw MP, Barlow CW, Tsang GM, Livesey SA, Ohri SK. Early and late clinical outcomes of pulmonary embolectomy for acute massive pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg* 2010;90(6):1747–1752.
208. Stein PD, Matta F, Keyes DC, Willyerd GL. Impact of vena cava filters on in-hospital case fatality rate from pulmonary embolism. *Am J Med* 2012;125(5):478–484.
209. Muriel A, Jimenez D, Aujesky D, Bertolotti L, Decousus H, Laporte S, Mismetti P, Munˆoz FJ, Yusen R, Monreal M; RIETE Investigators. Survival effects of inferior vena cava

- filter in patients with acute symptomatic venous thromboembolism and a significant bleeding risk. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(16):1675–1683.
210. Pacouret G, Alison D, Pottier JM, Bertrand P, Charbonnier B. Free-floating thrombus and embolic risk in patients with angiographically confirmed proximal deep venous thrombosis. A prospective study. *Arch Intern Med* 1997;157(3):305–308
211. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O’Fallon WM, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med*. 1998;158:585-93. [PMID: 9521222]
212. Moser KM, Fedullo PF, Litlejohn JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA*. 1994;271:223-5. [PMID: 8277550]
213. Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM, Reitsma JB, Moons KG, Buijler H, et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2011;155:448-60. [PMID: 21969343] doi:10.7326/0003-4819-155-7-201110040-00007
214. Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979–1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med*. 2003;163:1711-7. [PMID: 12885687]
215. Fanikos J, Rao A, Seger AC, Carter D, Piazza G, Goldhaber SZ. Hospital costs of acute pulmonary embolism. *Am J Med*. 2013;126: 127-32. [PMID: 23331440] doi:10.1016/j.amjmed.2012.07.025
216. Malinovski, N.N. i Kozlov V.A: Antikoagulantna i trombolitička terapija u hirurgiji „Medicina“ Moskva 17, 1976.
217. Garzia-Sanz M.T, Pena-Alvarez C., Lopez Landerio P., bermo-Dominguez A., Fonturbel T., Gonzalez-Barcala F.J., Symtopms, location and prognosis of pulmonary embolism: *Rev Port. Pneumol* 2014;
218. Bajaj N, Bozarth AL, Guillot J, Kojokittah J, Appalaneni SR, Cestero C, Amankona RK, Pippim JA., Clinical features in patients with pulmonary embolism at a community hospital: analysis of 4 years of data. *Thromb Thrombolysis* 2014 Apr; 37(3):287
219. Zi Xue Za Zhi., The clinical features of 516 patients with acute pulmonary thromboembolism. Article in Chinese 2006 Aug 22; 86(31):2161-5.
220. Rosengren A, Freden M, Hansson PO, Wilhelmsen L, Wedel H, Eriksson H. Psychosocial factors and venous thromboembolism: a long-term follow-up study of Swedish men. *J Thromb Haemost*. 2008;6:558–64. [PubMed]
221. Sorensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet*.2007;370:1773–79.
222. Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet*. 2006;367:1075–79. [PubMed]
223. Clayton et al: Recent respiratory infection and risk of venous thromboembolism case control study, through a general practice database. *Int. J Epidemiol*. 2011; Jun; 40(3):819-827
224. Schrecengost JE, LeGallo RD, Boyd JC, Moons SL, Rose CE, Jr, et al. Comparasion of diagnostic accuracies in outpatients and hospitalized patients of D-dimer testiing for the evaluation of suspected pulmonary embolism. *Clin Chem*. 2003;49:1483-90. [PMID:12928229] *J Med*. 2003

