

Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i postępowania w ostrej zatorowości płucnej w 2014 roku

Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC)
do spraw rozpoznawania i postępowania w ostrej zatorowości płucnej

Zatwierdzone przez *European Respiratory Society* (ERS)

Spis treści

Skróty i akronimy	998
1. Przedmowa.....	999
2. Wprowadzenie	1000
2.1. Epidemiologia.....	1000
2.2. Czynniki predysponujące	1001
2.3. Przebieg naturalny	1001
2.4. Patofizjologia	1002
2.5. Kliniczna klasyfikacji nasilenia zatorowości płucnej	1003
3. Rozpoznanie.....	1003
3.1. Obraz kliniczny	1003
3.2. Oszacowanie prawdopodobieństwa klinicznego	1004
3.3. D-dimer	1004
3.4. Tomografia komputerowa płuc	1006
3.5. Scyntygrafia płuc	1007
3.6. Arteriografia płucna.....	1008
3.7. Angiografia metodą rezonansu magnetycznego	1008
3.8. Badanie echokardiograficzne	1008
3.9. Ultrasonografia kompresyjna żył	1009
3.10. Strategie diagnostyczne	1009
3.10.1. Podejrzenie zatorowości płucnej ze wstrząsem lub hipotonią	1009
3.10.2. Podejrzenie zatorowości płucnej bez wstrząsu lub hipotonii	1011
3.11. Obszary niepewności	1013
4. Ocena rokowania	1014
4.1. Parametry kliniczne	1014
4.2. Obrazowanie prawej komory za pomocą echokardiografii lub angiografii CT	1014
4.3. Badania laboratoryjne i biomarkery	1015
4.3.1. Markery dysfunkcji prawej komory	1015
4.3.2. Markery uszkodzenia miokardium	1017
4.3.3. Inne (niesercowe) biomarkery laboratoryjne	1017
4.4. Łączne sposoby oceny i wskaźniki.....	1017
4.5. Strategia oceny rokowania	1017
5. Leczenie w ostrej fazie	1019
5.1. Wsparcie hemodynamiczne i oddechowe	1019
5.2. Leczenie przeciwkrzepliwie	1020
5.2.1. Parenteralne leczenie przeciwkrzepliwie	1020
5.2.2. Antagoniści witaminy K	1021
5.2.3. Doustne leki przeciwzakrzepowe nienależące do grupy antagonistów witaminy K	1022

5.3. Leczenie trombolityczne	1023
5.4. Chirurgicalna embolektomia płucna	1025
5.5. Przeszkórna embolektomia i fragmentacja z użyciem cewnika	1025
5.6. Filtry żyłne	1025
5.7. Wczesny wypis ze szpitala i leczenie domowe.....	1026
5.8. Strategie terapeutyczne	1027
5.8.1. Zatorowość płucna ze wstrząsem lub hipotonią (PE wysokiego ryzyka)	1027
5.8.2. Zatorowość płucna bez wstrząsu lub hipotonii (PE pośredniego lub niskiego ryzyka).....	1028
5.9. Obszary niepewności	1028
6. Czas trwania leczenia przeciwkrzepliwego	1030
6.1. Przedłużone leczenie za pomocą doustnych leków przeciwzakrzepowych nienależących do grupy antagonistów witaminy K.....	1032
7. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne	1033
7.1. Epidemiologia	1033
7.2. Patofizjologia	1033
7.3. Obraz kliniczny i diagnostyka	1034
7.4. Leczenie i rokowanie	1034
8. Zagadnienia szczególne	1036
8.1. Cięża	1036
8.1.1. Rozpoznanie zatorowości płucnej u kobiet w ciąży	1036
8.1.2. Leczenie zatorowości płucnej u kobiet w ciąży.....	1037
8.2. Zatorowość płucna i choroba nowotworowa	1038
8.2.1. Rozpoznanie zatorowości płucnej u pacjentów z chorobą nowotworową	1038
8.2.2. Rokowanie w zatorowości płucnej u pacjentów z chorobą nowotworową	1038
8.2.3. Postępowanie w zatorowości płucnej u pacjentów z chorobą nowotworową	1038
8.2.4. Nowotwór ukryty objawiający się idiopatyczną zatorowością płucną	1039
8.3. Niezakrzepowa zatorowość płucna	1039
8.3.1. Zatorowość septyczna	1039
8.3.2. Zatorowość płucna spowodowana ciałem obcym	1040
8.3.3. Zator tłuszczowy	1040
8.3.4. Żyłny zator powietrzny	1040
8.3.5. Zator płynem owodniowym	1040
8.3.6. Zator nowotworowy.....	1040
9. Dodatek.....	1041
10. Dodatek internetowy.....	1041
Piśmiennictwo	1043

Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i postępowania w ostrej zatorowości płucnej w 2014 roku

Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw rozpoznawania i postępowania w ostrej zatorowości płucnej

Zatwierdzone przez *European Respiratory Society (ERS)*

Autorzy/członkowie Grupy Roboczej: Stavros Konstantinides, przewodniczący (Niemcy/Grecja)*, Adam Torbicki, współprzewodniczący (Polska)*, Giancarlo Agnelli (Włochy), Nicolas Danchin (Francja), David Fitzmaurice (Wielka Brytania), Nazzareno Galiè (Włochy), J. Simon R. Gibbs (Wielka Brytania), Menno Huisman (Holandia), Marc Humbert (Francja)†, Nils Kucher (Szwajcaria), Irene Lang (Austria), Mareike Lankeit (Niemcy), John Lekakis (Grecja), Christoph Maack (Niemcy), Eckhard Mayer (Niemcy), Nicolas Meneveau (Francja), Arnaud Perrier (Szwajcaria), Piotr Pruszczyk (Polska), Lars H. Rasmussen (Dania), Thomas H. Schindler (Stany Zjednoczone), Pavel Svítíl (Czechy), Anton Vonk Noordegraaf (Holandia), Jose Luis Zamorano (Hiszpania), Maurizio Zompatori (Włochy)

Komisja Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego do spraw Wytycznych Postępowania (*ESC Committee for Practice Guidelines*):

Jose Luis Zamorano, przewodniczący (Hiszpania), Stephan Achenbach (Niemcy), Helmut Baumgartner (Niemcy), Jeroen J. Bax (Holandia), Hector Bueno (Hiszpania), Veronica Dean (Francja), Christi Deaton (Wielka Brytania), Çetin Erol (Turcja), Robert Fagard (Belgia), Roberto Ferrari (Włochy), David Hasdai (Izrael), Arno Hoes (Holandia), Paulus Kirchhof (Niemcy/Wielka Brytania), Juhani Knuuti (Finlandia), Philippe Kolh (Belgia), Patrizio Lancellotti (Belgia), Ales Linhart (Czechy), Petros Nihoyannopoulos (Wielka Brytania), Massimo F. Piepoli (Włochy), Piotr Ponikowski (Polska), Per Anton Sirnes (Norwegia), Juan Luis Tamargo (Hiszpania), Michał Tendera (Polska), Adam Torbicki (Polska), William Wijns (Belgia), Stephan Windecker (Szwajcaria)

*Autorzy, do których należy kierować korespondencję:

Stavros Konstantinides, Centre for Thrombosis and Hemostasis, Johannes Gutenberg University of Mainz, University Medical Centre Mainz, Langenbeckstrasse 1, 55131 Mainz, Germany, tel: +49 613 1176255, faks: +49 613 1173456, e-mail: stavros.konstantinides@unimedizin-mainz.de, oraz Department of Cardiology, Democritus University of Thrace, Greece, e-mail: skonst@med.duth.gr
Adam Torbicki, Klinika Krążenia Płucnego i Chorób Zakrzepowo-Zatorowych, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Europejskie Centrum Zdrowia Otwock, Otwock, ECZ-Otwock, ul. Borowa 14/18, 05–400 Otwock, Poland, tel: +48 22 710 30 52, faks: +48 22 710 31 69, e-mail: adam.torbicki@ecz-otwock.pl

†Przedstawiciele *European Respiratory Society (ERS)*

W opracowaniu tego dokumentu uczestniczyły również inne organizacje ESC:

Stowarzyszenia ESC: *Acute Cardiovascular Care Association (ACCA)*, *European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)*, *European Association of Cardio-vascular Imaging (EACVI)*, *Heart Failure Association (HFA)*, Grupy Doradcze ESC: *Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions (CCNAP)*, *Council for Cardiology Practice (CCP)*, *Council on Cardiovascular Primary Care (CCPC)*

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

Oświadczenie: Wytyczne ESC reprezentują stanowisko tego towarzystwa i powstały po dokładnej ocenie dowodów naukowych dostępnych w czasie, kiedy przygotowywano niniejszy dokument. ESC nie ponosi odpowiedzialności w przypadku jakichkolwiek sprzeczności, rozbieżności i/lub niejednoznaczności między wytycznymi ESC a jakimkolwiek innymi oficjalnymi zaleceniami lub wytycznymi wydanymi przez odpowiednie instytucje zdrowia publicznego, zwłaszcza w odniesieniu do właściwego wykorzystywania strategii opieki zdrowotnej lub leczenia. Zachęca się pracowników opieki zdrowotnej, aby w pełni uwzględniali te wytyczne ESC, gdy dokonują oceny klinicznej, a także kiedy określają i realizują medyczne strategie prewencji, diagnostyki lub leczenia. Wytyczne nie znoszą jednak w żaden sposób indywidualnej odpowiedzialności pracowników opieki zdrowotnej za podejmowanie właściwych i dokładnych decyzji z uwzględnieniem stanu zdrowia danego pacjenta i po konsultacji z danym pacjentem oraz, jeżeli jest to właściwe i/lub konieczne, z opiekunem pacjenta. Wytyczne ESC nie zwalniają też pracowników opieki zdrowotnej z konieczności pełnego i dokładnego rozważenia odpowiednich oficjalnych uaktualnionych zaleceń lub wytycznych wydanych przez kompetentne instytucje zdrowia publicznego w celu odpowiedniego postępowania z każdym pacjentem w świetle naukowo akceptowanych danych odnoszących się do ich zobowiązań etycznych i zawodowych. Na pracownikach opieki zdrowotnej spoczywa również odpowiedzialność za weryfikację zasad i przepisów odnoszących się do leków i urządzeń w momencie ich stosowania (przepisywania).

© *The European Society of Cardiology* 2014. Wszystkie prawa zastrzeżone. Prośby o zezwolenia prosimy kierować na adres e-mail: journals.permissions@oup.com

Tłumaczenie: dr hab. n. med. Alicja Dąbrowska-Kugacka; korekty: dr n. med. Urszula Grochowicz, dr hab. n. med. Bronisław Bednarz, prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, dr hab. n. med. Marcin Kurzyňa

Recenzenci dokumentu: Çetin Erol (koordynator recenzji CPG) (Turcja), David Jimenez (koordynator recenzji) (Hiszpania), Walter Ageno (Włochy), Stefan Agewall (Norwegia), Riccardo Asteggiano (Włochy), Rupert Bauersachs (Niemcy), Cecilia Becattini (Włochy), Henri Bounameaux (Szwajcaria), Harry R. Büller (Holandia), Constantinos H. Davos (Grecja), Christi Deaton (Wielka Brytania), Geert-Jan Geersing (Holandia), Miguel Angel Gómez Sanchez (Hiszpania), Jeroen Hendriks (Holandia), Arno Hoes (Holandia), Mustafa Kilickap (Turcja), Viacheslav Mareev (Rosja), Manuel Monreal (Hiszpania), Joao Morais (Portugalia), Petros Nihoyannopoulos (Wielka Brytania), Bogdan A. Popescu (Rumunia), Olivier Sanchez (Francja)¹, Alex C. Spyropoulos (Stany Zjednoczone).

Recenzentów dokumentu ze strony narodowych towarzystw kardiologicznych wchodzących w skład ESC wymieniono w Dodatku.

Formularze dotyczące potencjalnych konfliktów interesów dostarczone przez ekspertów zaangażowanych w przygotowanie niniejszych wytycznych są dostępne na stronie internetowej ESC pod adresem: www.escardio.org/guidelines

Słowa kluczowe: wytyczne, zatorowość płucna, zakrzepica żylna, wstrząs, hipotonia, ból w klatce piersiowej, duszność, niewydolność serca, rozpoznanie, leczenie przeciwkrzepliwe, tromboliza

Skróty i akronimy

ACS	ostry zespół wieńcowy	MRA	angiografia metodą rezonansu magnetycznego
AMPLIFY	<i>Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-line Therapy</i>	NOAC	doustny lek przeciwzakrzepowy nienależący do grupy antagonistów witaminy K
aPTT	czas częściowej tromboplastyny po aktywacji	NT-proBNP	N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B
<i>b.i.d.</i>	dwa razy dziennie (<i>bis in diem</i>)	<i>o.d.</i>	codziennie (<i>omni die</i>)
bpm	uderzenia na minutę	OR	iloraz szans
BNP	peptyd natriuretyczny typu B	PAH	tętnicze nadciśnienie płucne
BP	ciśnienie tętnicze	PE	zatorowość płucna
BPA	płucna angioplastyka balonowa	PEA	endarterektomia płucna
CI	przedział ufności	PEITHO	<i>Pulmonary Embolism THrOmbolysis trial</i>
CO	rzut serca	PESI	indeks ciężkości zatorowości płucnej
COPD	przewlekła obturacyjna choroba płuc	PH	nadciśnienie płucne
CPG	<i>Committee for Practice Guidelines</i>	PIOPED	<i>Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis</i>
CRNM	istotne klinicznie, nieduże (dot. krwawień)	PVR	naczyniowy opór płucny
CT	tomografia komputerowa	RIETE	<i>Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembolica venosa</i>
CTEPH	przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne	RR	ryzyko względne
CUS	ultrasonografia kompresyjna żył	rtPA	rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu
DSA	subtrakcyjna angiografia cyfrowa	RV	prawa komora
DVT	zakrzepica żył głębokich	SPECT	tomografia emisyjna pojedynczego fotonu
ELISA	test immunoenzymatyczny	sPESI	uproszczony indeks ciężkości zatorowości płucnej
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>	TAPSE	skurczowy ruch płaszczyzny pierścienia zastawki trójdzielnej
H-FABP	sercowe białko wiążące kwasy tłuszczowe	Tc	technet
HIT	małopłytkowość wywołana heparyną	TEE	echokardiografia przezprzełykowa
HR	współczynnik ryzyka	TR	prędkość fali zwrotnej trójdzielnej
COPER	<i>International Cooperative Pulmonary Embolism Registry</i>	TTR	odsetek czasu leczenia z terapeutycznym INR
ICRP	<i>International Commission on Radiological Protection</i>	TV	zastawka trójdzielna
INR	międzynarodowy współczynnik znormalizowany	UFH	heparyna niefrakcjonowana
IPAH	idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne	V/Q	wentylacyjno-perfuzyjna
IVC	żyła główna dolna	VKA	antagoniści witaminy K
LMWH	heparyna drobnocząsteczkowa	VTE	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa
LV	lewa komora		
MDCT	wielorządowa tomografia komputerowa (angiografia)		

1. Przedmowa

Wytyczne są dokumentami podsumowującymi i oceniającymi wszystkie dowody z badań naukowych dotyczące danego zagadnienia, które są dostępne w momencie ich przygotowywania, a ich celem jest ułatwienie lekarzom wyboru najlepszych strategii postępowania u poszczególnych pacjentów z danym stanem, biorąc pod uwagę wpływ poszczególnych metod diagnostycznych lub terapeutycznych na wyniki leczenia, a także charakteryzujący je stosunek korzyści do ryzyka. Wytyczne i zalecenia powinny pomagać lekarzom w podejmowaniu decyzji w codziennej praktyce, ale ostateczne decyzje dotyczące indywidualnych pacjentów muszą być podejmowane przez lekarza odpowiedzialnego za leczenie po konsultacji z pacjentem lub w razie potrzeby jego opiekunem.

W ostatnich latach zarówno Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC), jak i inne towarzystwa oraz organizacje wydały wiele wytycznych. Ze względu na wpływ wytycznych na praktykę kliniczną opracowano kryteria jakości odnoszące się do opracowywania wytycznych, aby wszystkie decyzje stały się przejrzyste dla użytkowników tych dokumentów. Zalecenia dotyczące formułowania i wydawania wytycznych ESC można znaleźć na stronie internetowej ESC (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>). Niniejsze wytyczne ESC wyrażają oficjalne stanowisko tych dwóch towarzystw w kwestii omawianych zagadnień i są systematycznie uaktualniane.

Członkowie Grupy Roboczej, która przygotowała niniejsze wytyczne, zostali wybrani przez ESC jako reprezentanci fachowego personelu zaangażowanego w leczenie pacjentów z omawianymi chorobami. Wybrani eksperci w tej dziedzinie dokonali wszechstronnego przeglądu opublikowanych dowodów dotyczących postępowania (w tym rozpoznawania, leczenia, prewencji i rehabilitacji) w tych stanach zgodnie z zasadami przyjętymi przez Komitet ESC ds. Wytycznych Postępowania (CPG). Dokonano krytycznej oceny procedur diagnostycznych i terapeutycznych, w tym oceny stosunku korzyści do ryzyka. Uwzględniono szacunkowe obliczenia dotyczące oczekiwanych efektów leczenia

w większych populacjach, jeżeli takie dane były dostępne. Poziom dowodów i siłę zaleceń odnoszących się do poszczególnych sposobów postępowania wyważono i skategoryzowano, posługując się uprzednio zdefiniowanymi klasyfikacjami, które przedstawiono w tabelach 1 i 2.

Eksperti wchodzących w skład zespołów piszących i recenzujących wytyczne wypełnili formularze deklaracji konfliktów interesów, uwzględniając rzeczywiste i potencjalne źródła takich konfliktów. Te formularze połączono w jeden dokument, który można znaleźć na stronie internetowej ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Wszelkie zmiany deklaracji konfliktów interesów, które nastąpiły w okresie przygotowywania wytycznych, muszą być zgłaszane do ESC, a formularze odpowiednio uaktualniane. Grupa Robocza otrzymała wsparcie finansowe wyłącznie od ESC, bez żadnego zaangażowania przemysłu medycznego.

Komitet ds. Wytycznych Postępowania nadzoruje i koordynuje przygotowywanie nowych wytycznych przez Grupy Robocze i inne grupy ekspertów. Komitet jest również odpowiedzialny za proces uzyskiwania poparcia dla wytycznych. Wytyczne ESC są dokładnie analizowane i recenzowane przez CPG oraz zewnętrznych ekspertów. Po wprowadzeniu odpowiednich zmian dokument jest zatwierdzany przez wszystkich członków Grupy Roboczej. Ostateczna wersja dokumentu, zaakceptowana przez CPG, jest publikowana w czasopiśmie *European Heart Journal*. Wytyczne opracowano po uważnym rozważeniu wiedzy naukowej i medycznej oraz dowodów dostępnych w momencie opracowywania tego dokumentu.

Opracowywanie wytycznych ESC obejmuje nie tylko integrację najnowszych badań naukowych, ale również stworzenie narzędzi edukacyjnych i programów wdrażania zaleceń. W celu ułatwienia dostępu do wytycznych opracowane są wersje kieszonkowe, podsumowujące zestawy przezroczy, broszury z podstawowymi informacjami, a także wersje elektroniczne do użytku w urządzeniach cyfrowych (np. smartfonach itd.). Wytyczne prezentowane w ten sposób mają skróconą formę, dlatego w razie potrzeby należy zawsze odnosić się do pełnego tekstu zaleceń dostępnych bezpłatnie i bez ograniczeń na stronie internetowej ESC.

Tabela 1. Klasy zaleceń

Klasa zaleceń	Definicja	Sugestia dotycząca zastosowania
Klasa I	Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne	Jest zalecane/jest wskazane
Klasa II	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu	
Klasa IIa	Dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością	Należy rozważyć
Klasa IIb	Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	Można rozważyć
Klasa III	Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie zaleca się

Tabela 2. Poziomy wiarygodności danych

Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz
Poziom B	Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych
Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów

Krajowe towarzystwa naukowe należące do ESC zachęca się do propagowania, tłumaczenia i wdrażania wytycznych ESC. Programy wdrażania zaleceń są niezbędne, ponieważ wykazano, że dokładne stosowanie się do wytycznych może korzystnie wpływać na kliniczne wyniki leczenia.

Potrzebne są również badania przekrojowe i rejestry w celu potwierdzenia, że rzeczywista codzienna praktyka jest zgodna z tym, co zaleca się w wytycznych. Stanowią one element całości, która obejmuje etap badań klinicznych, tworzenia zaleceń i wprowadzania ich do praktyki klinicznej.

Zachęca się pracowników opieki zdrowotnej, aby w pełni uwzględniali wytyczne ESC, gdy dokonują oceny klinicznej, a także kiedy określają i realizują medyczne strategie prewencji, diagnostyki lub leczenia. Wytyczne ESC nie znoszą jednak w żaden sposób indywidualnej odpowiedzialności pracowników opieki zdrowotnej za podejmowanie właściwych i dokładnych decyzji z uwzględnieniem stanu zdrowia danego pacjenta i po konsultacji z danym pacjentem oraz, jeżeli jest to właściwe i/lub konieczne, z opiekunem pacjenta. Na pracownikach opieki zdrowotnej spoczywa również odpowiedzialność za weryfikację zasad i przepisów odnoszących się do leków i urządzeń w momencie ich stosowania (przepisywania).