225. Brotman DJ, Segal JB, Jani JT, Petty BG, Kickler TS. Limitations of D-dimer testing in unselected inpatients with suspected venous thromboembolism. *Am. J Med.* 2003;114:276-82. [PMID:12681454]
226. Hendrikson JM, Greensing GJ, Lucassen WA, Erkens PM, Stoffers HE, van weert HC, Buller HR, Hoes Aw, Moons KG. Diagnostic prediction models for suspected pulmonary embolism; systematic review and independent external validation in primary care. *BMJ*, 2015 Sep 8; 351:h4438.
227. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2002; 162:747-756. [CrossRef]
228. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med* 2000;109(5):357–361.
229. Douma RA, Le GG, Sohne M, Righini M, Kamphuisen PW, Perrier A, Kruip MJ, Bounameaux H, Buller HR, Roy PM. Potential of an age adjusted D-dimer cut off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ* 2010;340:c1475.
230. Penalzoa A, Roy PM, Kline J, Verschuren F, Le Gal G, Quentin-Georget S, Delvau N, Thys F. Performance of age-adjusted D-dimer cut-off to rule out pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2012; 10(7):1291-1296.
231. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, Zuithoff NP, Janssen KJ, Douma RA, van Delden JJ, Moons KG, Reitsma JB. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f2492.
232. Righini M, Van Es J, den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuyssen A, Rutschmann OT, Sanchez O, Jaffrelot M, Trinh-Duc A, Le Gall C, Moustafa F, Principe A, van Houten AA, Ten Wolde M, Douma RA, Hazelaar G, Erkens PM, van Kralingen KW, Grootenboers MJ, Durian MF, Cheung YW, Meyer G, Bounameaux H, Huisman MV, Kamphuisen PW, Le Gal G. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA* 2014; 311(11):1117–11...12423
233. Di Nisio M, Sohne M, Kamphuisen PW, Buller HR. D-Dimer test in cancer patients with suspected acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2005;3(6): 1239–1242.
234. Righini M, Le Gal G, De Lucia S, Roy PM, Meyer G, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2006;95(4):715–719.
235. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, de MP, Slosman DO, Didier D, Junod A. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur Respir J* 1999;13(6):1365–1370.
236. Chabloz P, Reber G, Boehlen F, Hohlfeld P, de Moerloose P. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol* 2001;115(1):150–152.
237. Francalanci I, Comeglio P, Liotta AA, Cellai AP, Fedi S, Parretti E, Mello G, Prisco D, Abbate R. D-dimer concentrations during normal pregnancy, as measured by ELISA. *Thromb Res* 1995;78(5):399–405.
238. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation.* 2007;116(4):427–433.

239. Scridon T, Scridon C, Skali H, Alvarez A, Goldhaber SZ, Solomon SD. Prognostic significance of troponin elevation and right ventricular enlargement in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 2005;96(2):303–305.
240. Giannitsis E, Müller-Bardorff M, Kurowski V, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation.* 2000;102(2):211–217.
241. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2002;106(10):1263–1268.
242. Spirk D, Aujesky D, Husmann M, et al. Cardiac troponin testing and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index. The SWISS Venous Thromboembolism Registry (SWIVTER). *Thromb Haemost.* 2011;106(5):978–984.
243. Mehta NJ, Jani K, Khan IA. Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolism. *Am Heart J.* 2003;145(5):821–825.
244. Kucher N, Wallmann D, Carone A, Windecker S, Meier B, Hess OM. Incremental prognostic value of troponin I and echocardiography in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2003;24(18):1651–1656.
245. Binder L, Piske B, Olschewski M, et al. N terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2005;112(11): 1573-1579.
246. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007;116(4):427–433.
247. Jimenez D, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, Monreal M, Martí D, Zamora J, Muriel A, Aujesky D, Yusen RD. Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and metaanalysis. *Chest* 2009; 136(4):974–982.
248. Lankeit M, Friesen D, Aschoff J, Dellas C, Hasenfuss G, Katus H, Konstantinides S, Giannitsis E. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2010;31(15):1836–1844.
266. Kucher N, Luder CM, Dörner T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Novel management strategy 369.. 350. Raja AS, Ip IK, Prevedello LM, et al. Effect of computerized clinical decision support on the use and yield of CT pulmonary angiography in the emergency department. *Radiology* 2012; 262:468–474. [CrossRef]
249. Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;108(18):2191–2194.
250. Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, Dellas C, Kuhnert K, Hasenfuss G, Pruszczyk P, Konstantinides S. Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2014;43(6):1669–1677.
251. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(4):425–430.
252. 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(2):R103.