2. Wprowadzenie

Niniejszy dokument jest wydawany po dwóch wcześniejszych edycjach wytycznych ESC koncentrujących się na postępowaniu klinicznym w zatorowości płucnej (PE), opublikowanych w 2000 i 2008 r. Wiele zaleceń zachowało lub wzmocniło swoją ważność, jednak nowe dane rozszerzyły lub zmodyfikowały wiedzę w zakresie optymalnej diagnozy, oceny i leczenia pacjentów z PE. Najbardziej istotne klinicznie nowe aspekty wytycznych z 2014 r. w porównaniu z ich poprzednią wersją opublikowaną w 2008 r. odnoszą się do:

1. Ostatnio zidentyfikowanych czynników predysponujących do wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE);
2. Uproszczenia klinicznych zasad predykcji;
3. Granicznych wartości testu D-dimeru w zależności od wieku;
4. Subsegmentalnej PE;
5. Przypadkowej, niepodjęzowanej klinicznie PE;

6. Zaawansowanej stratyfikacji ryzyka w PE pośredniego ryzyka;
7. Rozpoczęcia leczenia antagonistami witaminy K (VKA);
8. Leczenia i wtórnej profilaktyki VTE za pomocą doustnych leków przeciwzakrzepowych nienależących do grupy antagonistów witaminy K (NOAC);
9. Skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pacjentów z grupy pośredniego ryzyka za pomocą reperfuzji;
10. Wczesnego wypisu i leczenia PE w warunkach ambulatoryjnych;
11. Zasad diagnostyki i leczenia przewlekłego zakrzepowozatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) obowiązujących w chwili obecnej;
12. Zaleceń formalnych dotyczących postępowania w PE u kobiet w ciąży i w PE u pacjentów z nowotworami.

Te nowe elementy zostały zintegrowane z poprzednim stanem wiedzy w celu zaproponowania optymalnych, i jeśli to możliwe, obiektywnie potwierdzonych strategii postępowania u pacjentów z podejrzeniem lub z potwierdzoną PE.

2.1. EPIDEMIOLOGIA

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa obejmuje PE oraz zakrzepicę żył głębokich (DVT). Jest trzecim najczęstszym schorzeniem układu krążenia o całkowitej rocznej częstości 100–200 na 100 000 mieszkańców [1, 2] Może być ona śmiertelna w swej ostrej fazie lub prowadzić do choroby przewlekłej i niepełnosprawności [3–6], ale często można jej również zapobiec.

Ostra PE jest najpoważniejszą i najgroźniejszą manifestacją kliniczną VTE. Ponieważ w większości przypadków PE jest konsekwencją DVT, większość z istniejących danych dotyczących epidemiologii, czynników ryzyka i historii naturalnej pochodzi z badań, które analizowały VTE jako całość.

Epidemiologia PE jest trudna do określenia, ponieważ może przebiegać bez objawów klinicznych lub jej diagnoza może być postawiona przypadkowo [2]; w niektórych przypadkach pierwszą manifestacją PE może być nagły zgon sercowy [7, 8]. Ogólnie, PE stanowi jedną z głównych przyczyn śmiertelności, zachorowalności i hospitalizacji w Europie. Jak oszacowano na podstawie modelu epidemiologicznego, w 2004 r. w 6 krajach Unii Europejskiej (z ogólną populacją 454,4 mln) ponad 317 000 zgonów było związanych z VTE [2]. Spośród nich 34% objawiło się nagłym zgonem w przebiegu PE, a 59% — zgonem wynikającym z PE, która pozostała nierozpoznana w trakcie życia; tylko u 7% pacjentów, którzy zmarli na początku choroby, prawidłowo rozpoznano PE przed zgonem. Ponieważ u osób w wieku powyżej 40 lat występuje zwiększone ryzyko w porównaniu z pacjentami młodszymi i ryzyko podwaja się w każdej kolejnej dekadzie, przewiduje się, że w przyszłości u coraz większej liczby osób będzie zdiagnozowana PE, która może być przyczyną zgonu [9].

Badania wskazują, że u dzieci roczna częstość występowania VTE wynosi 53–57 na 100 000 wśród hospitalizowanych pacjentów [10, 11] i 1,4–4,9 na 100 000 osób populacji ogólnej [12, 13].

2.2. CZYNNIKI PREDYSPONUJĄCE

Listę czynników predysponujących (czynników ryzyka) dla VTE przedstawiono w dodatku internetowym w dodatkowej tabeli 1. Istnieje obszerna lista środowiskowych i genetycznych czynników predysponujących. Uważa się, że VTE jest konsekwencją interakcji między czynnikami związanymi z pacjentem (przeważnie stałych) oraz czynnikami ryzyka związanymi z różnymi okolicznościami (przeważnie czasowych). Uważa się, że VTE może być „sprowokowana” w obecności czasowego lub odwracalnego czynnika ryzyka (takiego jak zabieg chirurgiczny, uraz, unieruchomienie, ciąża, doustna antykoncepcja lub hormonalna terapia zastępcza) w ciągu ostatnich 6 tygodni do 3 miesięcy przed diagnozą [14] i idiopatyczna w przypadku braku powyższych czynników. Zatorowość płucna może również wystąpić przy braku jakiegokolwiek znanego czynnika ryzyka. Obecność trwałych — w przeciwieństwie do dużych, przemijających — czynników ryzyka może wpływać na decyzję dotyczącą czasu trwania leczenia przeciwzakrzepowego po pierwszym epizodzie PE.

Rozległy uraz, operacja, złamania kończyn dolnych i wymiana stawów oraz uszkodzenie rdzenia kręgowego są silnymi czynnikami prowokującymi VTE [9, 15]. Choroba nowotworowa jest dobrze znanym czynnikiem predysponującym do wystąpienia VTE. Ryzyko VTE różni się w różnych typach nowotworów złośliwych [16, 17]. Nowotwory hematologiczne, rak płuca, nowotwory żołądka i jelit, rak trzustki i nowotwór mózgu wiążą się z najwyższym ryzykiem [18, 19]. Ponadto nowotwór jest silnym czynnikiem ryzyka śmiertelności ogólnej po epizodzie VTE [20].

U kobiet w wieku rozrodczym antykoncepcja doustna jest najczęstszym czynnikiem usposabiającym do VTE [21, 22]. Jeśli VTE występuje w okresie ciąży, to jest ona główną przyczyną zgonu matki [23]. Ryzyko jest największe w trzecim trymestrze ciąży i przez 6 tygodni w okresie poporodowym. W porównaniu z ryzykiem występującym u kobiety nieciążarnej, 3 miesiące po porodzie jest ono do 60 razy wyższe [23]. Zapłodnienie *in vitro* dodatkowo zwiększa ryzyko VTE związane z ciążą. W przekrojowym badaniu pochodzącym ze szwedzkiego rejestru ogólne ryzyko PE (w porównaniu z ryzykiem kobiet dobranych wiekowo, które pierwsze dziecko urodziły bez zapłodnienia *in vitro*) było szczególnie zwiększone w pierwszym trymestrze ciąży [współczynnik ryzyka (HR) 6,97; 95% przedział ufności (CI) 2,21–21,96]. Bez względu na liczbę kobiet, u których wystąpiła PE, była niska w obu grupach (3 vs. 0,4 przypadków na 10 000 ciąży w pierwszym trymestrze ciąży, a 8,1 vs. 6,0 na 10 000 ciąży ogółem) [24]. U kobiet po menopauzie, które stosują hormo-

nalną terapię zastępczą, ryzyko VTE jest bardzo zróżnicowane w zależności od preparatu [25].

Wykazano, że infekcja jest powszechnym czynnikiem ryzyka hospitalizacji z powodu VTE [15, 26, 27]. Transfuzje krwi i czynników stymulujących erytropoezę również korelują ze zwiększonym ryzykiem VTE [15, 28].

U dzieci PE zwykle wiąże się z DVT i rzadko występuje bez czynników prowokujących. Poważne choroby przewlekłe i centralne cewniki żyłne są uważane za prawdopodobne czynniki wywołujące PE [29].

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa może być postrzegana jako część kontinuum chorób układu krążenia, a powszechne czynniki ryzyka, takie jak palenie tytoniu, otyłość, hipercholesterolemia, nadciśnienie tętnicze i cukrzyca [30–33] są wspólne z chorobą tętnic, zwłaszcza z miażdżycą [34–37]. Jednak co najmniej częściowo może to być związek pośredni, uwarunkowany skutkami choroby wieńcowej, a w przypadku palenia tytoniu — choroby nowotworowej [38, 39]. Zawał serca i niewydolność serca zwiększają ryzyko PE [40, 41]; i odwrotnie, u chorych z VTE występuje zwiększone ryzyko kolejnego zawału serca i udaru [42].

2.3. PRZEBIEG NATURALNY

Pierwsze prace dotyczące przebiegu naturalnego VTE przeprowadzono w latach 60. XX wieku u pacjentów po operacjach ortopedycznych [43]. Dowody zebrane od czasu tego początkowego raportu wykazały, że DVT rozwija się rzadziej w przypadku chirurgii nieortopedycznej. Ryzyko VTE jest największe w ciągu pierwszych 2 tygodni po operacji, ale pozostaje podwyższone przez 2–3 miesiące. Profilaktyka przeciwzakrzepowa istotnie zmniejsza ryzyko VTE w okresie okołoperacyjnym. Częstość występowania VTE jest zmniejszona w przypadku wydłużonego czasu trwania profilaktyki przeciwzakrzepowej po poważnej operacji ortopedycznej i (w mniejszym stopniu) operacji nowotworu: ten związek nie został potwierdzony w przypadku chirurgii ogólnej [44, 45]. U większości pacjentów z objawową DVT występują skrzepliny proksymalne, które w 40–50% przypadków mogą powodować PE, często nie dając objawów klinicznych [44, 45].

Rejestry i zestawienia danych wypisów ze szpitala niewyselekcjonowanych pacjentów z PE lub VTE wykazały 30-dniową umieralność całkowitą wynoszącą 9–11%, a śmiertelność 3-miesięczną — 8,6–17% [46–48]. Po ostrym epizodzie PE rezolucja skrzeplin w tętnicach płucnych jest często niepełna, o czym świadczą ubytki perfuzji płuc. W jednym z badań scyntygrafia perfuzyjna płuc wykazała nieprawidłowości u 35% pacjentów rok po ostrej PE, choć stopień niedrożności naczyń płucnych był mniejszy niż 15% w 90% przypadków [49]. Wyniki dwóch stosunkowo niedawno opublikowanych badań kohortowych obejmujących 173 i 254 chorych wykazały częstość występowania rezydualnych ubytków perfuzji ok. 30% [50, 51]. Częstość występowania potwierdzonego CTEPH po idiopatycznej PE szacuje się obecnie na ok. 1,5% (z szerokim

zakresem ocenionym przeważnie na podstawie małych badań kohortowych), w większości przypadków pojawiającym się w ciągu 24 miesięcy od epizodu ostrej PE [52, 53].

Szczegółowej analizie poddano ryzyko nawrotu VTE [54–56]. Na podstawie danych historycznych skumulowany odsetek pacjentów z wczesnym nawrotem VTE (poddanych terapii przeciwkrzepliwej) wynosi 2,0% po 2 tygodniach, 6,4% po 3 miesiącach i 8% w ciągu 6 miesięcy; nowsze, randomizowane badania dotyczące leków przeciwkrzepliwych (omówione w części dotyczącej leczenia ostrej fazy) wskazują, że częstość nawrotów w ostatnim czasie znacznie spadła. Nawroty występują zwykle w ciągu pierwszych 2 tygodni, a następnie ich częstość się zmniejsza. We wczesnym okresie aktywny nowotwór i brak szybkiego osiągnięcia poziomów terapeutycznych antykoagulacji wydają się niezależnie przewidywać zwiększone ryzyko nawrotu [56, 57].

Skumulowany odsetek pacjentów z późnym nawrotem VTE (po 6 miesiącach i w większości przypadków po odstawieniu leków przeciwkrzepliwych) szacuje się na 13% po 1 roku, 23% po 5 latach i 30% po 10 latach [56]. Ogólnie wydaje się, że częstość nawrotów nie zależy od obrazu klinicznego pierwszego zdarzenia (DVT lub PE), ale nawrót VTE może nastąpić w tej samej formie klinicznej jak zdarzenie pierwotne (czyli jeśli VTE nawraca po PE, to najprawdopodobniej będzie to ponownie PE). Nawroty są częstsze po wielu epizodach VTE w przeciwieństwie do pojedynczego zdarzenia, a także po idiopatycznej VTE w przeciwieństwie do pojedynczego incydentu w obecności przejściowych czynników ryzyka, szczególnie zabiegu chirurgicznego [58]. Występuje również częściej u kobiet, które w dalszym ciągu stosują leczenie hormonalne po epizodzie VTE oraz u pacjentów, którzy przebyli PE lub zakrzepicę żył proksymalnych w porównaniu z zakrzepicą żył dystalnych (łydki). Z kolei do czynników, w przypadku których nie potwierdzono jednoznacznie niezależnego związku z późnym nawrotem, należą m.in. wiek, płeć męska [59, 60], rodzinne występowanie VTE oraz zwiększony wskaźnik masy ciała [54, 56]. Podwyższone stężenia D-dimeru, w trakcie lub po zakończeniu leczenia przeciwkrzepliwego, wskazują na zwiększone ryzyko nawrotu [61–63]. Z kolei pojedyncze defekty trombofilowe mają małą wartość prognostyczną i leczenie przeciwkrzepliwie prowadzone na podstawie wyników badań trombofilii nie doprowadziło do zmniejszenia częstości nawrotów VTE [64, 65].

2.4. PATOFIZJOLOGIA

Ostra PE zakłóca zarówno krążenie krwi, jak i wymianę gazową. Niewydolność prawej komory (RV) spowodowana przeciążeniem ciśnieniowym jest uważana za główną przyczynę zgonów w ciężkiej PE.

Wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej następuje tylko wtedy, gdy więcej niż 30–50% całkowitego pola przekroju poprzecznego tętnic płucnych jest zablokowanych przez materiał zakrzepowo-zatorowy [66]. Zwężenie naczyń spowodowane PE,

w którym pośredniczy uwalnianie tromboksanu A2 i serotoniny, przyczynia się do początkowego wzrostu naczyniowego oporu płucnego (PVR) po PE [67] — wazodylatatory mogą odwrócić ten mechanizm [68, 69]. Przeszkoda anatomiczna i zwężenie naczyń prowadzą do wzrostu PVR i proporcjonalnego zmniejszenia podatności tętnic [70].

Gwałtowny wzrost PVR skutkuje poszerzeniem RV, co zmienia właściwości skurczu mięśnia RV w mechanizmie Franka-Starlinga. Wzrost ciśnienia i wielkości RV prowadzi do zwiększenia naprężenia ściany i rozciągnięcia miocytów. Wydłużeniu ulega czas skurczu RV, podczas gdy aktywacja neurohumoralna prowadzi do stymulacji inotropowej i chronotropowej. Wraz ze skurczem naczyń układowych te mechanizmy kompensacyjne zwiększają ciśnienie w tętnicy płucnej, poprawiając przepływ przez zablokowane łożysko naczyń płucnych i tymczasowo stabilizując ciśnienie tętnicze (BP) [71]. Zakres natychmiastowej adaptacji jest ograniczony, ponieważ wstępnie nieprzygotowana, cienkościenna RV nie jest w stanie generować średniego ciśnienia w tętnicy płucnej wyższego niż 40 mm Hg.

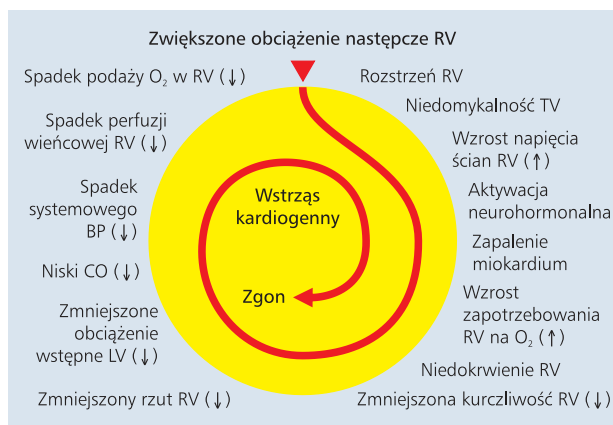
Przedłużenie czasu skurczu RV do wczesnego rozkurczu w lewej komorze (LV) powoduje lewostronne wyginanie przegrody międzykomorowej [72]. Desynchronizacja skurczu komór może być nasiloną poprzez rozwój bloku prawej odnogi pęczka Hisa. W rezultacie napełnianie LV na początku rozkurczu jest utrudnione, co może prowadzić do zmniejszenia rzutu serca (CO) i przyczynia się do hipotensji systemowej i niestabilności hemodynamicznej [73].

Jak opisano powyżej, nadmierna aktywacja neurohumoralną w PE może być wynikiem zarówno nieprawidłowego napięcia ściany RV, jak i wstrząsu hemodynamicznego. Stwierdzenie masywnych nacieków w mięśniu RV u pacjentów, którzy zmarli w ciągu 48 godzin od ostrej PE, może być wyjaśnione wysokim poziomem adrenaliny uwolnionej w wyniku „zapalenia mięśnia sercowego” wywołanego przez PE [74]. Odpowiedź zapalna może tłumaczyć wtórną destabilizację hemodynamiczną, która czasami występuje 24–48 godzin po ostrej PE, choć nawrót PE może stanowić alternatywne wyjaśnienie w niektórych przypadkach [75].

Wreszcie, związek między podwyższonym stężeniem krążących biomarkerów uszkodzenia mięśnia sercowego i niekorzystnym wczesnym rokowaniem wskazuje, że niedokrwienie RV ma znaczenie patofizjologiczne w ostrej fazie PE [76–78]. Chociaż zawał RV jest rzadkością po PE, prawdopodobnie brak równowagi między podażą a popytem tlenu może prowadzić do uszkodzenia kardiomiocytów i dalszej redukcji sił kurczliwych.

Szkodliwy wpływ ostrej PE na mięsień RV i układ krążenia przedstawiono na rycinie 1.

Niewydolność oddechowa w PE jest głównie konsekwencją niestabilności hemodynamicznej [79]. Niski CO prowadzi do desaturacji mieszanej krwi żyłnej. Ponadto strefy zmniejszonego przepływu w zwężonych naczyniach, w połączeniu



Rycina 1. Główne czynniki przyczyniające się do zapaści hemodynamicznej w ostrej zatorowości płucnej; BP — ciśnienie tętnicze; CO — rzut serca; LV — lewa komora; RV — prawa komora; TV — zastawka trójdzielna

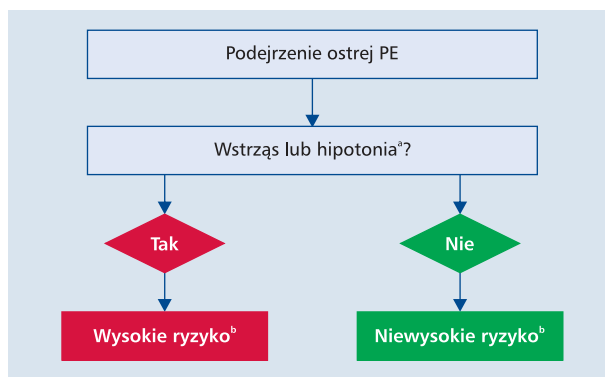
ze strefami z przepelnionym niezablokowanym łożyskiem kapilarnym, prowadzą do niedopasowania wentylacji do perfuzji, które przyczynia się do niedotlenienia. U blisko jednej trzeciej pacjentów przeciek prawo-lewy przez drożny otwór owalny może być wykryty za pomocą echokardiografii: jest to spowodowane odwróceniem gradientu ciśnień między prawym a lewym przedsionkiem i może prowadzić do poważnego niedotlenienia oraz zwiększonego ryzyka zatoru paradoksalnego i udaru [80]. Wreszcie, nawet jeśli nie wpływają one na hemodynamikę, niewielkie zatory obwodowe mogą powodować krwotoki do pęcherzyków płucnych prowadzące do krwiopłucia, zapalenia i wysięku opłucnowego, zwykle o małym nasileniu. Ten obraz kliniczny jest znany jako „zawał płuca”. Jego wpływ na wymianę gazową jest zwykle łagodny, z wyjątkiem pacjentów ze współistniejącą chorobą sercowo-płucną.

2.5. KLINICZNA KLASYFIKACJA NASILENIA ZATOROWOŚCI PŁUCNEJ

Kliniczna klasyfikacja stopnia ciężkości epizodu ostrej PE opiera się na szacowanym ryzyku zgonu związanym z PE, określanej na podstawie śmiertelności szpitalnej lub 30-dniowej (ryc. 2). Ta stratyfikacja, która ma istotne znaczenie zarówno dla diagnostyki, jak i terapii proponowanych w niniejszych wytycznych, jest oparta na ocenie stanu klinicznego pacjenta w chwili rozpoznania, przy czym podejrzewa się lub potwierdza PE wysokiego ryzyka w przypadku wstrząsu lub uporczywej hipotonii, natomiast PE niewysokiego ryzyka w przypadku braku powyższych objawów.

3. Rozpoznanie

W niniejszych wytycznych w celu określenia postępowania klinicznego, „potwierdzoną PE” definiuje się jako



Rycina 2. Wstępna stratyfikacji ryzyka w ostrej zatorowości płucnej (PE)

*Zdefiniowane jako skurczowe ciśnienie tętnicze < 90 mm Hg lub spadek ciśnienia skurczowego o ≥ 40 mm Hg przez > 15 minut, jeśli nie jest spowodowane wystąpieniem nowej arytmii, hipowolemii lub posocznicy

^bNa podstawie szacowanej 30-dniowej śmiertelności wewnątrzszpitalnej związanej z PE

wystarczająco wysokie prawdopodobieństwo PE, aby wskazywać na konieczność swobodnego leczenia PE oraz „wykluczoną PE” jako wystarczająco niskie prawdopodobieństwo PE, aby uzasadnić wstrzymanie się od wdrożenia swobodnego leczenia PE z akceptowalnie niskim ryzykiem.

3.1. OBRAZ KLINICZNY

Zatorowość płucna może początkowo pozostawać nierozpoznana, ponieważ objawy podmiotowe i przedmiotowe są niespecyficzne (tab. 3). Gdy obraz kliniczny budzi podejrzenie PE u danego pacjenta, należy przeprowadzić dalsze obiektywne badania. U większości pacjentów PE podejrzewa się na podstawie duszności, bólu w klatce piersiowej, omdlenia lub stanu przedomdleniowego i/lub krwiopłucia [81–83]. Niedociśnienie tętnicze i wstrząs występują rzadko, lecz są istotne klinicznie, ponieważ wskazują na centralną PE i/lub znacznie zmniejszoną rezerwę hemodynamiczną. Omdlenie stwierdza się rzadko, ale może ono występować niezależnie od obecności niestabilności hemodynamicznej [84]. Wreszcie PE może być całkowicie bezobjawowa i zostać wykryta przypadkowo podczas badań diagnostycznych związanych z inną chorobą albo w sekcji zwłok.

Ból w klatce piersiowej stanowi częsty objaw PE; jest zazwyczaj spowodowany podrażnieniem opłucnej z powodu zatorów obwodowych prowadzących do zawału płuca [85]. W centralnej PE ból w klatce piersiowej może mieć charakter typowo stenokardialny i może odzwierciedlać niedokrwienie RV, wymagające diagnozowania różnicowego z ostrym zespołem wieńcowym (ACS) lub rozwarstwieniem aorty. Duszność może być ostra i ciężka w centralnej PE; w przypadku małej obwodowej PE jest zazwyczaj łagodna i może być przejściowa. U pacjentów z wcześniej istniejącą niewydolnością serca lub chorobą płuc nasilenie duszności może być jedynym objawem wskazującym na PE.

Tabela 3. Charakterystyka kliniczna chorych z podejrzeniem PE w izbie przyjęć (na podstawie Pollacka i wsp., 2011) [82]

Cecha	PE potwierdzona (n = 1880)	PE niepotwierdzona (n = 528)
Duszność	50%	51%
Ból opłucnowy w klatce piersiowej	39%	28%
Kaszel	23%	23%
Ból podmostkowy w klatce piersiowej	15%	17%
Gorączka	10%	10%
Krwioplucie	8%	4%
Omdlenie	6%	6%
Jednostronny ból kończyny dolnej	6%	5%
Objawy DVT (jednostronny obrzęk kończyny dolnej)	24%	18%

DVT — zakrzepica żył głębokich; PE — zatorowość płucna

Znajomość czynników predysponujących do VTE jest ważna w określaniu prawdopodobieństwa PE, które wzrasta wraz z liczbą obecnych czynników predysponujących; jednak aż u 30% chorych z PE nie można wykryć żadnych czynników prowokujących [86]. W gazometrii hipoksemia jest uważana za typowy objaw w ostrej PE, ale aż u 40% pacjentów stwierdza się prawidłową saturację tlenu w krwi tętniczej, a u 20% prawidłowy gradient pęcherzykowo-tętniczy tlenu [87, 88]. Często obecna jest również hipokapnia. Zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej jest zwykle nieprawidłowe i chociaż jego wynik nierzadko jest niespecyficzny dla PE, umożliwia wykluczenie innych przyczyn duszności lub bólu w klatce piersiowej [89]. Pomocne może być zidentyfikowanie zmian elektrokardiograficznych wskazujących na przeciążenie RV, takich jak odwrócenie załamka T w odprowadzeniach V_1 – V_4 , zespół QR w V_1 , zespół S1Q3T3 oraz niepełny lub całkowity blok prawej odnogi pęczka Hisa. Te zmiany elektrokardiograficzne zwykle występują w cięższych przypadkach PE [90], natomiast w łagodniejszych przypadkach jedyną nieprawidłowością może być tachykardia zatokowa, obecna u 40% pacjentów. Wreszcie, arytmia przedsionkowa, najczęściej w postaci migotania przedsionków, może się wiązać z ostrą PE.

3.2. OSZACOWANIE PRAWDOPODOBIENSTWA KLINICZNEGO

Mimo ograniczonej czułości i swoistości poszczególnych objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz wyników podstawowych badań dodatkowych, ich łączna subiektywna ocena przez lekarza lub zastosowanie zasad predykcji umożliwia rozróżnienie wśród chorych z podejrzeniem PE różnych

kategorii klinicznego, wstępnego (*pre-test probability*) prawdopodobieństwa, które odpowiada wzrastającej częstości występowania potwierdzonej PE. Ponieważ prawdopodobieństwo PE po teście, np. po tomografii komputerowej (CT) zależy nie tylko od właściwości samego testu diagnostycznego, ale także od prawdopodobieństwa PE sprzed badania, ocena prawdopodobieństwa klinicznego jest podstawowym elementem we wszystkich algorytmach diagnostycznych dotyczących PE.

Wartość oceny klinicznej została potwierdzona w kilku dużych badaniach klinicznych [91–93], w tym w *Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis* (PIOPED) [94]. Należy pamiętać, że ocena kliniczna zazwyczaj obejmuje powszechnie dostępne badania, takie jak zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej i elektrokardiogram w celu diagnostyki różnicowej. Jednak w ocenie klinicznej brakuje standaryzacji; dlatego wprowadzono wyraźne reguły predykcji, z których najczęściej stosowana jest skala opracowana przez Wellsa i wsp. (tab. 4) [95]. Została ona szeroko potwierdzona zarówno w schemacie obejmującym 3 (niskie, pośrednie i wysokie prawdopodobieństwo kliniczne PE), jak i 2 kategorie (PE prawdopodobna lub mało prawdopodobna) [96–100]. Skala ta jest prosta i bazuje na łatwych do uzyskania informacjach, jednak jeden subiektywny element (rozpoznanie alternatywne mniej prawdopodobne niż PE), może zmniejszać powtarzalność skali Wellsa między różnymi obserwatorami [101–103]. W Europie stosowana jest również zmodyfikowana wersja skali genewskiej (tab. 4) [93]. Ta prosta wystandaryzowana skala opiera się w całości na zmiennych klinicznych. Obydwie skale zostały odpowiednio zweryfikowane [104–106].

Ostatnio zarówno skala Wellsa, jak i zmodyfikowana skala genewska zostały uproszczone w celu zwiększenia ich przydatności w praktyce klinicznej (tab. 4) [107, 108]; obydwie wersje poddano ocenie wewnętrznej i zewnętrznej [105, 109]. Niezależnie od tego, która skala zostanie użyta, odsetek pacjentów, u których można się spodziewać potwierdzonej PE wynosi ok. 10% w kategorii niskiego prawdopodobieństwa, 30% w kategorii pośredniego prawdopodobieństwa oraz 65% w kategorii wysokiego prawdopodobieństwa [104]. W przypadku zastosowania klasyfikacji dwustopniowej odsetek pacjentów z potwierdzoną PE w kategorii „PE mało prawdopodobna” wynosi ok. 12% [104].

3.3. D-DIMER

Stężenie D-dimeru wzrasta w surowicy w obecności ostrego zakrzepu ze względu na równoczesną aktywację układu krzepnięcia i fibrylizy. Negatywna wartość predykcyjna testów D-dimeru jest wysoka i prawidłowe stężenie tego parametru wskazuje na niskie prawdopodobieństwo ostrej DVT lub PE. Z kolei fibryna jest wytwarzana również w wielu stanach, takich jak nowotwory, stany zapalne, krwawienia, urazy, operacje i martwica. Dlatego też dodatnia wartość predykcyjna podwyższonego stężenia D-dimeru jest niska i test D-dimeru nie jest przydatny do potwierdzenia PE.

Tabela 4. Skale wykorzystywane w ocenie klinicznego prawdopodobieństwa PE

Cecha	Reguła przyznawania punktów na podstawie decyzji klinicznej	
	Wersja oryginalna [95]	Wersja uproszczona [107]
Skala Wellsa		
PE lub DVT w wywiadzie	1,5	1
Tętno ≥ 100 bpm	1,5	1
Operacja lub unieruchomienie w ciągu ostatnich 4 tygodni	1,5	1
Krwioplucie	1	1
Aktywna choroba nowotworowa	1	1
Objawy kliniczne DVT	3	1
Alternatywna diagnoza jest mniej prawdopodobna niż PE	3	1
Prawdopodobieństwo kliniczne		
Podział trzypoziomowy		
Niski	0–1	Brak danych
Pośredni	2–6	Brak danych
Wysoki	≥ 7	Brak danych
Podział dwupoziomowy		
PE mało prawdopodobna	0–4	0–1
PE prawdopodobna	≥ 5	≥ 2
Zmodyfikowana skala genewska	Wersja oryginalna [93]	Wersja uproszczona [108]
PE lub DVT w wywiadzie	3	1
Tętno		
75–94 bpm	3	1
≥ 95 bpm	5	2
Operacja lub złamanie w ciągu ostatniego miesiąca	2	1
Krwioplucie	2	1
Aktywna choroba nowotworowa	2	1
Bolesność żył głębokich kończyny dolnej podczas palpacji i jednostronny obrzęk	4	1
Wiek > 65 lat	1	1
Prawdopodobieństwo kliniczne		
Skala trzypoziomowa		
Niskie	0–3	0–1
Pośrednie	4–10	2–4
Wysokie	≥ 11	≥ 5
Skala dwupoziomowa		
PE mało prawdopodobna	0–5	0–2
PE prawdopodobna	≥ 6	≥ 3

bpm — uderzenia na minutę; DVT — zakrzepica żył głębokich; PE — zatorowość płucna

Istnieje kilka testów D-dimeru [110, 111]. Test ilościowy immunoenzymatyczny (ELISA) lub testy będące jego pochodnymi charakteryzują się 95-procentową lub wyższą czułością diagnostyczną, a zatem mogą być stosowane u pacjentów w celu wykluczenia PE u osób z niskim lub pośrednim prawdopodobieństwem przed badaniem. W izbie przyjęć ujemny wynik testu D-dimeru metodą ELISA w połączeniu z oceną klinicznego prawdopodobieństwa pozwala na wykluczenie choroby bez wykonywania dalszych badań u ok. 30% pacjentów z podejrzeniem PE [100, 112, 113]. Badania wykazały, że 3-miesięczne ryzyko zakrzepowo-zatorowe wynosiło $< 1\%$ u osób, u których nie wdrożono terapii na podstawie ujemnego wyniku testu (tab. 5) [99, 112–116]; wyniki te potwierdzono w metaanalizie [117].

Ilościowe testy lateksowe i badania aglutynacji pełnej krwi charakteryzują się czułością diagnostyczną $< 95\%$, a zatem są często określane jako umiarkowanie wrażliwe. W badaniach obserwacyjnych testy te okazały się bezpieczne w wykluczeniu obecności PE u chorych z PE mało prawdopodobną oraz u pacjentów z niskim prawdopodobieństwem klinicznym [99, 100, 105]. Nie określono bezpieczeństwa wykorzystania tych testów w celu wykluczenia PE u chorych z pośrednim klinicznym prawdopodobieństwem PE. Testy typu *point-of-care* (testy przyłóżkowe) cechują się umiarkowaną czułością i brakuje danych z badań obserwacyjnych dotyczących PE — z wyjątkiem ostatnio przeprowadzonego badania w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej, z użyciem uproszczonego testu D-dimeru [118], w którym 3-miesięczne ryzyko zakrzepowo-zatorowe wynosiło 1,5% u pacjentów z mało prawdopodobną PE i negatywnym wynikiem testu D-dimeru.

Swoistość testu D-dimeru w przypadku podejrzenia PE systematycznie spada wraz z wiekiem, do prawie 10% u pacjentów > 80 . r. [119]. Najnowsze dowody wskazują na zasadność stosowania dostosowanego do wieku punktu odcięcia w celu zwiększenia efektywności badania D-dimeru w starszym wieku [120, 121]. W ostatniej metaanalizie wartości odcięcia dostosowane do wieku (wiek $\times 10 \mu\text{g/l}$ powyżej 50 lat) pozwoliły zwiększyć swoistość od 34% do 46% przy zachowaniu czułości powyżej 97% [122]. W wielośrodkowym, prospektywnym badaniu oceniono ten dostosowany do wieku punkt odcięcia w grupie 3346 osób. U pacjentów z prawidłowym wynikiem stężenia D-dimeru dostosowanym do wieku nie wykonywano angiografii płuc za pomocą CT i nie poddawano ich terapii, a następnie obserwowano przez 3 miesiące. Spośród 766 pacjentów w wieku 75 lat i więcej 673 osób charakteryzowało się niewysokim prawdopodobieństwem klinicznym PE. Zastosowanie wyniku testu D-dimeru z użyciem punktu odcięcia dostosowanego do wieku (zamiast „standardowego” 500 $\mu\text{g/l}$ punkt odcięcia) pozwoliło na zwiększenie liczby osób, u których można było wykluczyć PE z 43 (6,4%; 95% CI 4,8–8,5%) do 200 (29,7%; 95% CI 26,4–33,3%), bez wzrostu fałszywie ujemnych wyników [123]. Stężenie D-dimeru jest również

Tabela 5. Przydatność diagnostyczna różnych testów do oznaczania stężenia D-dimeru w wykluczaniu ostrej PE na podstawie wyników leczenia

Badanie	Rodzaj testu	Liczba pacjentów (n)	Częstość występowania PE	PE wykluczona na podstawie testu D-dimeru i prawdopodobieństwa klinicznego ^a	Trzymiesięczne ryzyko zakrzepowo-zatorowe (95% CI)
Carrier, 2009 (metaanaliza) [117]	Vidas Exclusion	5622	22%	2246 (40%)	0,1% (0,0–0,4)
Kearon, 2006 [97]; Wells, 2001 [100]	SimpliRed	2056	12%	797 (39%)	0,0% (0,0–0,5)
Leclercq, 2003 [99]; ten Wolde, 2004 [129]; Van Belle, 2006 [130]	Tinaquant	3508	21%	1123 (32%)	0,4 (0,0–1,0)

CI — przedział ufności; PE — zatorowość płucna

^aNiskie lub pośrednie prawdopodobieństwo kliniczne lub PE mało prawdopodobna, w zależności od badania

częściej podwyższone u pacjentów z nowotworem [124, 125], u chorych hospitalizowanych [105, 126] i u kobiet w ciąży [127, 128]. Zatem liczba osób, u których stężenie D-dimeru musi być zmierzone w celu wykluczenia jednej PE (określanych jako liczba chorych, których należy poddać badaniu, aby wykluczyć jeden przypadek choroby — *number needed to test*) waha się między 3 na oddziale ratunkowym do ≥ 10 w wyżej wymienionych sytuacjach klinicznych. Ujemna wartość predykcyjna (ujemnego) badania D-dimeru pozostaje wysoka w takich sytuacjach.

3.4. TOMOGRAFIA KOMPUTEROWA PŁUC

Od czasu wprowadzenia wielorzędowej CT (MDCT) z wysoką rozdzielczością przestrzenną i czasową oraz dobrą jakością kontrastowania naczyń tętniczych angiografia CT stała się w praktyce klinicznej metodą z wyboru służącą do oceny naczyń płucnych w razie podejrzenia PE. Badanie umożliwia odpowiednią wizualizację tętnic płucnych co najmniej do poziomu tętnic segmentalnych [131–133]. W badaniu PIOPED II zaobserwowano czułość wynoszącą 83% i swoistość równą 96% w odniesieniu do MDCT (głównie czterorzędowej) [134]. Badanie PIOPED II naświetliło wpływ klinicznego prawdopodobieństwa na wartość predykcyjną MDCT. U pacjentów z niskim lub pośrednim prawdopodobieństwem klinicznym w skali Wellsa ujemny wynik CT charakteryzował się wysoką negatywną wartością predykcyjną PE (odpowiednio 96% i 89%), podczas gdy w przypadku chorych z wysokim prawdopodobieństwem wstępny wynosiła ona tylko 60%. I odwrotnie, dodatnia wartość predykcyjna dodatniego wyniku CT była wysoka (92–96%) u pacjentów z pośrednim i wysokim prawdopodobieństwem klinicznym, a znacznie mniejsza (58%) u osób z niskim prawdopodobieństwem klinicznym PE. Dlatego lekarze powinni zachować szczególną ostrożność w przypadku rozbieżności między oceną kliniczną i wynikiem MDCT.

Cztery ostatnie badania dostarczyły dowodów na korzyść CT jako samodzielnego testu do wykluczania PE. W pro-

spektywnym badaniu obejmującym 756 osób z klinicznym podejrzeniem PE przyjętych na oddział ratunkowy wszyscy chorzy z wysokim lub niewysokim prawdopodobieństwem PE oraz z dodatnim wynikiem testu dimeru D metodą ELISA zostali poddani zarówno ultrasonografii kończyn dolnych, jak i MDCT [113]. Udział chorych, u których stwierdzono proksymalną DVT w badaniu ultrasonograficznym mimo ujemnego wyniku MDCT, wynosił jedynie 0,9 (95% CI 0,3–2,7%) [113]. W innym badaniu [99] wszyscy pacjenci zaklasyfikowani do grupy z prawdopodobną PE w dychotomicznej skali Wellsa lub osoby z dodatnim wynikiem testu D-dimeru zostali poddani MDCT klatki piersiowej. Trzymiesięczne ryzyko zakrzepowo-zatorowe u pacjentów nieleczonych z powodu ujemnego wyniku CT było niskie (1,1%; 95% CI 0,6–1,9) [99]. W dwóch randomizowanych, kontrolowanych badaniach rezultaty były podobne. W badaniu kanadyjskim porównującym scyntyografię wentylacyjno-perfuzyjną (V/Q) i CT (głównie MDCT) tylko 7 spośród 531 pacjentów (1,3%) z ujemnym wynikiem CT miało DVT, a u 1 chorego wystąpił incydent zakrzepowo-zatorowy w okresie obserwacji [135]. Dlatego też 3-miesięczne ryzyko zakrzepowo-zatorowe przy zastosowaniu samego CT oceniono na 1,5% (95% CI 0,8–2,9) [135]. W badaniu europejskim porównano dwie strategie diagnostyczne oparte na teście D-dimeru i MDCT, w jednym z, a w drugim bez ultrasonografii kompresyjnej kończyn dolnych (CUS) [116]. W grupie, w której wykonywano test D-dimeru, 3-miesięczne ryzyko zakrzepowo-zatorowe wynosiło 0,3% (95% CI 0,1–1,2) wśród 627 pacjentów, niepoddanych terapii — na podstawie ujemnego wyniku D-dimeru lub MDCT.

Zebrane razem powyższe dane sugerują, że ujemny wynik MDCT jest wystarczającym kryterium dla wykluczenia PE u pacjentów z niewysokim prawdopodobieństwem klinicznym tej choroby. Nadal natomiast pozostaje kontrowersyjne, czy pacjenci z negatywnym wynikiem CT, ale z wysokim prawdopodobieństwem klinicznym powinni być dalej diagnozowani. Badanie MDCT wykazujące obecność PE na poziomie segmentalnym lub bardziej proksymalnym stanowi

odpowiedni dowód potwierdzający PE u chorych z niemalym prawdopodobieństwem klinicznym; jednak dodatnia wartość predykcyjna MDCT jest mniejsza u osób z niskim klinicznym prawdopodobieństwem PE i należy rozważyć wykonanie dalszych badań, zwłaszcza jeżeli skrzepliny są obecne jedynie w tętnicach segmentalnych lub subsegmentalnych.

Inną kontrowersyjną kwestią jest znaczenie kliniczne izolowanej subsegmentalnej PE w angiografii CT, czyli obecności skrzepliny na poziomie subsegmentalnym. Zmiana taka była obecna u 4,7% (2,5–7,6%) pacjentów z PE, u których wykonano jednorzędową angiografię CT i u 9,4% (5,5–14,2%) osób, które skierowano na MDCT [136]. Wartość predykcyjna wyniku dodatniego jest niska, a zgodność dotycząca zatorowości dystalnej między różnymi badaczami (*interobserver variability*) — niewielka [137]. W takiej sytuacji można wykonać CUS, aby upewnić się, że pacjent nie ma DVT, które wymagałoby leczenia. U chorego z izolowaną subsegmentalną PE i bez proksymalnej DVT decyzję o rozpoczęciu terapii należy podejmować indywidualnie, biorąc pod uwagę prawdopodobieństwo kliniczne i ryzyko krwawienia.

Wenografia za pomocą CT została uznana za prosty sposób diagnozy DVT u pacjentów z podejrzeniem PE, ponieważ może być połączona z angiografią CT klatki piersiowej w pojedynczej procedurze, przy użyciu tylko jednej iniekcji dożylnego kontrastu. W badaniu PIOPED II połączenie wenografii CT z angiografią CT zwiększyło czułość w przypadku PE z 83% do 90% i charakteryzowało się podobną swoistością (ok. 95%) [134, 138], jednak odpowiedni wzrost wartości predykcyjnej ujemnej nie miał znaczenia klinicznego. Wenografia CT wymaga znacznego zwiększenia dawki promieniowania, co może stanowić problem, zwłaszcza u młodszych kobiet [139]. Ponieważ wenografia CT i CUS wiązały się z podobnymi wynikami u pacjentów z objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi DVT w badaniu PIOPED II [138], należy stosować ultrasonografię zamiast wenografii CT (*patrz rozdział 3.10*).

Przypadkowe wykrycie klinicznie niespodziewanej PE podczas CT jest coraz częstsze — pojawia się w przypadku 1–2% wszystkich CT klatki piersiowej, zwykle u pacjentów z nowotworem, ale także u osób z napadowym migotaniem przedsionków, niewydolnością serca lub z wywiadem migotania przedsionków [140–143]. Nie ma wiarygodnych danych wskazujących, jak postępować w przypadku nieoczekiwanej PE, ale większość ekspertów zgadza się, że chorzy z nowotworem oraz pacjenci ze skrzeplina w tętnicach płatowych lub bardziej proksymalnych powinni być poddani terapii przeciwkrzepliwiej [144].

3.5. SCYNTYGRAFIA PŁUC

Scyntygrafia V/Q jest uznanym badaniem diagnostycznym w PE. Dowiedziono bezpieczeństwa jej stosowania, a liczba opisanych reakcji alergicznych była nieduża. Podstawą tej metody jest dożylna infuzja makroagregatów cząsteczek albumin znakowanych technetem (Tc -99 m, blokujących niewielką

część kapilar płucnych i umożliwiającą scyntygraficzną ocenę perfuzji płuc. Skany perfuzji są połączone z badaniami wentylacji, do oceny której używa się różnych znaczników, takich jak ksenon-(Xe)133, aerozole znakowane Tc -99m lub mikrocząstki węgla znakowane Tc -99m (Technegas). Wykonywanie dodatkowych skanów wentylacyjnych ma na celu zwiększenie swoistości badania: w ostrej PE oczekuje się, że wentylacja będzie prawidłowa w obszarach hipoperfuzji [niezgodność wentylacyjno-perfuzyjna (*mismatch*)] [145, 146]. Według danych *International Commission on Radiological Projection* (ICRP) narażenie na promieniowanie podczas scyntygrafii płuc z użyciem albumin znakowanych Tc -99 m o radioaktywności 100 MBq sięga 1,1 mSv dla przeciętnie zbudowanej osoby dorosłej i tym samym jest istotnie niższe w porównaniu z dawkami stosowanymi podczas spiralnej CT (2–6 mSv) [147, 148].