253. Vuilleumier N, Le Gal G, Verschuren F, Perrier A, Bounameaux H, Turck N, Sanchez JC, Mensi N, Perneger T, Hochstrasser D, Righini M. Cardiac biomarkers for risk stratification in non-massive pulmonary embolism: a multicenter prospective study. *J Thromb Haemost* 2009;7(3):391–398.
254. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, Pachon R, Szulc M, Kaczynska A, Styczynski G, Kuch-Wocial A, Abramczyk P, Bartoszewicz Z, Berent H, Kuczynska K. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2005;26(20):2166–2172.
255. Agterof MJ, Schutgens RE, Snijder RJ, Epping G, Peltenburg HG, Posthuma EF, Hardeman JA, van der Griend R, Koster T, Prins MH, Biesma DH. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. *J Thromb Haemost* 2010;8(6):1235–1241.
256. Chartier L, Bera J, Delomez M, et al. Free-floating thrombi in the right heart: diagnosis, management, and prognostic indexes in 38 consecutive patients. *Circulation*. 1999;99(21):2779–2783.
257. Panos RJ, Barish RA, Whye DW Jr, Groleau G. The electrocardiographic manifestations of pulmonary embolism. *J Emerg Med*. 1988;6(4):301–307.
258. McGinn S, White PD. Acute cor pulmonale resulting from pulmonary embolism. *Am J Med*. 1959;26(1):1–10.
259. Bajaj N, Bozarth AL, Guillot J, et al. Clinical features in patients with pulmonary embolism at a community hospital: analysis of 4 years of data. *J Thromb Thrombolysis*. 2014;37(3):287–292.
260. Rodger M, Makropoulos D, Turek M, et al. Diagnostic value of the electrocardiogram in suspected pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2000;86(7):807–809.
261. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35:3033–3069. [CrossRef]
262. Raja AS, Ip IK, Prevedello LM, et al. Effect of computerized clinical decision support on the use and yield of CT pulmonary angiography in the emergency department. *Radiology* 2012; 262:468–474. [CrossRef]
263. Ribeiro A. The role of Echocardiography Doppler in Pulmonary Embolism. *Echocardiography*. 1998 Nov;15(8 Pt 1):769–778.
264. Grifoni A. Role of echocardiography in acute pulmonary embolism. *J Cardiovascul. Ultrasound* 2008; 16(1):9–16
265. Kucher N, Luder CM, Dörner T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2003;24(4):366–376.
266. Emadi A, Streiff M. Diagnosis and management of venous thromboembolism: an update a decade into the new millennium. *Arch Iran Med*. 2011; 14:341–51 [PubMed]
267. Cecilia Becattini; Alexander T. Cohen; Giancarlo Agnelli; Luke Howard ; Borja Costojan, Javier Trujillo-Santos; M Risk stratification of patients with acute symptomatic pulmonary embolism based on presence or absence of lower extremity DVT: Systematic review and meta-Analysis, *Chest* 149 [192–200], Jan 2016,
268. Elias A, Colombier D, Victor G, Elias M, Arnaud C, Juchet H, Ducasse JL, Dodier A, Colin C, Rousseau H, Nguyen F, Joffre F. Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2004;91(1):187–195.