Ponieważ scyntygrafia V/Q jest badaniem z użyciem mniejszej ilości środka kontrastowego i niższej dawki promieniowania, korzystne jest stosowanie tej procedury u pacjentów ambulatoryjnych z niskim prawdopodobieństwem klinicznym i prawidłowym zdjęciem radiologicznym klatki piersiowej, u młodych chorych (szczególnie kobiet), kobiet w ciąży, u pacjentów z wywiadem anafilaksji po zastosowaniu środka kontrastowego i silnym dodatnim wywiadem alergicznym, w ciężkiej niewydolności nerek oraz u pacjentów ze szpiczakiem i paraproteinemią [149].

Wyniki scyntygrafii płuc często klasyfikuje się zgodnie z kryteriami ustalonymi w badaniu PIOPED — prawidłowe lub prawie prawidłowe, niskie, pośrednie (niediagnostyczne) i wysokie prawdopodobieństwo PE [94]. Kryteria klasyfikacji były przedmiotem dyskusji i modyfikacji [150, 151]. W celu ułatwienia komunikacji z lekarzami preferuje się klasyfikację trzystopniową — prawidłowy skan (wykluczający PE), skan o wysokim prawdopodobieństwie (uważany za diagnostyczny dla PE u większości pacjentów) i skan niediagnostyczny [135, 152, 153]. Prospektywne badania kliniczne wskazują, że bezpieczne jest odstępianie od leczenia przeciwkrzepliwego u chorych z prawidłowym wynikiem scyntygrafii perfuzyjnej. Zostało to ostatnio udowodnione w badaniach randomizowanych porównujących scyntyografię V/Q z CT [135]. Analiza danych z ostatniego badania PIOPED II potwierdziła skuteczność scyntygrafii V/Q o wysokim prawdopodobieństwie przy potwierdzaniu diagnozy PE oraz skanu prawidłowego dla wykluczania PE [154]. Wykonywanie jedynie badania perfuzyjnego jest dopuszczalne u pacjentów z prawidłowym wynikiem zdjęcia rentgenowskiego klatki piersiowej; w tej sytuacji każdy ubytek perfuzji będzie uznawany za niezgodność (*mismatch*) [155]. Wysoka częstość skanów niediagnostycznych o pośrednim prawdopodobieństwie PE jest przyczyną krytyki, ponieważ wskazuje na konieczność wykonywania dalszych badań diagnostycznych. Zaproponowano różne strategie rozwiązania tego problemu, w szczególności dołączenie prawdopodobieństwa klinicznego [91, 156, 157].

Wyniki najnowszych badań wskazują, że obrazowanie metodą tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT), z niskodawkową CT lub bez niej, może zmniejszyć częstość występowania skanów niediagnostycznych [152, 158–161]. Obrazowanie SPECT może nawet umożliwić zastosowanie zautomatyzowanych algorytmów detekcji dla PE [162]. Należy przeprowadzić szeroko zakrojone badania w celu potwierdzenia wartości diagnostycznej tych nowych strategii postępowania.

3.6. ARTERIOGRAFIA PŁUCNA

Arteriografia płucna pozostawała przez dziesięciolecia metodą referencyjną w diagnostyce lub wykluczaniu PE, ale obecnie jest rzadko wykonywana, ponieważ mniej inwazyjna angiografia CT cechuje się podobną wartością diagnostyczną [163]. Arteriografia płucna jest częściej wykorzystywana w ukierunkowanym przezskórnym leczeniu ostrej PE za pomocą cewników. Subtrakcyjna angiografia cyfrowa (DSA) wymaga mniej środka kontrastowego niż konwencjonalne nagranie angiografi (cineangiography) i charakteryzuje się doskonałą jakością obrazowania obwodowych naczyń płucnych u pacjentów, którzy mogą wstrzymać oddech; jest mniej przydatna do obrazowania głównych naczyń płucnych z powodu artefaktów spowodowanych ruchem serca.

Diagnozę ostrej PE stawia się na podstawie bezpośrednich dowodów obecności skrzepliny w dwóch projekcjach lub w postaci ubytków perfuzji bądź amputacji odgałęzienia tętnicy płucnej [94]. Małe skrzepliny (o wielkości 1–2 mm) w tętnicach subsegmentalnych mogą być wizualizowane za pomocą DSA, ale obserwacja ta wiąże się z dużą zmiennością między poszczególnymi badaczami (*inter-observer variability*) [164, 165]. Pośrednie objawy PE, takie jak powolny przepływ kontrastu, regionalna hipoperfuzja i opóźniony lub zmniejszony przepływ krwi żyłnej płuc nie są zweryfikowane, a tym samym nie są diagnostyczne. Można stosować skalę Millera do ilościowej oceny stopnia obliteracji światła naczynia [166].

Arteriografia płucna nie jest pozbawiona ryzyka powikłań. W badaniu z udziałem 1111 pacjentów śmiertelność związana z procedurą wynosiła 0,5%, poważne powikłania niezakończone zgonem wystąpiły w 1% przypadków, a drobne komplikacje u 5% chorych [167]. Większość zgonów zanotowano wśród osób z niestabilnością hemodynamiczną lub z niewydolnością oddechową. Ryzyko krwawienia związane z miejscem wkłucia zwiększa się, jeśli podjęto próbę trombolizy u chorych z PE zdiagnozowaną w trakcie arteriografii płucnej [168].

Podczas arteriografii płucnej powinno się zawsze wykonywać pomiary hemodynamiczne w celu oceny nasilenia PE, ponieważ mogą one wskazywać na inne zaburzenia krążeniowo-oddechowe. U chorych niestabilnych hemodynamicznie należy zmniejszyć objętość środka kontrastowego i unikać iniekcji nieselektywnych [169].

3.7. ANGIOGRAFIA METODĄ REZONANSU MAGNETYCZNEGO

Angiografię metodą rezonansu magnetycznego (MRA) oceniano już przez kilka lat przy podejrzeniu PE, ale wyniki szeroko zakrojonych badań zostały opublikowane dopiero niedawno [170, 171]. Wskazują one, że technika ta, chociaż obiecująca, nie jest jeszcze gotowa do zastosowania w praktyce klinicznej ze względu na niską czułość, duży odsetek badań niejednoznacznych i małą dostępność w większości placówek ratunkowych. Hipoteza, że ujemny wynik MRA w połączeniu z brakiem proksymalnej DVT w CUS może bezpiecznie wykluczyć klinicznie istotną PE, jest obecnie oceniana w wielośrodkowym badaniu (ClinicalTrials.gov NCT 02059551).

3.8. BADANIE ECHOKARDIOGRAFICZNE

Ostra PE może prowadzić do przeciążenia ciśnieniowego RV i dysfunkcji komory, które może być wykryte za pomocą echokardiografii. Ze względu na specyficzną geometrię RV nie istnieje pojedynczy parametr echokardiograficzny dostarczający szybkiej i niezawodnej informacji o wielkości i funkcji RV. To dlatego echokardiograficzne kryteria rozpoznawania PE różniły się między poszczególnymi badaniami. W związku z ujemną wartością predykcyjną echokardiografii rzędu 40–50% ujemny wynik badania nie wyklucza PE [157, 172, 173]. Z kolei cechy przeciążenia lub dysfunkcji RV mogą być obecne również przy braku ostrej PE i wynikać z jednoczesnej choroby serca lub płuc [174].

Poszerzenie RV jest obecne u co najmniej 25% pacjentów z PE i jego wykrycie za pomocą echokardiografii lub CT jest przydatne w stratyfikacji ryzyka choroby. Objawy echokardiograficzne — oparte albo na zakłóconym wyrzucie krwi z RV (tzw. „objaw 60/60”), albo na upośledzonej kurczliwości wolnej ściany RV w porównaniu z wierzchołkiem RV (tzw. „objaw McConnella”) — cechują się wysoką dodatnią wartością prognostyczną dla PE, nawet przy obecności uprzednio istniejących chorób sercowo-płucnych [175]. Powinno się stwierdzić obecność dodatkowych echokardiograficznych cech przeciążenia ciśnieniowego, aby uniknąć fałszywego rozpoznania ostrej PE u pacjentów z hipokinezą lub akinezą wolnej ściany RV w przebiegu zawału RV, co może naśladować objaw McConnella [176]. Pomocny może być pomiar skurczowego ruchu płaszczyzny pierścienia zastawki trójdzielnej (TAPSE) [177]. Nowe echokardiograficzne parametry oceny funkcji RV oparte na obrazowaniu tkanki metodą doplera i ocenie odkształcenia ściany mogą być nieprawidłowe przy obecności ostrej PE, ale są niespecyficzne i również mogą nie wykazywać nieprawidłowości u hemodynamicznie stabilnych chorych, mimo obecności PE [178–181].

Z tych powodów badanie echokardiograficzne nie jest zalecane jako element planowej strategii diagnostycznej u stabilnych hemodynamicznie chorych z prawidłowym ciśnieniem krwi, u których podejrzewa się PE [157]. Odwrot-

nie, u osób z podejrzeniem PE wysokiego ryzyka, z objawami wstrząsu lub hipotonią, brak echokardiograficznych cech przeciążenia lub dysfunkcji RV praktycznie wyklucza PE jako przyczynę niestabilności hemodynamicznej. Ponadto badanie echokardiograficzne może pomóc w ustaleniu innej przyczyny wstrząsu, wykazując obecność tamponady serca, ostrej niewydolności zastawkowej, ciężkiego odcinkowego lub uogólnionego upośledzenia funkcji LV, rozwarstwienia aorty lub hipowolemii. Odwrotnie, wyraźne cechy przeciążenia i dysfunkcji RV u niewydolnego hemodynamicznie chorego z podejrzeniem PE są bardzo sugestywne i mogą usprawiedliwić wdrożenie intensywnej terapii, zwłaszcza gdy ze względu na krytyczny stan pacjenta muszą wystarczyć przyłóżkowe badania diagnostyczne [182].

Ruchome skrzepliny w prawym sercu są wykrywane podczas echokardiografii przezklatkowej lub echokardiografii przezprzełykowej (TEE) (lub w angiografii CT) u mniej niż 4% niewyselekcjonowanych pacjentów z PE [183–185], ale częstość ich występowania może sięgać 18% w warunkach intensywnego nadzoru [185]. Mobilne skrzepliny w jamach prawego serca w zasadzie potwierdzają rozpoznanie PE, a ich obecność wiąże się z dysfunkcją RV i wysoką wczesną śmiertelnością [184, 186, 187]. Można rozważyć wykonanie TEE w celu poszukiwania skrzeplin w głównych tętnicach płucnych w konkretnych sytuacjach klinicznych [188, 189]. Ze względu na wysoką częstość występowania obustronnych centralnych zatorów płuc u większości chorych niestabilnych hemodynamicznie warto u tych pacjentów wykonać TEE [190].

U niektórych osób z podejrzeniem ostrej PE echokardiografia może wykazać zwiększenie grubości ściany RV i/lub prędkość fali zwrotnej niedomykalności trójdzielnej wykraczającą poza wartości wskazujące na ostre przeciążenie ciśnieniowe RV. W tych przypadkach w diagnostyce różnicowej należy brać pod uwagę przewlekłe nadciśnienie płucne (PH), zwłaszcza CTEPH.

3.9. ULTRASONOGRAFIA KOMPRESYJNA ŻYL

W większości przypadków źródłem pochodzenia PE jest DVT kończyn dolnych. W klasycznym badaniu wykorzystującym wenografię DVT wykazano u 70% chorych z rozpoznaną PE [191]. Obecnie CUS kończyn dolnych w szerokim zakresie zastąpiła wenografię w diagnostyce DVT. Czułość CUS w przypadku objawowej DVT wynosi ponad 90%, natomiast swoistość ok. 95% [192, 193]. Za pomocą tej techniki można wykazać DVT u 30–50% chorych z PE [116, 192, 193], zaś uwidocznienie proksymalnej DVT uzasadnia rozpoczęcie leczenia antykoagulacyjnego bez konieczności przeprowadzenia dalszych testów [194].

W sytuacji podejrzenia PE, CUS może się ograniczać do prostej oceny czterech miejsc (pachwiny i doły podkolano-we). Jedynym uznanym kryterium diagnostycznym DVT jest, wskazująca na obecność zakrzepu, niecałkowita kompresja żyły, natomiast kryteria oparte na przepływie krwi są nie-

wiarygodne. Korzyści diagnostyczne wynikające z zastosowania CUS w podejrzeniu PE można zwiększyć, wykonując kompletne badanie ultrasonograficzne obejmujące dystalne naczynia żyłne. W dwóch ostatnio przeprowadzonych badaniach oceniano odsetek pacjentów z podejrzeniem PE i dodatnim wynikiem testu D-dimeru, u których można było wykryć DVT poprzez wykonanie kompletnego badania CUS [195, 196]. Wydajność diagnostyczna pełnego badania CUS była niemal 2-krotnie wyższa niż proksymalnej CUS, jednak u znacznego odsetka (26–36%) pacjentów z dystalną DVT nie występowało PE w badaniu MDCT klatki piersiowej. Natomiast dodatni wynik proksymalnej CUS charakteryzuje się wysoką dodatnią wartością predykcyjną dla PE, co potwierdzają dane z dużego prospektywnego badania, w którym u 524 pacjentów wykonano zarówno MDCT, jak i CUS. Czułość CUS w wykrywaniu PE potwierdzonym w MDCT wynosiła 39%, a jej swoistość 99% [194]. Prawdopodobieństwo pozytywnego wyniku badania CUS w odcinku proksymalnym u pacjentów z podejrzeniem PE jest większe u chorych z objawami związanymi z układem żylnym kończyn dolnych niż u osób bez objawów [192, 193].

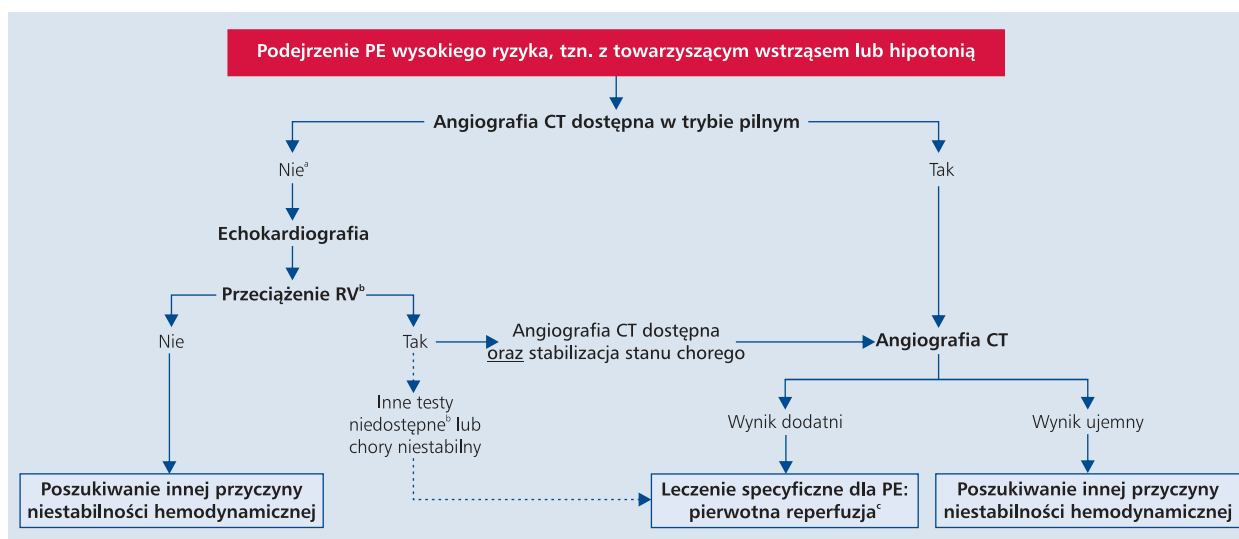
3.10. STRATEGIE DIAGNOSTYCZNE

Badania obejmujące duże grupy pacjentów wskazują, że częstość występowania potwierdzonej PE u osób poddawanych diagnostyce z powodu podejrzenia choroby jest raczej niska (10–35%) [99, 100, 113, 116, 197]. Dlatego też jest uzasadnione stosowanie algorytmów postępowania. Zaproponowano i zatwierdzono różne kombinacje oceny klinicznej, pomiaru D-dimeru w osoczu i badań obrazowych. Te strategie postępowania analizowano u pacjentów z podejrzeniem PE zgłaszających się na oddział ratunkowy [99, 113, 114, 116, 197], u chorych hospitalizowanych, a ostatnio u osób zgłaszających się do lekarza pierwszego kontaktu [118, 126]. Niedostosowanie się do opartych na dowodach naukowych strategii diagnostycznych i niezastosowanie antykoagulacji wiązało się ze znacznym wzrostem liczby epizodów DVT i nagłej śmierci sercowej w obserwacji 3-miesięcznej [198]. Najprostsze algorytmy diagnostyczne w przypadku podejrzenia PE (z oraz bez wstrząsu lub hipotonii) przedstawiono odpowiednio na rycinach 3 i 4, jednak uznaje się, że podejście diagnostyczne do pacjenta z podejrzeniem PE może się różnić, w zależności od dostępności i doświadczenia w wykonywaniu oraz interpretacji specyficznych testów w różnych szpitalach i klinikach. Dlatego też w tabeli 6 przedstawiono alternatywne, potwierdzone w badaniach, algorytmy diagnostyczne.

Strategię diagnostyczną w przypadku podejrzenia ostrej PE u kobiet w ciąży omówiono w rozdziale 8.1.

3.10.1. Podejrzenie zatorowości płucnej ze wstrząsem lub hipotonią

Zaproponowaną strategię przedstawiono na rycinie 3. Podejrzenie PE wysokiego ryzyka jest sytuacją bezpośred-

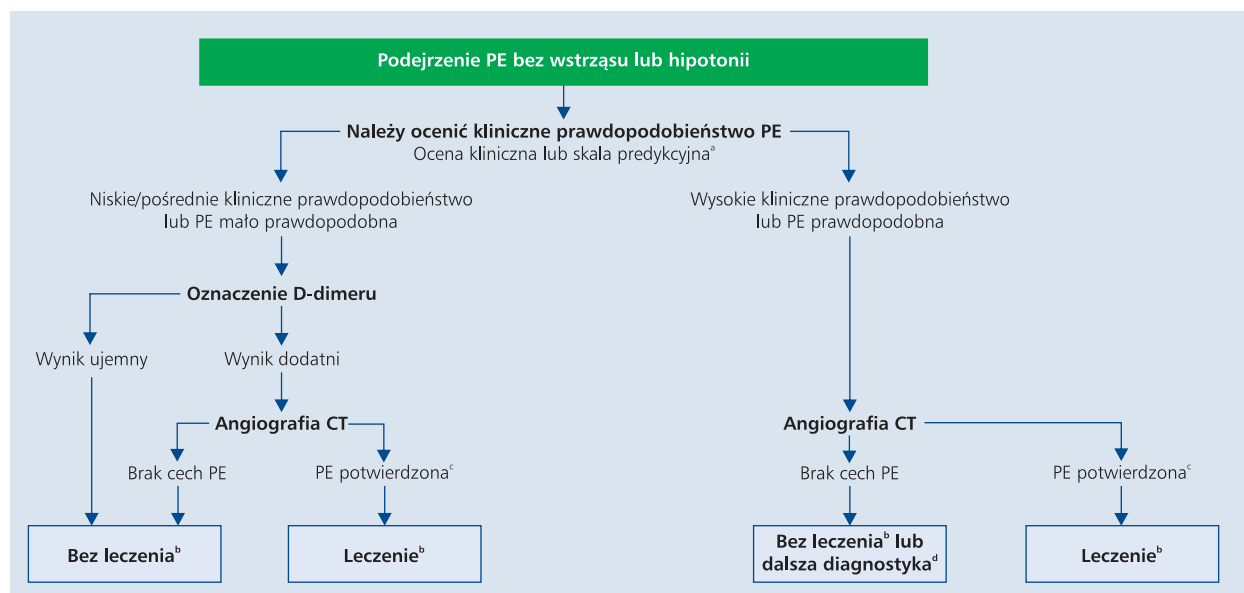


Rycina 3. Algorytm diagnostyczny dotyczący chorych z podejrzeniem zatorowości płucnej (PE) z grupy wysokiego ryzyka, tzn. z towarzyszącym wstrząsem lub hipotonią; CT — tomografia komputerowa; RV — prawa komora

^aObejmuje również przypadki, w których stan chorego pozwala jedynie na wykonanie przyłóżkowych badań diagnostycznych

^bOprócz rozpoznania dysfunkcji RV, echokardiografia przyłóżkowa może (w niektórych przypadkach) bezpośrednio potwierdzić PE poprzez uwidocznienie skrępliny w jamach prawego serca. Dodatkowe badania przyłóżkowe obejmują echokardiografię przezprzełykową, która może wykazać zatory w tętnicy płucnej i jej odgałęzieniach oraz obustronną ultrasonografię kompresyjną kończyn, która może potwierdzić zakrzepicę żył głębokich i pomóc w podjęciu decyzji terapeutycznej

^cTromboliza, alternatywnie embolektomia chirurgiczna lub za pomocą cewnika (rozdział 5)



Rycina 4. Algorytm diagnostyczny dotyczący chorych z podejrzeniem zatorowości płucnej (PE) niewysokiego ryzyka; CT — tomografia komputerowa

^aDwa alternatywne schematy klasyfikacji mogą być użyte do oceny klinicznego prawdopodobieństwa PE: trzy-poziomowy schemat (niskie, pośrednie i wysokie prawdopodobieństwo) lub dwupoziomowy (mało prawdopodobna i prawdopodobna PE). Użycie testów do oznaczenia stężenia D-dimeru o pośredniej czułości powinno być zarezerwowane dla chorych z niskim prawdopodobieństwem lub zaklasyfikowanych do grupy z mało prawdopodobną PE. Natomiast wysokiej czułości testy służące do oznaczania D-dimeru mogą być również stosowane u chorych z pośrednim prawdopodobieństwem PE. Ocena stężenia D-dimeru w osoczu ma ograniczoną przydatność u hospitalizowanych pacjentów z podejrzeniem PE

^bLeczenie przeciwkrzepliwe w PE

^cUważa się, że angiografia CT jest diagnostyczna w rozpoznaniu PE, jeśli wykazuje PE na poziomie segmentalnym lub bardziej proksymalnie

^dW przypadku ujemnego wyniku angiografii CT u pacjentów z wysokim prawdopodobieństwem należy rozważyć dalszą diagnostykę przed zaprzestaniem leczenia specyficznego dla PE

Zalecenia dotyczące rozpoznawania PE

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmien- nictwo ^c
Podejrzanie PE ze wstrząsem lub hipotonią			
Przy podejrzeniu PE wysokiego ryzyka, ze wstrząsem lub hipotonią, zaleca się pilną angiografię CT lub przyłóżkową echokardiografię przezklatkową (zależnie od dostępności i sytuacji klinicznej) w celach diagnostycznych	I	C	[182]
U chorych z podejrzeniem PE wysokiego ryzyka i cechami dysfunkcji RV, których stan kliniczny nie pozwala na wykonanie angiografii CT potwierdzającej PE, można rozważyć przyłóżkową diagnostykę w kierunku zakrzepicy żyłnej i/lub skrzeplin w tętnicy płucnej za pomocą CUS lub TEE w celu potwierdzenia PE, jeśli badania te są bezpośrednio dostępne	IIb	C	[188, 189]
Można rozważyć wykonanie angiografii płucnej u pacjentów niestabilnych skierowanych bezpośrednio do pracowni hemodynamicznej, jeśli wykluczono ostry zespół wieńcowy w badaniu hemodynamicznym, a PE wydaje się prawdopodobnym klinicznie alternatywnym rozpoznaniem	IIb	C	
Podejrzanie PE bez wstrząsu lub hipotonii			
Zaleca się u stosowanie zweryfikowanych kryteriów przy rozpoznawaniu PE	I	B	[198]
Ocena kliniczna			
Zaleca się przeprowadzenie diagnostyki na podstawie prawdopodobieństwa klinicznego określonego na podstawie oceny klinicznej lub zweryfikowanej skali predykcji	I	A	[92–94, 99, 100, 104–106]
Ocena D-dimeru			
Ocena D-dimeru jest zalecana u pacjentów ambulatoryjnych/pacjentów w izbach przyjęć z niskim lub pośrednim prawdopodobieństwem klinicznym lub z PE mało prawdopodobną w celu zredukowania liczby niepotrzebnych badań obrazowych i napromieniowania; preferowane są testy o wysokiej czułości	I	A	[99, 100, 112–116, 135]

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmien- nictwo ^c
U pacjentów z niskim prawdopodobieństwem PE lub z PE mało prawdopodobną prawidłowe stężenie D-dimeru oznaczonego w teście o wysokiej lub umiarkowanej czułości wyklucza PE	I	A	[99, 100, 112–116]
U chorych z umiarkowanym prawdopodobieństwem PE i ujemnym wynikiem testu o umiarkowanej czułości można rozważyć wykonanie dalszych badań	IIb	C	[99, 100, 105]
Nie zaleca się pomiaru stężenia D-dimeru u chorych z wysokim prawdopodobieństwem klinicznym, ponieważ prawidłowy wynik nie wyklucza w bezpieczny sposób PE nawet w teście o wysokiej czułości	III	B	[110, 111]
Angiografia CT^d			
Prawidłowy wynik angiografii CT w bezpieczny sposób wyklucza PE u chorych z niskim lub pośrednim klinicznym prawdopodobieństwem PE lub PE mało prawdopodobną	I	A	[99, 113, 116, 135]
Prawidłowy wynik angiografii CT może w bezpieczny sposób wykluczyć PE u chorych z wysokim prawdopodobieństwem klinicznym PE lub PE prawdopodobną	IIa	B	[99]
Angiografia CT wykazująca zator segmentalny lub położony bardziej proksymalnie potwierdza PE	I	B	[134]
Można rozważyć wykonanie dalszych testów diagnostycznych w celu potwierdzenia PE w przypadku stwierdzenia izolowanej skrzepliny na poziomie subsegmentalnym	IIb	C	[134]
Scyntygrafia V/Q			
Prawidłowy wynik scyntygrafii perfuzyjnej płuc wyklucza PE	I	A	[83, 94, 114, 135]
Wynik scyntygrafii V/Q wskazujący na wysokie prawdopodobieństwo potwierdza PE	IIa	B	[94]
Niediagnostyczny wynik scyntygrafii V/Q może wykluczać rozpoznanie PE, jeśli na podstawie CUS wykluczono proksymalną DVT u pacjenta z niskim prawdopodobieństwem klinicznym lub PE mało prawdopodobną	IIa	B	[83, 114, 135]

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
CUS kończyn dolnych			
Można rozważyć wykonanie CUS kończyn dolnych w celu poszukiwania proksymalnej DVT u wybranych pacjentów z podejrzeniem PE w celu uniknięcia dalszych badań obrazowych, jeśli wynik CUS potwierdzi proksymalną DVT	IIb	B	[113, 114, 116]
Wynik CUS kończyn dolnych wskazujący na proksymalną DVT u pacjenta z klinicznym podejrzeniem PE potwierdza rozpoznanie PE	I	B	[116, 194]
Jeśli w CUS obecna jest jedynie zakrzepica dystalna, należy rozważyć wykonanie dalszych badań w celu potwierdzenia PE	IIa	B	[116]
Angiografia płucna			
Można rozważyć wykonanie angiografii płuc w przypadku rozbieżności między oceną kliniczną i wynikami obrazowych badań nieinwazyjnych	IIb	C	[134]
MRA			
Nie należy wykonywać MRA w celu wykluczenia PE	III	A	[170, 171]

CT — tomografia komputerowa (angiografia płucna metodą tomografii komputerowej); CUS — ultrasonografia kompresyjna żył; DVT — zakrzepica żył głębokich; MRA — angiografia metodą rezonansu magnetycznego; PE — zatorowość płucna; RV — prawa komora; TEE — echokardiografia przezprzełykowa; V/Q — wentylacyjno-perfuzyjna

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

^dOdnosi się do wielorzędowej CT

ną w tej populacji [202]. Oznaczenie to jest również mniej przydatne u pacjentów hospitalizowanych, ponieważ liczba chorych, których należy poddać ocenie stężenia D-dimeru, aby uzyskać klinicznie istotny wynik negatywny, jest wysoka.

W większości ośrodków, wykonuje się MDCT jako drugie badanie u osób ze zwiększonym stężeniem D-dimeru, a jako pierwsze u pacjentów z wysokim klinicznym prawdopodobieństwem PE. Wynik angiografii CT uważa się za diagnostyczny dla PE, gdy wykazuje obecność skrzeplin w obrębie co najmniej segmentalnej części tętniczego drzewa płucnego. Niekiedy wyniki fałszywie ujemne MDCT stwierdza się u pacjentów z wysokim prawdopodobieństwem klinicznym PE [134], jednak taka sytuacja jest rzadka, a 3-miesięczne ryzyko zakrzepowo-zatorowe w tych przypadkach jest niskie [99]. Dlatego też u tych pacjentów kontrowersyjna jest

zarówno konieczność przeprowadzenia dalszych badań, jak i ich charakter.

Wartość ultrasonografii kompresyjnej kończyn dolnych

W pewnych przypadkach CUS może się okazać użytecznym badaniem diagnostycznym, zwłaszcza u chorych z podejrzeniem PE. Badanie to obrazuje DVT u 30–50% pacjentów z PE [116, 192, 193] i zidentyfikowanie proksymalnej DVT u pacjenta z podejrzeniem PE jest wystarczające, aby uzasadnić wdrożenie leczenia przeciwkrzepliwego [194] bez dalszej diagnostyki. Dlatego też opcją może być wykonanie CUS u pacjentów ze względnymi przeciwwskazaniami do CT, takimi jak niewydolność nerek, alergia na kontrast lub ciąża [195, 196].

Rola scyntygrafii wentylacyjno-perfuzyjnej

W ośrodkach, w których scyntygrafia V/Q jest łatwo dostępna, technika ta stanowi uznaną opcję dla chorych z podwyższonym stężeniem D-dimeru oraz przeciwwskazaniami do wykonania CT. Ponadto, przeprowadzenie scyntygrafii V/Q może być bardziej korzystne niż CT ze względu na uniknięcie niepotrzebnego promieniowania, szczególnie u chorych młodszych i kobiet, u których CT klatki piersiowej może podnieść ryzyko wystąpienia raka piersi w ciągu całego życia [139]. Scyntygrafia V/Q płuc jest diagnostyczna (wynik prawidłowy lub o wysokim prawdopodobieństwie) u ok. 30–50% pacjentów z podejrzeniem PE zgłaszających się na izbę przyjęć [83, 94, 135, 203]. Proporcja diagnostycznych skanów V/Q jest większa u osób z prawidłowym wynikiem zdjęcia rentgenowskiego klatki piersiowej i dlatego słuszne jest zalecenie wykorzystywania scyntygrafii w ramach badania obrazowego pierwszego rzutu u pacjentów z podejrzeniem PE w młodszych wieku [204].

Liczba osób z niejednoznacznym wynikiem może być również zmniejszona po uwzględnieniu prawdopodobieństwa klinicznego [94]. Zatem u pacjentów z niediagnostycznym wynikiem scyntygrafii płuc i niskim prawdopodobieństwem klinicznym PE częstość występowania potwierdzonej PE jest niska [94, 157, 203]. Negatywna wartość predykcyjna tego połączenia jest dodatkowo zwiększona przy braku DVT kończyn dolnych w badaniu CUS. Jeśli scyntygrafia płuc wskazuje na wysokie prawdopodobieństwo PE u pacjenta z niskim prawdopodobieństwem klinicznym, w indywidualnych przypadkach może być konieczne potwierdzenie rozpoznania na podstawie innych badań.

3.11. OBSZARY NIEPEWNOŚCI

Mimo znacznego postępu w diagnostyce PE istnieje kilka zagadnień nierozstrzygniętych. Nadal dyskusyjna jest wartość diagnostyczna i znaczenie kliniczne pojedynczego subsegmentalnego ubytku wypełnienia w badaniu MDCT [136, 137]. Niedawno opublikowana analiza retrospektywna przeprowadzona w dwóch grupach pacjentów z podejrzeniem PE

wykazała podobne wyniki (pod względem 3-miesięcznego nawrotu i śmiertelności) między chorymi z subsegmentalną i bardziej proksymalną PE; wyniki w dużej mierze zależały od chorób współistniejących [205]. Definicja subsegmentalnej PE musi jeszcze zostać ujednoczona, a pojedynczy defekt subsegmentalny prawdopodobnie nie ma takiego samego znaczenia klinicznego jak liczne, subsegmentalne skrzepliny.

Istnieje również coraz więcej dowodów wskazujących na nadrozpozawalność PE [206]. Randomizowane porównanie wykazało, że chociaż w CT częściej wykrywa się PE niż w scyntygrafii V/Q, 3-miesięczne rokowanie było podobne, niezależnie od zastosowanej metody diagnostycznej [135]. Dane ze Stanów Zjednoczonych wykazują pozorny 80-procentowy wzrost częstości PE po wprowadzeniu CT, bez znaczącego wpływu na śmiertelność [207, 208].

Niektórzy eksperci uważają, że pacjenci z incydentalną (niespodziewaną) PE wykrytą w CT powinni być leczeni [144], zwłaszcza jeśli występuje u nich nowotwór i skrzeplina proksymalna, ale brakuje wiarygodnych dowodów na poparcie tego zalecenia. Wartość i opłacalność CUS przy podejrzeniu PE powinna zostać doprecyzowana.

Wreszcie, angiografia CT z zastosowaniem „potrójnej zasady wykluczającej” (chorobę wieńcową, PE i rozwarstwienie aorty) wykonywana u pacjentów z bólem w klatce piersiowej, który nie nastąpił w wyniku urazu, wydaje się dokładna w wykrywaniu choroby wieńcowej [209]. Jednak należy precyzyjnie ocenić korzyści względem ryzyka (w tym zwiększone ryzyko promieniowania i ekspozycji na kontrast) takiego podejścia diagnostycznego ze względu na niską (< 1%) częstość PE i rozwarstwienia aorty w dotychczas opublikowanych badaniach.

4. Ocena rokowania

4.1. PARAMETRY KLINICZNE

Ostra dysfunkcja RV jest krytycznym czynnikiem decydującym o rokowaniu w ostrej PE, dlatego objawy podmiotowe i przedmiotowe ostrej niewydolności RV, takie jak uporczywe niedociśnienie tętnicze i wstrząs kardiogeny, wskazują na wysokie ryzyko przedwczesnego zgonu. Ponadto omdlenia i tachykardia oraz rutynowo dostępne parametry kliniczne związane z wcześniejszymi chorobami współistniejącymi wiążą się z niekorzystnym krótkoterminowym rokowaniem. Na przykład w rejestrze *International Cooperative Pulmonary Embolism Registry* (ICOPER) wiek > 70 lat, BP < 90 mm Hg, częstość oddechów > 20/min, nowotwór, przewlekła niewydolność serca i przewlekła obturacyjna choroba płuc (COPD) uznano za czynniki prognostyczne [48]. W rejestrze *Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembolica venosa* (RIETE) unieruchomienie z powodu chorób neurologicznych, wiek > 75 lat i nowotwór były niezależnie związane ze zwiększonym ryzykiem zgonu w ciągu pierwszych 3 miesięcy po ostrej VTE [47]. Rozpoznanie współistniejącej DVT również stanowiło niezależny

czynnik przewidujący zgon w ciągu pierwszych 3 miesięcy po postawionej diagnozie [210].

Różne zasady predykcji oparte na parametrach klinicznych okazały się przydatne w ocenie rokowniczej pacjentów z ostrą PE. Spośród nich indeks ciężkości zatorowości płucnej (PESI, tab. 7) jest dotychczas najdokładniej przebadany [211–214]. W jednym z badań [215] PESI sprawdził się lepiej od starszego prognostycznego wskaźnika genewskiego [216] przy identyfikacji pacjentów z niekorzystnym 30-dniowym rokowaniem. Główna zaleta PESI polega na rzetelnym identyfikowaniu osób z małym ryzykiem dla 30-dniowej śmiertelności (PESI klasy I i II). W jednym randomizowanym badaniu niski PESI stanowił kryterium zastosowania leczenia domowego w ostrej PE [217].

Ze względu na złożoność oryginalnego PESI, który obejmuje 11 zmiennych o różnej wartości rokowniczej, opracowano i zweryfikowano uproszczoną wersję znaną jako sPESI (tab. 7) [218, 219], dzięki której można ocenić 30-dniowe rokowanie pacjentów z PE lepiej niż przy użyciu wskaźnika wstrząsowego (zdefiniowanego jako iloraz częstości rytmu serca i skurczowego BP) [220]. Wynik sPESI równy 0 był co najmniej tak dokładny przy identyfikacji pacjentów niskiego ryzyka, jak parametry z badań obrazowych i biomarkery laboratoryjne zaproponowane w poprzednich wytycznych ESC [221]. Dzięki połączeniu sPESI z pomiarem troponiny uzyskano dodatkowe informacje prognostyczne, [222], szczególnie do identyfikacji chorych z grupy niskiego ryzyka [76].

4.2. OBRAZOWANIE PRAWEJ KOMORY ZA POMOCĄ ECHOKARDIOGRAFII LUB ANGIOGRAFII CT

Wskaźniki echokardiograficzne wskazujące na zaburzenia czynności RV odnotowano u co najmniej 25% pacjentów z PE [223]. Zostały one uznane za niezależne czynniki prognostyczne niekorzystnego rokowania [224], ale są niejednorodne i okazały się trudne do standaryzacji [225]. Nadal u chorych z PE stabilnych hemodynamicznie i z prawidłowym BP echokardiograficzna ocena morfologii i funkcji RV może pomóc w stratyfikacji prognostycznej.

Jak już wspomniano w poprzednim rozdziale dotyczącym rozpoznawania PE, wskaźniki echokardiograficzne wykorzystywane do stratyfikacji ryzyka u chorych z PE to poszerzenie RV, zwiększony stosunek RV do LV, hipokineza wolnej ściany RV, zwiększona prędkość strumienia fali zwrotnej trójdzielnej oraz TAPSE lub połączenie powyższych. Metaanalizy wykazały, że zaburzenia czynności RV wykryte w badaniu echokardiograficznym wiążą się z podwyższonym ryzykiem zgonu krótkoterminowego u pacjentów bez niestabilności hemodynamicznej, ale ogólna dodatnia wartość predykcyjna tej oceny jest niska (tab. 8) [226, 227]. Oprócz dysfunkcji RV za pomocą echokardiografii można także zidentyfikować przeciek prawo-lewo przez drożny otwór owalny i obecność

Tabela 7. Pierwotny i uproszczony PESI

Parametr	Wersja pierwotna [214]	Wersja uproszczona [218]
Wiek	Wiek w latach	1 punkt (jeśli wiek > 80 lat)
Płeć męska	+10 punktów	–
Nowotwór	+30 punktów	1 punkt
Przewlekła niewydolność serca	+10 punktów	1 punkt
Przewlekła choroba płuc	+10 punktów	1 punkt
Tętno \geq 110 bpm	+20 punktów	1 punkt
Skurczowe ciśnienie tętnicze < 100 mm Hg	+30 punktów	1 punkt
Częstość oddechów > 30 oddechów na minutę	+20 punktów	–
Temperatura < 36°C	+20 punktów	–
Zaburzenia stanu psychicznego	+60 punktów	–
Wysycenie oksyhemoglobiny w krwi tętniczej < 90%	+20 punktów	1 punkt
Stratyfikacja ryzyka^a		
	Klasa I: \leq 65 punktów bardzo niskie ryzyko śmiertelności 30-dniowej (0–1,6%) Klasa II: 66–85 punktów niskie ryzyko zgonu (1,7–3,5%) Klasa III: 86–105 punktów umiarkowane ryzyko zgonu (3,2–7,1%) Klasa IV: 106–125 punktów wysokie ryzyko zgonu (4,0–11,4%) Klasa V: > 125 punktów bardzo wysokie ryzyko zgonu (10,0–24,5%)	0 punktów = 30-dniowe ryzyko śmiertelności 1,0% (95% CI 0–2,1%) \geq 1 punkt = 30-dniowe ryzyko śmiertelności 10,9% (95% CI 8,5–13,2%)

bpm — uderzenia na minutę; CI — przedział ufności; PESI — indeks ciężkości zatorowości płucnej

^aOparta na sumie punktów

skrzeplin w prawym sercu — obie cechy korelują ze zwiększoną śmiertelnością u pacjentów z ostrą PE [80, 184].

W projekcji czterojamowej w angiografii CT można wykryć powiększenie RV (poprzez porównanie wymiaru końcoworozkurczowego RV i LV) — jest to wskaźnik dysfunkcji RV. Po wielu początkowo wykonanych badaniach retrospektywnych [227] ostatnio potwierdzono wartość prognostyczną poszerzonej RV w angiografii CT w prospektywnym wieloośrodkowym badaniu kohortowym u 457 pacjentów (tab. 8) [228]. Zgon w szpitalu lub pogorszenie kliniczne wystąpiło u 44 chorych z oraz u 8 chorych bez dysfunkcji RV w CT (14,5% vs. 5,2%, $p < 0,004$). Dysfunkcja RV była niezależnym czynnikiem prognostycznym wystąpienia niekorzystnych zdarzeń szpitalnych, zarówno w populacji ogólnej (HR 3,5; 95% CI 1,6–7,7; $p = 0,002$), jak i u chorych stabilnych hemodynamicznie (HR 3,8; 95% CI 1,3–10,9; $p = 0,007$). Dodatkowo ostatnie publikacje potwierdziły powyższe obserwacje [229, 230].

4.3. BADANIA LABORATORYJNE I BIOMARKERY

4.3.1. Markery dysfunkcji prawej komory

Przeciążenie ciśnieniowe RV wiąże się ze zwiększonym naprężeniem mięśnia sercowego, co prowadzi do uwolnienia peptydu natriuretycznego typu B (BNP) lub N-końcowego

fragmentu peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP). Osoczowe stężenie peptydów natriuretycznych odzwierciedla nasilenie przeciążenia hemodynamicznego i (przypuszczalnie) dysfunkcji RV w ostrej PE [231]. Wyniki metaanalizy wykazały, że 51% spośród 1132 niewyselekcjonowanych pacjentów z ostrą PE charakteryzowało się podwyższonymi stężeniami BNP lub NT-proBNP przy przyjęciu. U chorych tych stwierdzono 10-procentowe (95% CI 8,0–13) ryzyko wczesnego zgonu i 23-procentowe (95% CI 20–26) ryzyko wystąpienia klinicznych zdarzeń niepożądanych [232].

U pacjentów z PE z prawidłowym ciśnieniem wartość predykcyjna wyniku dodatniego podwyższonych stężeń BNP lub NT-proBNP dla wczesnej śmiertelności jest niska [233]. W prospektywnym, wieloośrodkowym badaniu kohortowym, które obejmowało 688 osób, jako optymalną wartość odcięcia dla identyfikacji podwyższonego ryzyka uznano stężenie NT-proBNP w osoczu powyżej 600 pg/ml (tab. 8) [234]. Z kolei niskie stężenia BNP lub NT-proBNP (ze względu na wysoką wartość predykcyjną wyniku ujemnego) identyfikują pacjentów z korzystnym krótkoterminowym rokowaniem klinicznym [226, 232, 235, 236]. Chorzy stabilni hemodynamicznie z małym stężeniem NT-proBNP mogą być kandydatami do wcześniejszego wypisu i leczenia ambulatoryjnego [237].