269. Righini M, Le GG, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, Kossovsky M, Bressollette L, Meyer G, Perrier A, Bounameaux H. Complete venous ultrasound in outpatients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2009;7(3):406-412.
270. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129(12):1044–1049.
271. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;128(3):243–245.
272. Segal JB, Eng J, Tamariz Lj, Bass EB. Review of the evidence on diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Fam Med*.2007; 5:63-73
273. Fesmire FM, Brown MD, Espinosa JA, Shih RD, Silvers SM, Wolf SJ, et al, American College of Emergency Physicians. Critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med*. 2011; 57:628-652.
274. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie` N, et al; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology(ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35:3033-69, 3069a-3069k. [PMID: 25173341] doi:10.1093/eurheartj/ehu2832.
275. Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM, Reitsma JB, Moons KG, Buijler H, et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2011;155:448-60.
276. Rodger MA, Maser E, Stiell I, Howley HE, Wells PS. The interobserver reliability of pretest probability assessment in patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2005;116:101-7. [PMID: 15907523]
277. Kabrhel C, Camargo CA Jr, Goldhaber SZ. Clinical gestalt and the diagnosis of pulmonary embolism: does experience matter? *Chest*. 2005;127:1627-30. [PMID: 15888838]
278. Kline JA, Stubblefield WB. Clinician gestalt estimate of pretest probability for acute coronary syndrome and pulmonary embolism in patients with chest pain and dyspnea. *Ann Emerg Med*. 2014;63: 275-80. [PMID: 24070658] doi:10.1016/j.annemergmed.2013.08.02
279. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost*. 2000;83:416-20. [PMID: 10744147]
280. Gibson NS, Sohne M, Kruip MJ, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, et al; Christopher study investigators. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2008;99:229-34. [PMID: 18217159] doi:10.1160/TH07-05-0321
281. Kline JA. ACP Journal Club. Simplification of the revised Geneva score did not decrease accuracy for diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 2009;150:JC3-15. [PMID: 19306497] doi:10.7326/0003-4819-150-6-200903170-02015
282. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern*

- Med. 2006; 144:165-71. [PMID: 16461960] doi:10.7326/0003-4819-144-3-200602070-0000360.
283. Chunilal SD, Eikelboom JW, Attia J, Miniati M, Panju AA, Simel DL, et al. Does this patient have pulmonary embolism? *JAMA*. 2003; 290:2849-58. [PMID: 14657070]
284. Douma RA, Mos IC, Erkens PM, Nizet TA, Durian MF, Hovens MM, et al; Prometheus Study Group. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2011;154:709-18. [PMID: 21646554] doi:10.7326/0003-4819-154-11-201106070-00002.
285. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, Turpie AG, Bates SM, Lee AY. Et al, Canadian Pulmonary Embolism Diagnosis Study (CANPEDS) Group. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006; 144:812-21.
286. Kline JA, Hog MM, Coutney DM, Miller CD, Jones AE, Smithline HA. D-dimer threshold increase with pretest probability unlikely for pulmonary embolism to decrease unnecessary computerized tomographic pulmonary angiography. *J. Thromb Haemost*. 2012; 10:572-81.
287. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bouameaux H, Perrier A, Righini M. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta analysis. *J ThrombHaemost* 2010;8(5):957-970.
288. Guo DJ, Zhao YD, Huang XH, Hu JM, GU L. Values of the Wells and revised Geneva scores combined with D-dimer in diagnosing elderly pulmonary embolism patients. *Chin Med J (engl)*, 2015 Apr 20; 128(8):1052-7.
289. Carrier M, Righini M, Wells PS, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost* 2010; 8:1716–1722. [CrossRef]
290. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35:3033–3069. [CrossRef]
291. den Exter PL, van Es J, Klok FA, et al. Risk profile and clinical outcome of symptomatic subsegmental acute pulmonary embolism. *Blood* 2013; 122:1144–1149. [CrossRef]
292. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdier AL, Furber A, Revel MP, Howarth N, Davido A, Bounameaux H. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005;352(17):1760–1768.
293. van Belle A, Buller HR, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, Kramer MH, Kruij MJ, Kwaakkel-van Erp JM, Leebeek FW, Nijkeuter M, Prins MH, Sohne M, Tick LW. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295(2):172-179.
294. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, Rutschmann O, Nonent M, Cornuz J, Thys F, LeManach CP, Revel MP, Poletti PA, Meyer G, Mottier D, Perneger T, Bounameaux H, Perrier A. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2008. 371(9621):1343-1352.
295. Raja AS, Ip IK, Prevedello LM, et al. Effect of computerized clinical decision support on the use and yield of CT pulmonary angiography in the emergency department. *Radiology* 2012; 262:468–474. [CrossRef]265...