Tabela 8. Badania obrazowe i laboratoryjne^a do przewidywania śmiertelności wczesnej^b w ostrej PE

Test lub biomarker	Punkt odcięcia	Czułość (95% CI)	Swoistość (95% CI)	NPV (95% CI)	PPV (95% CI)	OR lub HR (95% CI)	Liczba chorych	Projekt badania [piśmiennictwo]	Wyniki
Echokardiografia	Różne kryteria dysfunkcji RV	74% (61–84)	54% (51–56)	98% (96–99)	8% (6–10)	2,4 (1,3–4,3)	1249	Metaanaliza [226]	Dysfunkcja RV w echokardiografii lub CT była jednym z kryteriów włączenia w dwóch randomizowanych próbach klinicznych badających leki trombolityczne u normotensyjnych pacjentów z PE [252, 253]
Angiografia CT	RV/LV \geq 1,0	46% (27–66)	59% (54–64)	93% (89–96)	8% (5–14)	1,5 (0,7–3,4)	383	Metaanaliza [226]	
	RV/LV \geq 0,9	84% (65–94)	35% (30–39)	97% (94–99)	7% (5–10)	2,8 (0,9–8,2)	457	Prospektywne badanie kohortowe [228]	
BNP	75–100 pg/ml	85% (64–95)	56% (50–62)	98% (94–99)	14% (9–21)	6,5 (2,0–2,1)	261	Metaanaliza [232]	Nie zdefiniowano optymalnego punktu odcięcia dla PE
NT-proBNP	600 pg/ml	86% (69–95)	50% (46–54)	99% (97–100)	7% (5–19)	6,3 (2,2–18,3)	688	Prospektywne badanie kohortowe ^e [234]	NT-proBNP < 500 pg/ml było jednym z kryteriów włączających w badaniu jednoramiennym oceniającym postępowanie i bezpieczeństwo leczenia PE w domu [237]
Troponina I	Różne testy/punkty odcięcia ^c	NR	NR	NR	NR	4,0 (2,2–7,2)	1303	Metaanaliza [239]	Dodatni wynik troponiny sercowej był jednym z kryteriów włączających w randomizowanym badaniu oceniającym leczenie trombolityczne u normotensyjnych pacjentów z PE [253]
Troponina T	Różne testy/punkty odcięcia ^c	NR	NR	NR	NR		682	Metaanaliza [239]	
	14 pg/ml ^d	87% (71–95)	42% (38–47)	98% (95–99)	9% (6–12)	5,0 (1,7–14,4)	526	Prospektywne badanie kohortowe ^e [76]	
H-FABP	6 pg/ml	89% (52–99)	82% (74–89)	99% (94–99)	28% (13–47)	36,6 (4,3–304)	126	Prospektywne badanie kohortowe ^e [244]	

BNP — peptyd natriuretyczny typu B; CT — tomografia komputerowa; H-FABP — sercowe białko wiążące kwasy tłuszczowe; HR — współczynnik ryzyka; LV — lewa komora; NPV — wartość predykcyjna ujemna; NR — nie podano w cytowanej publikacji; NT-proBNP — N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; OR — iloraz szans; PE — zatorowość płucna; PPV — wartość predykcyjna dodatnia; RV — prawa komora

^aW tabeli przedstawiono wyniki metaanaliz lub w razie ich braku największych prospektywnych badań kohortowych

^bW większości badań „wczesna” odnosi się do okresu wewnątrzszpitalnego lub pierwszych 30 dni po epizodzie

^cW badaniach włączonych do tej metaanalizy zastosowane wartości odcięcia dla testów troponin sercowych odzwierciedlają 99. percentyl dla osób zdrowych ze współczynnikiem zmienności < 10%

^dTest wyskokoczuły

^eDo tych badań włączano tylko pacjentów z prawidłowymi wartościami ciśnienia i stosowano złożony punkt końcowy (śmiertelność całkowita lub poważne powikłania sercowo-naczyniowe)

4.3.2. Markery uszkodzenia miokardium

Pełnościenny zawał RV, mimo drożnych tętnic wieńcowych, stwierdzono podczas autopsji zmarłych pacjentów z maszyną PE [238]. Podwyższone stężenia troponin w osoczu przy przyjęciu u chorych z PE wiązały się z gorszym rokowaniem. Metaanaliza obejmująca łącznie 1985 osób wykazała obecność podwyższonego stężenia troponiny I lub T u ok. 50% pacjentów z ostrą PE (tab. 8) [239]. Podwyższone stężenie troponiny korelowało z wysoką śmiertelnością zarówno wśród niewyselekcjonowanych pacjentów [iloraz szans (OR) 9,44; 95% CI 4,14–21,49], jak i chorych stabilnych hemodynamicznie (OR 5,90; 95% CI 2,68–12,95), a wyniki były spójne dla troponiny I lub T, jednak inne doniesienia wskazują na ograniczoną wartość diagnostyczną podwyższonego stężenia troponin u pacjentów z prawidłowym BP [240].

Szacunkowa wartość predykcyjna dodatnia podwyższonego stężenia troponiny związanego z PE w prognozowaniu zgonu wynosi 12–44%, podczas gdy wartość predykcyjna ujemna jest wysoka, niezależnie od oznaczeń i stosowanych wartości odcięcia. Ostatnio opracowane testy wysokiej czułości poprawiły wartość prognostyczną tego biomarkera — jest on szczególnie przydatny do wykluczania niekorzystnego rokowania krótkoterminowego [241]. Na przykład, w prospektywnym wieloośrodkowym badaniu obejmującym grupę 526 pacjentów z ostrą PE i prawidłowym ciśnieniem stężenie troponiny T < 14 pg/ml, mierzone za pomocą testu wysokiej czułości, miało wartość predykcyjną ujemną równą 98% w odniesieniu do złożonego przebiegu choroby; wartość ta była podobna do rokowania określanego na podstawie sPESI [76].

Stwierdzono, że sercowe białko wiążące kwasy tłuszczowe (H-FABP), wczesny marker uszkodzenia mięśnia sercowego, również posiada wartość prognostyczną w ostrej PE [242, 243]. U pacjentów z prawidłowym ciśnieniem stężenie krążących H-FABP ≥ 6 ng/ml charakteryzowało się dodatnią wartością predykcyjną równą 28% i ujemną wartością predykcyjną wynoszącą 99%, w kierunku wystąpienia niekorzystnych zdarzeń klinicznych w ciągu 30 dni (tab. 8) [244]. Prosty wskaźnik oparty na obecności tachykardii, omdleń i dodatniego wyniku testu przyłóżkowego H-FABP cechował się podobną wartością prognostyczną jak dysfunkcja RV w badaniu echokardiograficznym [245, 246].

4.3.3. Inne (niesercowe) biomarkery laboratoryjne

Podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy i obniżona (w przeliczeniu) szybkość filtracji kłębuszkowej wiążą się z 30-dniową śmiertelnością ogólną w ostrej PE [247]. Podwyższone wartości lipokaliny związanej z żelatyną neutrofilową i cystatyny C, wskazujących na ostre uszkodzenie nerek, również mają wartość prognostyczną [248]. W niektórych badaniach podwyższone stężenie D-dimeru korelowało ze zwiększoną śmiertelnością krótkoterminową [249, 250], podczas gdy stężenie mniejsze od 1500 ng/ml miało negatywną

wartość predykcyjną równą 99%, w kierunku wykluczania zgonu w ciągu 3 miesięcy [251].

4.4. ŁĄCZNE SPOSOBY OCENY I WSKAŹNIKI

U pacjentów z ostrą PE, którzy są w stabilnym stanie hemodynamicznym w chwili rozpoznania, nie wykazano, aby na podstawie jakiegokolwiek pojedynczego parametru klinicznego, obrazowego lub laboratoryjnego, można było przewidzieć ryzyko niekorzystnych zdarzeń szpitalnych na tyle dokładnie, aby uzasadnić zastosowanie pierwotnej reperfuzji. Wobec tego zaproponowano różne kombinacje wyników klinicznych z badaniami obrazowymi i wynikami laboratoryjnymi, które zostały przetestowane w rejestrach i badaniach kohortowych w celu poprawy stratyfikacji ryzyka [222, 246, 254–259]. Dotychczas nie ustalono znaczenia klinicznego większości z tych łącznych sposobów oceny i wskaźników, szczególnie w odniesieniu do implikacji terapeutycznych, jednak połączenie dysfunkcji RV w badaniu echokardiograficznym (lub angiografii CT) z pozytywnym wynikiem troponiny [256, 260] było stosowane jako kryterium włączenia w niedawno opublikowanym randomizowanym badaniu dotyczącym trombolizy [261], obejmującym 1006 pacjentów z ostrą PE i prawidłowym BP. Częstość dekompensacji hemodynamicznej lub zgonu u chorych leczonych standardową antykoagulacją wynosiła 5,6% w ciągu pierwszych 7 dni po randomizacji [253].

4.5. STRATEGIA OCENY ROKOWANIA

W celu przewidywania wczesnego (wewnątrzszpitalnego lub 30-dniowego) rokowania u pacjentów z ostrą PE należy brać pod uwagę zarówno ryzyko związane z PE, jak i stan kliniczny pacjenta, a także choroby współistniejące. Definicje stopnia ryzyka klinicznego przedstawiono w tabeli 9. Strategie terapeutyczne skorygowane względem ryzyka i zalecane algorytmy postępowania określone na podstawie tej klasyfikacji omówiono w kolejnym rozdziale i podsumowano na rycinie 5.

W chwili podejrzenia klinicznego PE pacjentów niestabilnych hemodynamicznie ze wstrząsem lub hipotonią należy natychmiast zakwalifikować jako osoby wysokiego ryzyka (ryc. 2). Wymagają oni zastosowania algorytmu diagnostycznego dla stanów nagłych, jak opisano w poprzednim rozdziale, a jeżeli PE zostanie potwierdzona — wdrożenia pierwotnej reperfuzji farmakologicznej (lub alternatywnie chirurgicznej czy zabiegowej).

U pacjentów bez wstrząsu lub niedociśnienia nie występuje wysokie ryzyko wczesnego niekorzystnego rokowania. Należy rozważyć dalszą stratyfikację ryzyka po potwierdzeniu diagnozy PE, gdyż może to wpływać na strategię terapeutyczną i czas trwania hospitalizacji (patrz rozdział 5.8). U tych osób należy oszacować ryzyko na podstawie potwierdzonej klinicznie skali prognostycznej, najlepiej PESI lub jej uproszczonej wersji — sPESI, w celu wyodrębnienia pacjentów z grupy pośredniego i niskiego ryzyka. Około jedna trzecia chorych z PE należy do grupy niskiego ryzyka wczesnych

Tabela 9. Stratyfikacja ryzyka wg przewidywanej wczesnej śmiertelności związanej z PE

Ryzyko wystąpienia wczesnego zgonu		Wskaźniki ryzyka i punktacja			
		Wstrząs lub hipotonia	III–V klasa PESI lub sPESI $\geq 1^a$	Cechy dysfunkcji RV w badaniu obrazowym ^b	Wskaźniki sercowe ^c
Wysokie		+	(+) ^d	+	(+) ^d
Pośrednie	Pośrednie-wysokie	–	+	Obydwa dodatnie	
	Pośrednie-niskie	–	+	Żaden lub jeden wynik dodatni ^e	
Niskie		–	–	Ocena opcjonalna, jeśli wykonana, obydwa testy ujemne ^e	

PE — zatorowość płucna; PESI — indeks ciężkości PE; RV — prawa komora; sPESI — uproszczony PESI

^aKlasy III–V PESI wskazują na umiarkowane do bardzo wysokiego ryzyko 30-dniowego zgonu; sPESI ≥ 1 punktu wskazuje na wysokie 30-dniowe ryzyko zgonu

^bKryteria echokardiograficzne dysfunkcji RV obejmują poszerzenie i lub zwiększony stosunek końcoworozkurczowego wymiaru prawej do lewej komory (w większości badań podana wartość graniczna wynosiła 0,9 lub 1,0); hipokinezę wolnej ściany RV; zwiększoną szybkość fali zwrotnej trójdzielnej lub kombinację powyższych. W angiografii metodą tomografii komputerowej w prezentacji czterojamowej zaburzenia funkcji RV zdefiniowano jako zwiększenie końcoworozkurczowego stosunku wymiaru prawej do lewej komory (z progiem 0,9 lub 1,0)

^cMarkery uszkodzenia mięśnia sercowego (np. podwyższone stężenia sercowych troponin I lub T w osoczu) lub niewydolność serca w wyniku dysfunkcji RV (podwyższone stężenia peptydu natriuretycznego w osoczu)

^dU pacjentów z hipotonią lub wstrząsem nie jest konieczne obliczanie PESI (lub sPESI) ani wykonywanie badań laboratoryjnych

^ePacjenci z PESI klasy I–II lub z sPESI 0 oraz podwyższonymi wartościami biomarkerów sercowych lub objawami dysfunkcji RV w badaniach obrazowych są również klasyfikowani do kategorii pośredniego-niskiego ryzyka. Może tak się zdarzyć, jeśli wynik badań obrazowych lub biomarkerów będzie dostępny przed obliczeniem klinicznego wskaźnika stopnia ciężkości choroby

zdarzeń niepożądanych wyodrębnionych na podstawie PESI klasy I lub II lub wyniku 0 w skali uproszczonej (sPESI). Z kolei w rejestrach i badaniach kohortowych u chorych w klasie III–V PESI 30-dniowa śmiertelność sięgała 24,5% [214], a u osób z wynikiem w sPESI ≥ 1 do 11% [218]. Pacjenci z prawidłowym BP z PESI klasy \geq III lub z sPESI ≥ 1 stanowią grupę pośredniego ryzyka. U chorych z tej kategorii należy rozważyć dalszą stratyfikację ryzyka, skupiając się na funkcji RV w odpowiedzi na ostre przeciążenie ciśnieniowe wywołane PE. Pacjenci, u których stwierdza się cechy zarówno dysfunkcji RV (za pomocą echokardiografii lub angiografii CT), jak i podwyższone stężenia biomarkerów sercowych w krążeniu (szczególnie dodatni test troponiny sercowej) powinni być zaklasyfikowani do kategorii pośredniego-wysokiego ryzyka. Jak omówiono bardziej szczegółowo w następnym rozdziale, w takich przypadkach zaleca się ściśle monitorowanie, aby umożliwić wczesne wykrycie dekomensacji hemodynamicznej, oraz rozpoczęcie ratunkowej terapii reperfuzyjnej [253]. Z kolei chorzy, u których RV w badaniu echokardiograficznym i/lub angiografii CT jest prawidłowa, a stężenia biomarkerów sercowych pozostają w normie należą do grupy pośredniego-niskiego ryzyka.

Dane z rejestrów i badań kohortowych wskazują, że pacjenci w klasach I–II PESI lub z sPESI 0, ale z podwyższonymi stężeniami biomarkerów sercowych lub objawami dysfunkcji RV w badaniach obrazowych, powinni być również klasyfikowani do kategorii pośredniego-niskiego ryzyka [76, 222, 262]. Niemniej jednak rutynowe wykonywanie badań obrazowych i laboratoryjnych przy obecności niskiego PESI lub sPESI równego 0 nie jest obecnie konieczne, ponieważ nie wykazano, aby w takich przypadkach miało to implikacje terapeutyczne.

Zalecenia dotyczące oceny prognozy

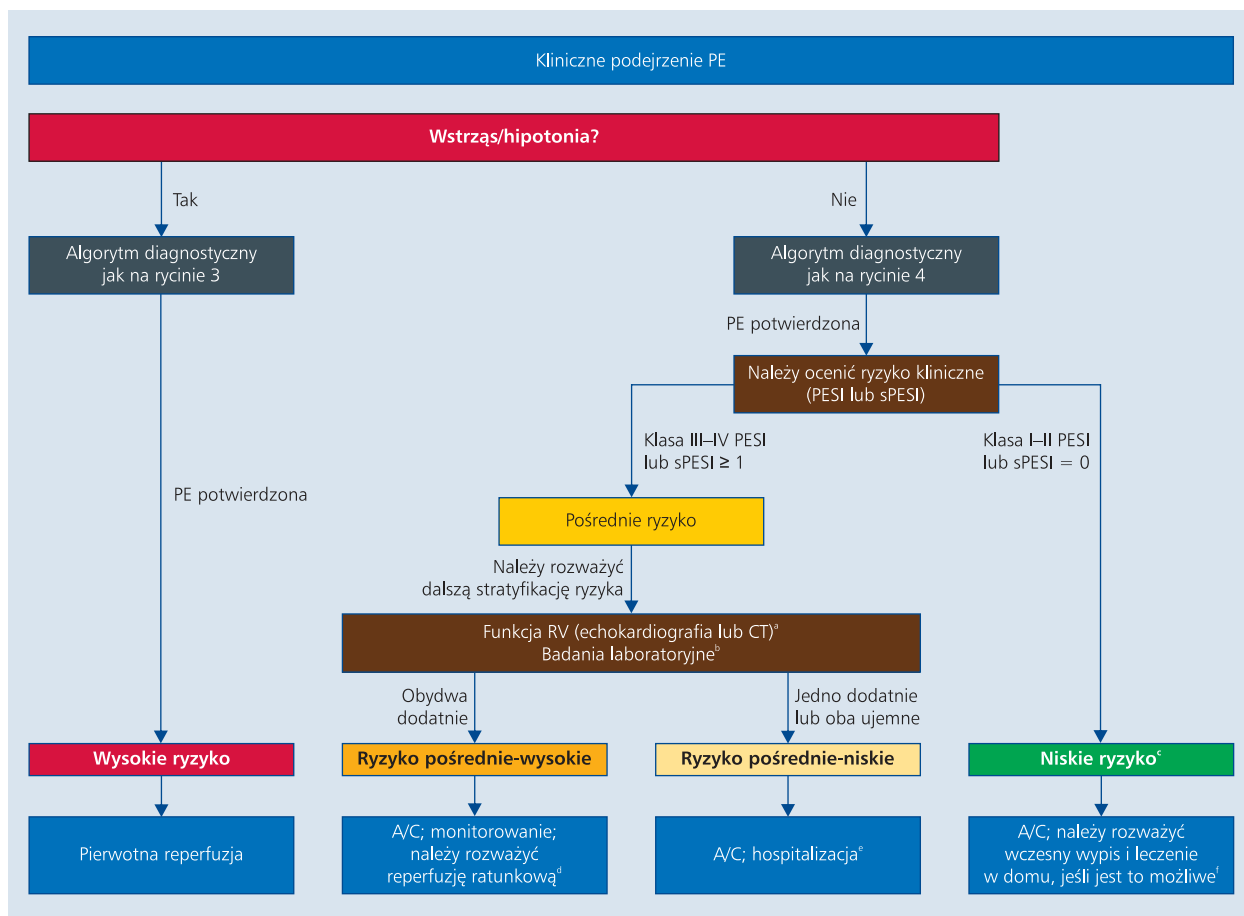
Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia PE początkowa ocena prognozy, mająca na celu identyfikację chorych z grupy wysokiego ryzyka wczesnego zgonu, powinna być wykonana na podstawie obecności wstrząsu lub utrzymującej się hipotonii	I	B	[47, 48]
Wśród pacjentów z PE z grupy niewysokiego ryzyka należy rozważyć przeprowadzenie dalszej stratyfikacji do grup pośredniego i niskiego ryzyka na podstawie obiektywnie ocenionego wskaźnika predykcji ryzyka klinicznego, najlepiej PESI lub sPESI	IIa	B	[214, 218]
U pacjentów z grupy pośredniego ryzyka należy rozważyć przeprowadzenie dalszej stratyfikacji na podstawie oceny prawej komory w badaniu echokardiograficznym lub CT oraz uszkodzenia miokardium na podstawie wartości biomarkerów	IIa	B	[253]

CT — tomografia komputerowa (angiografia płucna); PE — zatorowość płucna; PESI — indeks ciężkości PE; sPESI — uproszczony PESI

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia



Rycina 5. Strategia postępowania w ostrej zatorowości płucnej (PE) dostosowana do ryzyka (patrz tab. 9 w celu określenia kategorii ryzyka); A/C — leczenie przeciwkrzepliwie; CT — angiografia płucna metodą tomografii komputerowej; PESI — indeks ciężkości PE; RV — prawa komora; sPESI — uproszczony PESI

^aJeśli wykonano już echokardiografię podczas badań diagnostycznych w kierunku PE i wykryto dysfunkcję RV lub jeśli przeprowadzono już CT i wykazano powiększenie RV (stosunek prawej do lewej komory ≥ 0.9), należy oznaczyć stężenie troponin sercowych, z wyjątkiem przypadków, w których pierwotna reperfuzja nie jest opcją terapeutyczną (np. z powodu ciężkiej choroby współistniejącej lub ograniczonej przewidywanej długości życia pacjenta)

^bMarkery uszkodzenia miokardium (np. podwyższone stężenie troponiny I lub T w osoczu) lub niewydolności serca w wyniku dysfunkcji RV (podwyższone stężenie peptydu natriuretycznego typu B w osoczu). Jeśli oznaczono już biomarkery podczas wstępnych badań diagnostycznych (np. z powodu bólu w klatce piersiowej) i wynik był dodatni, należy wykonać echokardiografię w celu oceny funkcji RV lub CT w celu oceny rozmiaru RV

^cPacjentów, u których PESI jest w klasie I lub II albo sPESI = 0, z podwyższonym stężeniem biomarkerów sercowych lub cechami dysfunkcji RV w badaniach obrazowych należy zakwalifikować do kategorii pośredniego-niskiego ryzyka. Taka sytuacja może wystąpić, jeśli wyniki badań obrazowych lub oznaczenia biomarkerów są dostępne przed określeniem wskaźnika klinicznego nasilenia choroby. Ci chorzy najpewniej nie są odpowiednimi kandydatami do leczenia w domu

^dTromboliza, jeśli wystąpią kliniczne objawy dekomensacji hemodynamicznej; chirurgiczna embolektomia płucna lub leczenie przezskórne za pomocą cewnika może być alternatywą dla trombolizy układowej, zwłaszcza jeśli ryzyko krwawienia jest wysokie.

^eU chorych z potwierdzoną PE i dodatnim wynikiem troponiny należy rozważyć monitorowanie stanu pacjenta, nawet w przypadku braku cech dysfunkcji RV w echokardiografii lub w CT

^fUproszczona wersja PESI nie była zweryfikowana w prospektywnych badaniach dotyczących leczenia w warunkach domowych; w dwóch jednoramiennych (nierandomizowanych) badaniach dotyczących oceny postępowania użyto innych niż PESI kryteriów włączenia do badania

5. Leczenie w ostrej fazie

5.1. WSPARCIE HEMODYNAMICZNE I ODDECHOWE

Ostra niewydolność RV z następczym niskim rzutem systemowym jest główną przyczyną zgonów wśród chorych z PE wysokiego ryzyka. Dlatego też wsparcie hemodynamiczne jest szczególnie ważne u pacjentów z PE i niewydolnością RV. Badania eksperymentalne wskazują, że intensywna podaż

płynów nie wiąże się z żadną korzyścią, a nawet może pogorszyć czynność RV poprzez mechaniczne rozciągnięcie lub mechanizmy odruchowe działające depresyjnie na kurczliwość [263]. Z kolei umiarkowana podaż płynu (500 ml) może pomóc zwiększyć wskaźnik sercowy u pacjentów z PE i niskim wskaźnikiem sercowym oraz prawidłowym ciśnieniem [264].

Często niezbędne jest użycie wazopresorów, równoległe do reperfuzyjnej terapii farmakologicznej (lub podczas ocze-

kiwania nią), chirurgicznej lub zabiegowej. Norepinefryna wpływa korzystnie na funkcję RV poprzez bezpośredni efekt inotropowy, poprawiając jednocześnie perfuzję wieńcową w obrębie RV poprzez stymulację obwodowych receptorów alfa i wzrost systemowego BP. Stosowanie norepinefryny powinno być ograniczone prawdopodobnie jedynie do pacjentów z hipotonią. Badania obejmujące nieliczne grupy chorych wskazują, że można rozważyć zastosowanie dobutaminy i/lub dopaminy u chorych z PE i niskim wskaźnikiem sercowym oraz prawidłowym ciśnieniem, jednak podwyższenie wskaźnika sercowego powyżej wartości fizjologicznych może nasilić niezgodność wentylacyjno-perfuzyjną poprzez dalszą redystrybucję przepływu z (częściowo) zamkniętych do drżnych naczyń [265]. Epinefryna łączy korzystne właściwości norepinefryny i dobutaminy, a w przeciwieństwie do nich nie powoduje efektu wazodylacyjnego. Dlatego może mieć korzystne działanie u pacjentów z PE i wstrząsem.

Wazodylatatory zmniejszają płucne ciśnienie tętnicze i PVR, ale głównym problemem jest brak specyficzności tych leków w stosunku do krążenia płucnego po podaniu systemowym (dożylnym). Zgonie z danymi pochodzącymi z małych badań klinicznych inhalacja tlenu azotu może poprawić stan hemodynamiczny i wymianę gazową u osób z PE [266, 267]. Wstępne dane wskazują, że lewosimendan może przywrócić prawidłowe dynamiczne sprzężenie między RV a tętnicą płucną w ostrej PE, dzięki mechanizmowi wazodylacji płucnej i zwiększonej kurczliwości RV [268].

U chorych z PE często obserwuje się hipokseміę i hipokapnię, choć w większości przypadków ich nasilenie jest umiarkowane. Przetrawiały otwór owalny może nasilać hipokseміę na skutek przecieku, który powstaje, gdy ciśnienie w prawym przedsionku przewyższa ciśnienie w lewym przedsionku [80]. Hipokseміa przeważnie ustępuje po podaniu tlenu. Gdy wymagana jest wentylacja mechaniczna, należy uważać, aby ograniczyć jej negatywne skutki hemodynamiczne. W szczególności dodatnie ciśnienie wewnątrz klatki piersiowej wywołane przez wentylację mechaniczną może zmniejszyć powrót krwi żyłnej i nasilić niewydolność RV u pacjentów z masywną PE. Dlatego dodatnie ciśnienie końcowowdechowe trzeba stosować bardzo ostrożnie. Należy stosować małe objętości oddechowe (ok. 6 ml/kg masy ciała), aby utrzymać *plateau* ciśnienia końcowowdechowego < 30 cm H₂O.

Dane doświadczalne sugerują, że pozaustrojowe wspomaganie sercowo-płucne może być skuteczną procedurą w masywnej PE [269]. To stwierdzenie poparte jest kilkoma opisami przypadków i danymi dotyczącymi małych serii chorych [270–272].

5.2. LECZENIE PRZECIWKRZEPLIWE

U pacjentów z ostrą PE zaleca się leczenie przeciwkrzepliwe w celu zapobiegania przedwczesnemu zgonowi i nawracającej objawowej lub śmiertelnej VTE. Standardowy czas trwania

leczenia przeciwkrzepliwego powinien obejmować co najmniej 3 miesiące (*patrz* rozdział 6). W tym okresie leczenie ostrej fazy polega na parenteralnym podawaniu leków przeciwkrzepliwych [heparyny niefrakcjonowanej (UFH), heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH) lub fondaparinuxu] w ciągu pierwszych 5–10 dni. Podawanie parenteralne heparyny powinno odbywać się równocześnie z rozpoczęciem terapii za pomocą VKA. Alternatywnie, można jako kontynuację zastosować jeden z NOAC: dabigatran lub edoksaban. Jeśli zamiast tego podaje się riwaroksaban lub apiksaban leczenie doustne jednym z tych leków należy rozpocząć bezpośrednio lub 1–2 dni po podawaniu UFH, LMWH lub fondaparinuxu. W tym ostatnim przypadku leczenie ostrej fazy wiąże się ze zwiększeniem doustnej dawki antykoagulantu w ciągu pierwszych 3 tygodni (dla riwaroksabanu) lub w ciągu pierwszych 7 dni (dla apiksabanu).

W niektórych przypadkach przedłużone stosowanie leków przeciwkrzepliwych, po upływie pierwszych 3 miesięcy lub nawet na czas nieokreślony, może być konieczne w celu wtórnej profilaktyki, po indywidualnym rozważeniu ryzyka nawrotu w porównaniu z ryzykiem krwawienia.

5.2.1. Parenteralne leczenie przeciwkrzepliwe

U pacjentów z wysokim lub pośrednim prawdopodobieństwem klinicznym PE (*patrz* rozdział 3) należy rozpocząć parenteralne leczenie przeciwkrzepliwe podczas oczekiwania na wyniki badań diagnostycznych. Szybkie działanie antykoagulacyjne można osiągnąć poprzez parenteralne podanie leków, takich jak UFH (dożylnie), LMWH (podskórnice) lub fondaparinux (podskórnice). Do wstępnej antykoagulacji w PE bardziej niż UFH preferowane są LMWH lub fondaparinux, ponieważ ich podanie wiąże się z mniejszym ryzykiem poważnych krwawień i małopłytkowości wywołanej heparyną (HIT) [273–276]. Z kolei UFH zaleca się u pacjentów, u których rozważa się zastosowanie pierwotnej reperfuzyj, jak również u osób z poważnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) lub znaczną otyłością. Zalecenia te oparte są na krótkim okresie półtrwania UFH, łatwości monitorowania jej działania przeciwkrzepliwego i możliwości szybkiego odwrócenia jej wpływu poprzez podanie protaminy. Dawkowanie UFH ustala się na podstawie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) (*patrz* dodatek internetowy, dodatkowa tabela 2) [277].

W tabeli 10 przedstawiono LMWH zatwierdzone w leczeniu ostrej PE. Rutynowo nie jest wymagane oznaczenie aktywności anty-Xa u chorego otrzymującego LMWH. Okresowo badanie to można rozważyć u kobiet w ciąży [279]. W celu oznaczenia aktywności anty-Xa pobiera się krew 4 godziny po ostatniej dawce, kiedy jej stężenie jest najwyższe. Jeśli lek jest podawany w iniekcjach 2 razy dziennie zalecany zakres terapeutyczny aktywności anty-Xa wynosi 0,6–1,0 jm./ml, jeśli natomiast jest stosowany raz w ciągu doby wartości te mieszczą się w zakresie 1,0–2,0 jm./ml [280].

Tabela 10. LMWH i pentasacharyd (fondaparinux) zatwierdzone do leczenia PE

	Dawka	Częstość podawania
enoksaparyna	1,0 mg/kg lub 1,5 mg/kg ^a	Co 12 godzin Raz na dobę ^a
tinzaparyna	175 j./kg	Raz na dobę
dalteparyna	100 jm./kg ^b lub 200 jm./kg ^b	Co 12 godzin ^b Raz na dobę ^b
nadroparyna ^c	86 jm./kg lub 171 jm./kg	Co 12 godzin Raz na dobę
fondaparinux	5 mg (masa ciała < 50 kg) 7,5 mg (masa ciała < 50–100 kg) 10 mg (masa ciała > 100 kg)	Raz na dobę

Wszystkie schematy dotyczą podawania podskórnego jm. — jednostka międzynarodowa; LMWH — heparyna drobnocząsteczkowa; PE — zatorowość płucna

^aDawka enoksaparyny 1,5 mg/kg podawana raz na dobę jest zatwierdzona do leczenia PE u pacjentów hospitalizowanych w Stanach Zjednoczonych oraz w niektórych, ale nie we wszystkich krajach europejskich

^bU pacjentów z nowotworem dalteparynę podaje się w dawce 200 jm./kg masy ciała (maksymalnie 18 000 jm.) raz na dobę przez 1 miesiąc, a następnie 150 jm./kg raz na dobę przez 5 miesięcy [278]. Po tym okresie do końca życia lub do chwili wyleczenia choroby nowotworowej powinna być kontynuowana antykoagulacja antagonistą witaminy K lub LMWH

^cNadroparyna jest zatwierdzona do leczenia PE w niektórych, ale nie we wszystkich krajach europejskich

Fondaparinux jest selektywnym inhibitorem czynnika Xa i podawany jest raz dziennie w iniekcji podskórnej w dawkach dostosowanych do masy ciała, bez konieczności monitorowania (tab. 10). U pacjentów z ostrą PE i bez wskazań do leczenia trombolitycznego przyjmowanie fondaparinuxu wiązało się z podobnym odsetkiem nawrotów DVT i dużych krwawień w porównaniu z dożylnie podawaną UFH [281]. Nie odnotowano żadnego przypadku HIT podczas leczenia fondaparinuxem [282]. Podskórne podanie tego leku jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), ponieważ kumuluje się on i zwiększa ryzyko krwawienia. Nagromadzenie leku stwierdza się również u osób z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens 30–50 ml/min) i dlatego u tych pacjentów dawka powinna być zmniejszona o 50% [283].

5.2.2. Antagoniści witaminy K

Podawanie doustnych leków przeciwkrzepliwych należy rozpocząć tak szybko, jak to możliwe, a najlepiej w tym samym dniu co parenteralny lek przeciwkrzepliwy. Leczenie za pomocą VKA było „złotym standardem” doustnej antykoagulacji od ponad 50 lat, a warfaryna, acenokumarol, fenpropakumon, fenindion i flunidion są wciąż najczęściej przepisywanymi antykoagulantami w PE [284]. Leczenie przeciwkrzepliwie

za pomocą UFH, LMWH lub fondaparinuxu powinno być kontynuowane przez co najmniej 5 dni i aż do chwili, gdy międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) będzie na poziomie 2,0–3,0 w ciągu 2 kolejnych dni [285].

Leczenie warfaryną można rozpocząć od dawki 10 mg u chorych młodszych (< 60 lat), poza tym zdrowych pacjentów ambulatoryjnych oraz w dawce 5 mg u starszych pacjentów i chorych hospitalizowanych. Dzienna dawka leku jest dostosowywana do INR w ciągu najbliższych 5–7 dni i należy dążyć do wartości INR 2,0–3,0. Szybkie testy mogą zwiększyć precyzję dawkowania warfaryny [286, 287]. Wydaje się, że wariacja w obrębie dwóch genów wpływa na więcej niż jedną trzecią zmienności dawkowania warfaryny. Jeden gen odpowiada za aktywność cytochromu CYP2C9, izoenzymu wątroby, który metabolizuje S-enancjomer warfaryny do postaci nieaktywnej, podczas gdy drugi określa aktywność reduktazy epoksydu witaminy K, enzymu, który wytwarza aktywną postać witaminy K [288]. Algorytmy farmakogenetyczne zawierają informacje genetyczne oraz kliniczne i na tej podstawie, po integracji danych, określają zalecane dawki warfaryny. Wyniki badania opublikowane w 2012 r. wskazują, że w porównaniu ze standardowym leczeniem, zastosowanie farmakogenetycznych wytycznych dawkowania warfaryny spowodowało 10-procentowe zmniejszenie częstości występowania wartości INR poza zakresem terapeutycznym w ciągu 1 miesiąca, głównie z powodu rzadszego odsetka wartości INR < 1,5; ta poprawa zbiegła się z rzadszym (o 66%) wystąpieniem DVT [289]. W 2013 r. opublikowano rezultaty trzech dużych randomizowanych badań [290–292]. We wszystkich jako główny punkt końcowy stosowano odsetek czasu ze wskaźnikiem INR w zakresie terapeutycznym (TTR), który traktowano jako wskaźnik jakości antykoagulacji w ciągu pierwszych 4–12 tygodni terapii. U 455 pacjentów dawkowanie warfaryny na podstawie genotypowania, z zastosowaniem testu przyłożkowego, wiązało się z istotnym, choć o umiarkowanym nasileniu, wzrostem TTR w ciągu pierwszych 12 tygodni w porównaniu z ustalonym 3-dniowym schematem dawkowania wstępnego (67,4% vs. 60,3%; $p < 0,001$). Średni czas do osiągnięcia terapeutycznej wartości INR został zmniejszony z 29 do 21 dni [292]. W innym badaniu z udziałem 1015 chorych porównano dawkowanie wstępne warfaryny oparte na danych uzyskanych z genotypowania w połączeniu ze zmiennymi klinicznymi z dawkowaniem opartym na samych danych klinicznych; nie odnotowano różnicy pod względem osiągniętego TTR między 4. i 28. dniem terapii między grupami [291]. Również w badaniu z udziałem 548 pacjentów nie odnotowano poprawy przy dawkowaniu wstępnym acenokumarolu lub fenpropakumonu na podstawie genotypowania przyłożkowego i parametrów klinicznych (wiek, płeć, wzrost, masa ciała, stosowanie amiodaronu), w porównaniu z dawkowaniem opartym jedynie na danych klinicznych [290].

Podsumowując, wyniki ostatnich badań wydają się wskazywać, że badanie farmakogenetyczne stosowane w połączeniu

z parametrami klinicznymi nie poprawia jakości leczenia przeciwkrzepliwego. Badania te sugerują również, że dawkowanie na podstawie danych klinicznych chorego jest prawdopodobnie lepsze od sztywnych schematów dawkowania i podkreślają konieczność zwiększenia nacisku na poprawę jakości leczenia przeciwkrzepliwego poprzez optymalizację procedur, które łączą pomiar INR z udzielaniem informacji zwrotnej pacjentowi i zapewniają indywidualnie dostosowanie dawki.

5.2.3. Doustne leki przeciwzakrzepowe nienależące do grupy antagonistów witaminy K

Projekty badań i główne wnioski z badań klinicznych III fazy dotyczących terapii w ostrej fazie i standardowego

czasu trwania leczenia przeciwkrzepliwego po PE lub VTE za pomocą NOAC przedstawiono w tabeli 11. W badaniu RE-COVER porównano bezpośredni inhibitor trombiny — dabigatran z warfaryną w leczeniu VTE [293]. Punktem końcowym była częstość występowania nawracającej, objawowej, obiektywnie potwierdzonej VTE w ciągu 6 miesięcy. Ogółem do badania włączono 2539 chorych, 21% z samą PE oraz 9,6% z PE wraz z DVT. Parenteralne leczenie przeciwkrzepliwie stosowano średnio przez 10 dni w obu grupach. W odniesieniu do punktu końcowego oceniającego skuteczność dabigatran był nie gorszy niż warfaryna (HR 1,10; 95% CI 0,65–1,84). Nie zaobserwowano istotnych różnic w odniesieniu do dużych krwawień (tab. 11), ale w grupie przyjmującej dabigatran

Tabela 11. Przegląd badań klinicznych III fazy dotyczących doustnych leków przeciwzakrzepowych nienależących do grupy antagonistów witaminy K (NOAC) w leczeniu ostrej fazy PE i standardowego czasu trwania leczenia przeciwkrzepliwego po VTE

Lek	Badanie	Projekt	Leczenie i dawkowanie	Czas trwania	Pacjenci	Skuteczność (wyniki)	Bezpieczeństwo (wyniki)
dabigatran	RE-COVER [293]	Podwójnie zaślepione	enoksaparyna/dabigatran (150 mg <i>b.i.d.</i>) ^a vs. enoksaparyna/ /warfaryna	6 miesięcy	2539 pacjentów z ostrą VTE	Nawrót VTE lub zgon w przebiegu PE: 2,4% — dabigatran vs. 2,1% — warfaryna	Duże krwawienie: 1,6% — dabigatran vs. 1,9% — warfaryna
	RE-COVER II [294]	Podwójnie zaślepione	enoksaparyna/dabigatran (150 mg <i>b.i.d.</i>) ^a vs. enoksaparyna/ /warfaryna	6 miesięcy	2589 pacjentów z ostrą VTE	Nawrót VTE lub zgon w przebiegu PE: 2,3% — dabigatran vs. 2,2% — warfaryna	Duże krwawienie: 15 chorych — dabigatran vs. 22 chorych — warfaryna
riwaroksaban	EINSTEIN-DVT [295]	Otwarte	riwaroksaban (15 mg <i>b.i.d.</i> przez 3 tygodnie, następnie 20 mg <i>o.d.</i>) vs. enoksaparyna/ /warfaryna	3,6 lub 12 miesięcy	3449 pacjentów z ostrą DVT	Nawrót VTE lub zgon w przebiegu PE: 2,1% — riwaroksaban vs. 3,0% — warfaryna	Poważne lub CRNM krwawienia: 8,1% — riwaroksaban vs. 8,1% — warfaryna
	EINSTEIN-PE [296]	Otwarte	riwaroksaban (15 mg <i>b.i.d.</i> przez 3 tygodnie, następnie 20 mg <i>o.d.</i>) vs. enoksaparyna/ /warfaryna	3,6 lub 12 miesięcy	4832 pacjentów z ostrą PE	Nawrót VTE lub zgon w przebiegu PE: 2,1% — riwaroksaban vs. 1,8% — warfaryna	Poważne lub CRNM krwawienia: 10,3% — riwaroksaban vs. 11,4% — warfaryna
apiksaban	AMPLIFY [297]	Podwójnie zaślepione	apiksaban (10 mg <i>b.i.d.</i> przez 7 dni, następnie 5 mg <i>b.i.d.</i> vs. enoksaparyna/ /warfaryna	6 miesięcy	5395 pacjentów z ostrą DVT lub PE	Nawrót VTE lub zgon w przebiegu PE: 2,3% — apiksaban vs. 2,7% — warfaryna	Duże krwawienia: 0,6% — apiksaban vs. 1,8% — warfaryna
edoksaban	Hokusal-VTE [298]	Podwójnie zaślepione	LMWH/edoksaban (60 mg <i>o.d.</i> ; 30 mg <i>o.d.</i> przy klinicznie kreatyniny 30–50 ml/min lub masie ciała < 60 kg) vs. UFH lub LMWH/warfaryna	Różny, 3–12 miesięcy	8240 pacjentów z ostrą DVT i/lub PE	Nawrót VTE lub zgon w przebiegu PE: 3,2% — edoksaban vs. 3,5% — warfaryna	Poważne lub CRNM krwawienia: 8,5% — edoksaban vs. 10,3% — warfaryna

b.i.d. (*bis in die*) — dwa razy dziennie; CRNM — istotne klinicznie, nieduże; DVT — zakrzepica żył głębokich; *o.d.* (*omni die*) — raz na dobę; LMWH — heparyna drobnocząsteczkowa; PE — zatorowość płucna; UFH — heparyna niefrakcjonowana; VTE — żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

^aZatwierdzone są dawki dabigatranu: 150 mg *b.i.d.* oraz 110 mg *b.i.d.*

wystąpiło mniej wszystkich krwawień (HR 0,71; 95% CI 0,59–0,85). Do „bliźniaczego” badania RE-COVER II [294] zakwalifikowano 2589 pacjentów i potwierdzono te wyniki (pierwotny wynik skuteczności: HR 1,08; 95% CI 0,64–1,80; duże krwawienia: HR 0,69; 95% CI 0,36–1,32) (tab. 11). Dla zbiorczej populacji RE-COVER HR dla skuteczności wyniósł 1,09 (95% CI 0,76–1,57), a dla dużych krwawień — 0,73 (95% CI 0,48–1,11) [294].

W badaniach EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE [295, 296] doustna terapia pojedynczym lekiem, a mianowicie bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa — riwaroksabanem (w dawce 15 mg 2 razy dziennie przez 3 tygodnie, a następnie 20 mg raz na dobę) była testowana w porównaniu z enoksaparyną/warfaryną u pacjentów z VTE w randomizowanym, otwartym badaniu równoważności. Do badania EINSTEIN-PE włączono 4832 pacjentów z ostrą objawową PE, z lub bez VTE. Riwaroksaban nie był gorszy od standardowej terapii w odniesieniu do pierwotnego punktu końcowego dotyczącego skuteczności, a oceniającego częstość nawrotu VTE (HR 1,12; 95% CI 0,75–1,68). Główny punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa (poważne lub klinicznie istotne, nieduże krwawienia — CRNM) wystąpił z jednakową częstością w obu leczonych grupach (HR dla riwaroksabanu 0,90; 95% CI 0,76–1,07) (tab. 11), ale duże krwawienia występowały rzadziej w grupie stosującej riwaroksaban niż w grupie poddanej terapii standardowej (1,1% vs. 2,2%, HR 0,49; 95% CI 0,31–0,79).