296. Weir ID, Drescher F, Cousin D, et al. Trends in use and yield of chest computed tomography with angiography for diagnosis of pulmonary embolism in a Connecticut hospital emergency department. *Conn Med* 2010;74:5–9.
297. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006; 354:2317–2327. [CrossRef]
298. Diffin DC, Leyendecker JR, Johnson SP, Zucker RJ, Grebe PJ. Effect of anatomic distribution of pulmonary emboli on interobserver agreement in the interpretation of pulmonary angiography. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171:1085–1089. [CrossRef]
299. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology* 1999; 210:689–691. [CrossRef]
300. Brunot S, Corneloup O, Latrabe V, Montaudon M, Laurent F. reproducibility of multidetector spiral computed tomography in detection of sub-segmental acute pulmonary embolism. *Eur Radiol* 2005; 15:2057-2063.[Cross Ref]
301. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, et al. Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis? *Radiology* 2001; 219:629–636. [CrossRef]
302. Cronin-Fenton DP, Sondergaard F, Pedersen LA, Fryzek JP, Celin K, Acquavella J, Baron JA, Sorensen HT. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997-2006. *Br J Cancer* 2010;103(7)947-953.
303. Chew HK, Wun T, Harvey DJ, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancer. *Arch Intern Med* 2006;166(4):458-464.
304. Heit JA III, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Falon WM, Melton Lj III. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160(6):809-815.
305. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, Zamagni E, Romano A, Patriarca F, Rossi D, Gentilini F, Crippa C, Galli M, Nozoli C, Ria R, Montefusco V, Baldini L, Elice F, Callea V, Pulini S, Carella AM, Zambello R, Benevola G, Magaroto V, Tacchetti P, Pescosta N, Cellini C, Polloni C, Evangelista A, Caravita T, Morabito F, Offidani M, Tasi P, Boccadoro M. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol* 2011;29(8)986-993.
306. Akl EA, Vasireddi SR, Gunucula S, Yosucio VE, Barba M, Sperati F, Cook D, Schunemann H. Anticoagulation for patients with cancer and central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(4):CD006468.
307. Sweetland S, Green J, Liu B, Berrington de Gonzales A, Canonico M, Reeves G, Beral V. Duration and magnitude of the postoperative risk of venous thromboembolism in middle aged women: prospective cohort study. *BMJ* 2009;339:b4583.
308. Douma RA, van Sluis GL, Kamphuisen PW, Sohne M, Leebeek FW, Bossuyt PM, Buller HR. Clinical decision rule and D-dimer have lower clinical utility to exclude pulmonary embolism in cancer patients. Explanations and potential ameliorations. *Thromb Haemost* 2010;104(4):831–836.

309. Dentali F, Ageno W, Becattini C, Galli L, Gianni M, Riva N, Imberti D, Squizzato A, Venco A, Agnelli G. Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb Res* 2010;125(6):518–522.
310. Engelke C, Manstein P, Rummeny EJ, Marten K. Suspected and incidental pulmonary embolism on multidetector-row CT: analysis of technical and morphological factors influencing the diagnosis in a cross-sectional cancer centre patient cohort. *Clin Radiol* 2006;61(1):71–80.
311. Paddon AJ. Incidental pulmonary embolism detected by routine CT in patients with cancer. *Cancer Imaging* 2005;5(1):25–26.
312. den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM, Huisman MV. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. *J Clin Oncol* 2011;29(17):2405–2409.
313. Abdel-Razeq HN, Mansour AH, Ismael YM. Incidental pulmonary embolism in cancer patients: clinical characteristics and outcome: a comprehensive cancer center experience. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:153–158.
314. Sun JM, Kim TS, Lee J, Park YH, Ahn JS, Kim H, Kwon OJ, Lee KS, Park K, Ahn MJ. Unsuspected pulmonary emboli in lung cancer patients: the impact on survival and the significance of anticoagulation therapy. *Lung Cancer* 2010;69(3):330–336.
315. Trujillo-Santos J, Prandoni P, Rivron-Guillot K, Roma'n P, Sa'nchez R, Tiberio G, Monreal M. Clinical outcome in patients with venous thromboembolism and hidden cancer: findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost* 2008;6(2): 251–255.
316. Sørensen HT, Svaerke C, Farkas DK, Christiansen CF, Pedersen L, Lash TL, Prandoni P, Baron JA. Superficial and deep venous thrombosis, pulmonary embolism and subsequent risk of cancer. *Eur J Cancer* 2012;48(4):586–593.
317. Di Nisio M, Otten HM, Piccioli A, Lensing AW, Prandoni P, Büller HR, Prins MH. Decision analysis for cancer screening in idiopathic venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2005;3(11):2391–2396.
318. van Doormaal FF, Terpstra W, Van Der Griend R, Prins MH, Nijziel MR, Van De Ree MA, Büller HR, Dutilh JC, ten Cate-Hoek A, Van Den Heiligenberg SM, Van Der Meer J, Otten JM. Is extensive screening for cancer in idiopathic venous thromboembolism warranted? *J Thromb Haemost* 2011;9(1):79–84.
319. Farge D, Deboureau P, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, Brilhante D, Falanga A, Gerotzafias GT, Haim N, Kakkar AK, Khorana AA, Lecumberri R, Mandala M, Marty M, Monreal M, Mousa SA, Noble S, Pabinger I, Prandoni P, Prins MH, Qari MH, Streiff MB, Syrigos K, Bounameaux H, Büller HR. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013;11(1): 56–70.
320. Mandala M, Falanga A, Rola F, ESMO Guidelines Working group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients ESMO Clinical Practice Guide Guidelines. *Ann Oncol* 2011;22 Suppl 6:vi85–vi92.
302. Chew HK, Wun T, Harvey DJ, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancer. *Arch Intern Med* 2006;166(4):458–464.
321. Becattini C, Agnelli G, Prandoni P. A Prospective study on cardiovascular events after acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2005; 26:77–83.[PubMed]

322. Sorensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, Baron Ja, Prandoni P. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20 –year cohort study. *Lancet*. 2007; 370:1773-9.[PubMed]
323. Banach M, Kourliouros A, Reinhart KM, et al. Postoperative atrial fibrillation- what do we really know? *Curr Vasc Pharmacol*. 2010; 8:553-72.[PubMed]
324. Mariscalco G, Klersy C, Zanobini M, et al. Atrial Fibrillation after isolated coronary surgery affects late survival. *Circulation*. 2008; 118:1612-8 [PubMed]
325. Kozłowski D, Budrejko S, Lip GY, et al. Droneradone: an overview. *Ann Med*. 2012; 44:60-72 [PubMed]
326. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Igalie N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady AJ, Ferreira D, Janssens U, Klepetko W, Mayer E, Remy-Jardian N, Bassand JP, ESC Commitet for Practic guidelines (CPG). Guidelines of the diagnosis and menagement of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J* 2008; 29: 2276-2281
327. Scanchel O, Trinquart L, Colombet I, Durieux P, Huisman MU, Chatellier E, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction on patient with haemodinamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J* 2008; 29: 1569-1572
328. Wicki J, Perrier A, Perneger TV, Bounameaux H, Jound AF. Predicting adverse out come in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost* 2000; 84: 548-552
329. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Duple TE, Perrica A, Cornul J, Roy PM, NEMJ. Derivation and validation of prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir. Crit care med* 2005; 172: 1041-1046
330. Aujesky D, Roy PM, Le Manach CP, Verschuren F, Meyer G, Obrosky D, Stone RA, Cornuz J, Fine MJ. Validation of a model to predict adverse outcomes in patiens with pulmonary embolism *Eur. Heart J* 2006; 27: 476-481
331. Aujesky D, Perrier A, Roy PM, Stone RA, Cornuz J, Meyer G, Obrosky DS, Fine MJ. Validation of a clinical prognostic model to identify low risk patients with pulmonary embolism *J Intern Med* 2007; 261: 597-604.
332. Jimenez D, Yusen RD, Otero RD, Otero R, Uresandi F, Mauffal D, Lasernz E, Conget F, Oribe M, Cabezudo MA, Diaz G: Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial out patient therapy *chest* 2007; 132: 24-30.
333. Vanni S, et al. Comparison of two prognostic models for acute pulmonary embolism; clinical vs. Right ventricular dysfunction-guided approach. *J Thromb Haemost* 2011; Oct,9(10): 1916.1923
334. Donze J, et al. Prospective validation of the pulmonary Embolism severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008 Nov; 100(5): 943-55pp
335. Cas Castelli R, Bergamaschini L, Sailis P, Pantao G, Porro F. Impact of an aging population on the diagnosis of pulmonary embolism: comparasion of youngs and elderrly patients. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2009;15:65-73.
336. Soares TH, de Bastos M, de Carvalho BV, Moreira W, Cabral CP, de Paula LF, Caram C, Rezende SM. Prognostic value of computed tomographic pulmonary angiography and the pulmonary embolism severity index in patients with acute pulmonary embolism. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2013 Jan; 24(1):54-70.



Прилог 1.

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом
“ЗНАЧАЈ КЛИНИЧКОГ И ДИЈАГНОСТИЧКОГ АСПЕКТА У ПРОГНОСТИЧКОЈ
ПРОЦЕНИ ПЛУЋНЕ ЕМБОЛИЈЕ”

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација, ни у целини, ни у деловима, није била предложена за добијање било које дипломе, према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

У Косовској Митровици,
24.06.2016.

Аутор дисертације:

Др. Јаворка Митић

Потпис
докторанта:



Прилог 2.

**ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Име и презиме аутора:

Др. Јаворка Митић

Студијски програм:

докторска дисертација

Наслов рада:

“ЗНАЧАЈ КЛИНИЧКОГ И ДИЈАГНОСТИЧКОГ
АСПЕКТА У ПРОГНОСТИЧКОЈ ПРОЦЕНИ ПЛУЋНЕ ЕМБОЛИЈЕ”

Ментор:

доц.др. Владан Перић

Изјављујем да је штампана верзија моје докторске дисертације истоветна електронској верзији, коју сам предао/ла за уношење у Дигитални репозиторијум Медицинског Факултета Универзитета у Приштини.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Медицинског Факултета Универзитета у Приштини, као и у публикацијама Универзитета у Приштини.

У Косовској Митровици,
24.06.2016.

Аутор дисертације:

Др. Јаворка Митић

Потпис
докторанта:

Јаворка Митић



Прилог 3.

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Медицинског факултета“ да, у Дигитални репозиторијум Универзитета у Приштини, унесе моју докторску дисертацију, под насловом: **“ЗНАЧАЈ КЛИНИЧКОГ И ДИЈАГНОСТИЧКОГ АСПЕКТА У ПРОГНОСТИЧКОЈ ПРОЦЕНИ ПЛУЋНЕ ЕМБОЛИЈЕ”** која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Приштини, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

Ауторство

Ауторство - некомерцијално

Ауторство - некомерцијално - без прераде

Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима

Ауторство - без прераде

Ауторство - делити под истим условима

(Молимо да подвучете само једну од шест понуђених лиценци; кратак опис лиценци је у наставку текста).

У Косовској Митровици,
24.06.2016.

Аутор дисертације:

Др. Јаворка Митић

Потпис
докторанта:



ТИПОВИ ЛИЦЕНЦИ

1. Ауторство. Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора, на начин одређен од аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци (CC BY 3.0).

2. Ауторство - некомерцијално. Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора, на начин одређен од аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела (CC BY-NC 3.0).

3. Ауторство - некомерцијално - без прераде. Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе вашег дела у делима других аутора, ако се наведе име аутора, на начин одређен од аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела (CC BY-NC-ND 3.0).

4. Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима. Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора, на начин одређен од аутора или даваоца лиценце, и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прераде (CC BY-NC-SA 3.0).

5. Ауторство - без прераде. Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе вашег дела у делима других аутора, ако се наведе име аутора, на начин одређен од аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела (CC BY-ND 3.0).

Ауторство - делити под истим условима. Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора, на начин одређен од аутора или даваоца лиценце, и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода (CC BY-SA 3.0).