W badaniu *Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-line Therapy* (AMPLIFY) porównywano leczenie za pomocą pojedynczego leku przeciwkrzepliwego, a mianowicie bezpośredniego inhibitora czynnika Xa apiksabanu (w dawce 10 mg dwa razy dziennie przez 7 dni, a następnie 5 mg raz na dobę) z leczeniem konwencjonalnym (enoksaparyną/warfaryną) u 5395 pacjentów z ostrą VTE, z czego 1836 z PE (tab. 11) [297]. Głównym kryterium skuteczności był nawrót objawowej VTE lub zgon związany z VTE. Głównymi punktami końcowymi dotyczącymi bezpieczeństwa były poważne krwawienia oraz poważne krwawienia łączenie z krwawieniami typu CNMR. Apiksaban nie był gorszy od leku konwencjonalnego pod względem pierwotnego punktu końcowego dotyczącego skuteczności (ryzyko względne [RR] 0,84; 95% CI 0,60–1,18). Duże krwawienia występowały rzadziej po zastosowaniu apiksabanu w porównaniu z terapią konwencjonalną (RR 0,31; 95% CI 0,17–0,55; $p < 0,001$ dla wyższości) (tab. 11). Złożony punkt końcowy dotyczący poważnych krwawień i CRNM wystąpił u 4,3% pacjentów w grupie apiksabanu, w porównaniu z 9,7% pacjentów leczonych konwencjonalnie (RR 0,44; 95% CI 0,36–0,55; $p < 0,001$).

W badaniu Hokusal-VTE porównywano bezpośredni inhibitor czynnika Xa — edoxaban z terapią konwencjonalną u 8240 pacjentów z ostrą VTE (u 3319 z nich występowała PE), którzy początkowo otrzymywali heparynę przez co naj-

mniej 5 dni (tab. 11) [298]. Chorzy przyjmowali edoksaban na dawce 60 mg raz dziennie (zmniejszone do 30 mg raz dziennie w przypadku klirensu kreatyniny 30–50 ml/min lub masy ciała < 60 kg) lub warfarynę. Badany lek podawano przez 3–12 miesięcy, a wszystkich pacjentów obserwowano przez 12 miesięcy. Edoksaban nie był gorszy niż warfaryna w odniesieniu do głównego punktu końcowego oceniającego skuteczność, a mianowicie nawrotu objawowej VTE lub zgonu (HR 0,89; 95% CI 0,70–1,13). Główny punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa, poważnych krwawień lub krwawień CRNM, występował rzadziej w grupie edoksabanu (HR 0,81; 95% CI 0,71–0,94; $p = 0,004$ dla wyższości) (tab. 11). W grupie 938 pacjentów, u których wystąpiła ostra PE i podwyższone stężenie NT-proBNP (≥ 500 pg/ml), wskaźnik nawrotów VTE wyniósł 3,3% w grupie edoksabanu i 6,2% w grupie warfaryny (HR 0,52; 95% CI 0,28–0,98).

Podsumowując, wyniki badań z użyciem NOAC w leczeniu VTE wskazują, że leki te nie są gorsze (w odniesieniu do skuteczności), a ponadto ewentualnie bezpieczniejsze (szczególnie pod względem poważnych krwawień) niż standardowa terapia heparyną/doustnym VKA [299]. We wszystkich badaniach osiągnięto wysokie wartości TTR podczas leczenia VKA; z kolei populacja badana obejmowała stosunkowo młodych pacjentów, wśród których u bardzo niewielu stwierdzono nowotwór. Obecnie leczenie za pomocą NOAC może być postrzegane jako alternatywa dla standardowej terapii. W momencie publikacji wytycznych riwaroksaban, dabigatran i apiksaban są dopuszczone do leczenia VTE w Unii Europejskiej; edoksaban jest obecnie w trakcie przeglądu regulacyjnego. Doświadczenie z zastosowaniem NOAC jest nadal ograniczone, ale wciąż gromadzone są dane. Zalecenia praktyczne dotyczące stosowania NOAC w różnych sytuacjach klinicznych i postępowania przy powikłaniach krwotocznych zostały ostatnio opublikowane przez *European Heart Rhythm Association* [300].

5.3. LECZENIE TROMBOLITYCZNE

Leczenie trombolityczne w ostrej PE przywraca perfuzję płuc szybciej niż leczenie przeciwkrzepliwie UFH [301, 302]. Wczesne usunięcie przeszkody zatorowo-zakrzepowej prowadzi do szybkiego obniżenia ciśnienia w tętnicy płucnej i oporu, z jednoczesną poprawą funkcji RV [302]. Korzyści hemodynamiczne z zastosowania trombolizy ograniczają się do pierwszych kilku dni; u chorych, którzy przeżyli, różnice nie są już widoczne tydzień po terapii [301, 303, 304].

W dodatku internetowym przedstawiono zatwierdzone schematy leczenia trombolitycznego w PE (dodatkowa tabela 3) oraz przeciwwskazania do trombolizy (dodatkowa tabela 4). Preferowane są przyspieszone schematy podawania leku w ciągu 2 godzin w stosunku do długotrwałych 12–24-godzinnnych wlewów leków trombolitycznych pierwszej generacji [305–308]. Porównanie działania reteplazy i desmoteplazy z rekombinowanym tkankowym aktywatorem plazminoge-

nu (rtPA) w ostrej PE dało podobne wyniki pod względem hemodynamicznym [309, 310]; tenekteplazę testowano w porównaniu z placebo u pacjentów z PE pośredniego ryzyka [253, 303, 311]. Obecnie żaden z tych leków nie jest dopuszczony do stosowania w PE.

Wlew UFH należy przerwać w czasie podawania streptokinazy lub urokinazy, natomiast może być kontynuowany podczas infuzji rtPA. U chorych otrzymujących LMWH lub fondaparinux w czasie rozpoczęcia leczenia trombolitycznego wlew UFH powinien zostać opóźniony do 12 godzin od ostatniego wstrzyknięcia LMWH (podawanej 2 razy dziennie) lub do 24. godziny po ostatniej dawce LMWH lub fondaparinuxu stosowanych w iniekcji raz na dobę. Ze względu na ryzyko krwawienia związane z trombolizą i możliwą koniecznością natychmiastowego zatrzymania podawania leku lub odwrócenia efektu przeciwkrzepliwego heparyny, rozsądne wydaje się kontynuowanie leczenia przeciwkrzepliwego za pomocą UFH przez kilka godzin po zakończeniu trombolizy przed zamianą terapii na LMWH lub fondaparinux.

Ogólnie rzecz ujmując, wydaje się, że u ponad 90% pacjentów działanie trombolizy jest korzystne, co potwierdzono w ocenie klinicznej i echokardiograficznej wykonanej w ciągu 36 godzin [313]. Największe korzyści obserwuje się, gdy leczenie rozpoczyna się w ciągu 48 godzin od wystąpienia objawów, ale tromboliza może jeszcze być przydatna u pacjentów, u których objawy wystąpiły przed 6–14 dniami [314].

Przegląd randomizowanych badań przeprowadzonych przed 2004 r. wskazuje, że leczenie trombolityczne może się wiązać ze zmniejszeniem śmiertelności lub nawracającej PE u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, u których występują cechy niestabilności hemodynamicznej [168]. W ostatnim raporcie epidemiologicznym śmiertelność szpitalna związana z PE była niższa u chorych niestabilnych hemodynamicznie, którzy otrzymali leki trombolityczne, w porównaniu z osobami, które ich nie otrzymały (RR 0,20; 95% CI 0,19–0,22; $p < 0,0001$) [315]. Większość przeciwwskazań do leczenia trombolitycznego należy traktować jako względne w obliczu zagrażającej życiu PE wysokiego ryzyka (patrz dodatek internetowy, dodatkowa tabela 4).

W przypadku braku niestabilności hemodynamicznej w chwili przyjęcia korzyści kliniczne z leczenia trombolitycznego pozostają kontrowersyjne od wielu lat. W randomizowanym porównaniu heparyny z alteplazą u 256 pacjentów z ostrą PE i prawidłowym ciśnieniem oraz cechami dysfunkcji RV lub PH (dane uzyskane na podstawie badania klinicznego, echokardiografii, cewnikowania) leczenie trombolityczne (głównie odroczone tromboliza) zmniejszało konieczność zastosowania leczenia ratunkowego (z 24,6% do 10,2%; $p = 0,004$), bez wpływu na śmiertelność [252]. Ostatnio opublikowano wyniki badania *Pulmonary Embolism Thrombolysis* (PEITHO) [253]. Było to wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie porównujące zastosowanie

trombolizy w postaci pojedynczego dostosowanego do masy ciała dożylnego bolusa tenekteplazy z heparyną w porównaniu z placebo wraz z heparyną. Kryterium włączenia do badania stanowiły dysfunkcja RV, potwierdzona w echokardiografii lub angiografii CT oraz uszkodzenie miokardium potwierdzone dodatnim wynikiem troponiny I lub T. Ogółem włączono 1006 pacjentów. Głównie kryterium skuteczności, czyli punkt końcowy złożony ze śmiertelności ogólnej lub dekompensacji hemodynamicznej/zapaści w ciągu 7 dni od randomizacji, wystąpił znacznie rzadziej po zastosowaniu tenekteplazy (2,6% vs. 5,6% w grupie placebo; $p = 0,015$; OR 0,44; 95% CI 0,23–0,88). Korzyści z trombolizy wynikały głównie ze znacznego zmniejszenia częstości zapaści hemodynamicznej (1,6% vs. 5,0%; $p = 0,002$); śmiertelność 7-dniowa była niska: 1,2% w grupie tenekteplazy i 1,8% w grupie placebo ($p = 0,43$). W innym randomizowanym badaniu porównującym zastosowanie samej LMWH z LMWH wraz z dożylnym bolusem tenekteplazy u pacjentów z PE umiarkowanego ryzyka wśród osób leczonych tenekteplazą stwierdzono mniej zdarzeń niepożądanych, lepszą sprawność fizyczną i jakość życia po 3 miesiącach [311].

Leczenie trombolityczne wiąże się z ryzykiem poważnego krwawienia, w tym krwawienia wewnątrzczaszkowego. Analiza zbiorcza danych z badań z zastosowaniem różnych środków i schematów leczenia trombolitycznego wykazała częstość krwawień śródczaszkowych między 1,9% a 2,2% [316, 317]. Starszy wiek i obecność chorób współistniejących wiązały się z większym ryzykiem powikłań krwotocznych [318]. Badanie PEITHO wykazało 2-procentową częstość udaru krwotocznego po leczeniu trombolitycznym tenekteplazą (vs. 0,2% w grupie placebo) u pacjentów z PE pośredniego-wysokiego ryzyka. Częstość poważnych nie-wewnątrzczaszkowych krwawień również była wyższa w grupie stosującej tenekteplazę w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (6,3% vs. 1,5%; $p < 0,001$) [253]. Wyniki te podkreślają potrzebę poprawy bezpieczeństwa leczenia trombolitycznego u chorych ze zwiększonym ryzykiem krwawień wewnątrzczaszkowych lub innych krwawień zagrażających życiu. Strategia polegająca na zastosowaniu obniżonej dawki rtPA wydawała się bezpieczna u chorych z PE umiarkowanego ryzyka w dwóch badaniach: w jednym obejmującym 121 pacjentów [319] i w kolejnym z udziałem 118 osób niestabilnych hemodynamicznie lub z „masywną niedrożnością płuc” [320]. Alternatywnym podejściem może być zastosowanie lokalnej, wspomaganej ultradźwiękami trombolizy podawanej przez cewnik z użyciem małych dawek leku trombolitycznego (patrz rozdział 5.5).

U pacjentów z mobilnymi skrzeplinami w prawym sercu korzyści terapeutyczne trombolizy pozostają kontrowersyjne. W niektórych badaniach odnotowano dobre wyniki [199, 200], ale w innych wykazano śmiertelność krótkoterminową przekraczającą 20% mimo zastosowania trombolizy [184, 321, 322].

5.4. CHIRURGICZNA EMBOLEKTOMIA PŁUCNA

Pierwsza zakończona sukcesem chirurgiczna embolektomia płucna została przeprowadzona w 1924 r., kilka dekad przed wprowadzeniem leczenia zachowawczego PE. Ostatnio wielodyscyplinarne zespoły kliniczne ponownie wdrożyły koncepcję stosowania kardiochirurgicznej embolektomii płucnej u chorych z PE wysokiego ryzyka, a także u wybranych osób z PE pośredniego-wysokiego ryzyka, szczególnie jeżeli leczenie trombolityczne jest przeciwwskazane lub okazało się nieskuteczne. Chirurgiczna embolektomia płucna była również stosowana z powodzeniem u pacjentów ze skrzeplinami w prawym sercu, przechodzącymi przez przegrodę międzyprzedsionkową poprzez drożny otwór owalny [323, 324].

Chirurgiczna embolektomia płucna jest technicznie stosunkowo prostą operacją. Wydaje się, że ośrodek, w którym przeprowadza się zabieg, nie ma istotnego wpływu na wynik procedury, a więc pacjenci nie muszą być transportowani do wyspecjalizowanego ośrodka kardiochirurgicznego, jeśli możliwe jest wykonanie embolektomii na miejscu przy użyciu krążenia pozaustrojowego [325]. W sytuacjach krytycznych pomocne mogą być przenośne aparaty do krążenia pozaustrojowego z przezskórną kaniulacją naczyń udowych, zapewniające krążenie i utlenowanie krwi, co daje dodatkowy czas na ustalenie ostatecznego rozpoznania [326, 327]. Po szybkim transporcie na salę operacyjną i szybkim wprowadzeniu znieczulenia oraz sternotomii pośrodkowej należy zastosować normotermiczne krążenie pozaustrojowe. Należy unikać zaklemania aorty i kardioplegicznego zatrzymania krążenia [328]. Po nacięciu obydwu tętnic płucnych można usunąć pod kontrolą wzroku skrzepy z obu tętnic płucnych aż do poziomu segmentalnego. W okresie pooperacyjnym konieczne może być przedłużone utrzymanie krążenia pozaustrojowego aż do powrotu funkcji RV.

Przy szybkim wielodyscyplinarnym podejściu i indywidualnym ustalaniu wskazań do embolektomii przed wystąpieniem zapaści hemodynamicznej, śmiertelność okołoperacyjna wynosi 6% lub mniej [326, 328–330]. Wstępne leczenie trombolityczne przed zabiegiem operacyjnym zwiększa ryzyko krwawienia, ale nie stanowi bezwzględnej przeciwwskazania do embolektomii chirurgicznej [331].

W opublikowanych wynikach obserwacji długoterminowych pacjenci po embolektomii chirurgicznej charakteryzowali się korzystnym profilem w odniesieniu do przeżycia, klasy czynnościowej wg Światowej Organizacji Zdrowia oraz jakości życia [327, 329, 332, 333].

U pacjentów z ostrą PE oraz wywiadem długotrwałej duszności i PH może występować CTEPH. Tych chorych należy przenieść do ośrodka wyspecjalizowanego w wykonywaniu endarterektomii płucnej (patrz rozdział 7).

5.5. PRZEZSKÓRNA EMBOLEKTOMIA I FRAGMENTACJA Z UŻYCIEM CEWNIKA

Celem leczenia interwencyjnego jest usunięcie skrzeplin zamykających główne tętnice płucne, aby ułatwić powrót

funkcji RV, zmniejszyć nasilenie objawów i poprawić rokowanie [169]. U pacjentów z bezwzględnymi przeciwwskazaniami do trombolizy opcje interwencyjne obejmują: (i) fragmentację skrzepliny z użyciem cewnika typu „pigtail” lub cewnika balonowego, (ii) trombektomię reolityczną z zastosowaniem cewnika hydrodynamicznego, (iii) trombektomię ssącą za pomocą cewników zasysających oraz (iv) trombektomię rotacyjną. Z kolei u pacjentów bez absolutnych przeciwwskazań do trombolizy preferowana jest tromboliza przy użyciu cewnika lub tromboliza wspomaganą mechanicznie. Przegląd dostępnych urządzeń i technik przezskórnej trombolizy z użyciem cewnika w leczeniu PE zawarto w dodatku internetowym w dodatkowej tabeli 5 [169, 334].

Analiza badań z zastosowaniem leczenia interwencyjnego dotyczyła 35 badań bez randomizacji obejmujących łącznie 594 chorych [334]. Sukces kliniczny, zdefiniowany jako stabilizacja parametrów hemodynamicznych, ustąpienie niedotlenienia i przeżycie do czasu wypisu, wynosił 87%. Udział interwencji mechanicznej za pomocą cewnika *per se* w sukcesie klinicznym jest niejasny, ponieważ u 67% pacjentów leczenie było wspomaganie lokalną trombolizą. Zafałszowanie związane z publikacją danych jest prawdopodobnie przyczyną zaniżania częstości poważnych powikłań (występującej jedynie w przypadku 2% interwencji w opublikowanych doniesieniach), które mogą obejmować zgon z powodu pogarszającej się niewydolności RV, dystalną embolizację, perforację tętnicy płucnej z krwotokiem do płuc, ogólnoustrojowe powikłania krwotoczne, tamponadę serca, blok serca lub bradykardię, hemolizę, nefropatię wywołaną kontrastem i powikłania związane z nakłuciem [169].

Leczenie przeciwkrzepliwie samą heparyną ma niewielki wpływ na poprawę wielkości i wydolności RV w ciągu pierwszych 24–48 godzin [304]. Zakres poprawy funkcji RV wkrótce po rozpoczęciu ukierunkowanej trombolizy z małą dawką leku przy użyciu cewnika wydaje się mieć efekt porównywalny do układowej trombolizy [303, 335]. W randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem 59 pacjentów z grupy pośredniego ryzyka wspomaganą trombolizą za pomocą dawki 10 mg t-PA podawanej w ciągu 15 godzin przez cewnik do leczonego płuca, dodatkowo z zastosowaniem ultradźwięków w celu przyspieszenia efektu trombolitycznego, w porównaniu z leczeniem samą heparyną, istotnie zmniejszyło stosunek podpierścieniowego wymiaru RV/LV między badaniem wyjściowym a tym wykonanym po 24-godzinnej obserwacji, bez wzrostu powikłań krwotocznych [336].

5.6. FILTRY ŻYLNNE

Filtry żyłne zwykle umieszcza się w podnerkowym odcinku żyły głównej dolnej (IVC). Jeśli skrzeplinę wykrywa się w żyłach nerkowych, może być wskazane nadnerkowe umieszczenie filtra. Filtry żyłne zaleca się chorym z ostrą PE, u których istnieją bezwzględne przeciwwskazania do stosowania leków przeciwkrzepliwych oraz u osób z obiektywnie potwierdzonym

nawracającym PE mimo odpowiedniego leczenia przeciwkrzepliwego. Badania obserwacyjne wskazują, że wprowadzenie filtra żylnego może zmniejszyć śmiertelność związaną z PE w ostrej fazie [337, 338], jednak korzyść ta najpewniej jest okupiona zwiększonym ryzykiem nawrotu VTE [338].

Często stwierdza się komplikacje związane ze stałymi filtrami w IVC, choć rzadko są one śmiertelne [339]. Ogółem powikłania wczesne, które obejmują również zakrzepicę w miejscu wkłucia, występują u ok. 10% pacjentów. Umieszczenie filtra w żyłę głównej górnej wiąże się z ryzykiem tamponady osierdzia [340]. Częstsze są późne powikłania i obejmują okresowe DVT u ok. 20% osób oraz zespół pozakrzepowy u ok. 40% chorych. Niedrożność IVC stwierdza się u ok. 22% pacjentów w ciągu 5 lat i u 33% w ciągu 9 lat, niezależnie od zastosowania i czasu trwania leczenia przeciwkrzepliwego [341, 342].

W 8-letniej obserwacji, w randomizowanym badaniu z udziałem 400 chorych z DVT (z lub bez PE), z których wszyscy początkowo, przez co najmniej 3 miesiące, otrzymywali leki przeciwkrzepliwe, wykazano, że u pacjentów, u których zastosowano filtr stały w IVC, ryzyko PE było mniejsze, co zostało okupione zwiększonym ryzykiem nawrotu DVT, bez wpływu na przeżycie [341].

Inne rodzaje filtrów wprowadzanych do IVC zaprojektowano z założeniem, że zostaną usunięte po upływie wymaganego czasu stosowania. Filtry, których konstrukcje umożliwiają ich późniejsze usunięcie, klasyfikowane są jako „czasowe” lub filtry „stałoczasowe”. Filtry „czasowe” muszą być usunięte w ciągu kilku dni, a filtry „stałoczasowe” mogą być pozostawione na miejscu przez dłuższy okres. Przy stosowaniu filtrów usuwalnych zaleca się, aby je usunąć wówczas, gdy tylko możliwe jest bezpieczne zastosowanie leczenia przeciwkrzepliwego. Mimo to filtry te są pozostawiane często na miejscu przez dłuższy czas, co jest przyczyną późnych powikłań występujących w co najmniej 10% przypadków; obejmują one migrację filtra, jego przechylenie lub deformację, penetrację ściany żyły głównej przez „zaczepy” filtra, pęknięcie i embolizację fragmentami filtra oraz zakrzepicę urządzenia [343, 344].

Brakuje danych uzasadniających rutynowe stosowanie filtrów żylnych u pacjentów z balotującymi skrzeplinami w proksymalnych odcinkach żył; w jednej serii, wśród pacjentów z PE, którzy zostali poddani jedynie odpowiedniemu leczeniu przeciwkrzepliwemu — bez filtra żylnego, częstość nawrotów była niska (3,2%) [345]. Nie ma również dowodów popierających stosowanie filtrów IVC u osób zakwalifikowanych do ogólnoustrojowego leczenia trombolitycznego, embolektomii chirurgicznej lub trombendarterektomii płucnej.

5.7. WCZESNY WYPIS ZE SZPITALA I LECZENIE DOMOWE

Rozważając wczesny wypis ze szpitala i leczenie domowe u pacjentów z ostrą PE, kluczową kwestią jest wyodrębnienie osób z niskim ryzykiem wczesnych niekorzystnych zdarzeń niepożądanych. Opracowano kilka modeli predykcji ryzyka

(patrz rozdział 4) [346]. Spośród nich PESI (tab. 7) stanowi dotychczas najpowszechniej zweryfikowaną skalę [211–214]. W jednym randomizowanym badaniu niska wartość PESI (klasa I lub II) stanowiła jedno z kryteriów kwalifikowania chorych z ostrą PE do leczenia domowego [217]. Uproszczona forma tej skali (sPESI) charakteryzuje się wysoką czułością w identyfikacji PE niskiego ryzyka [76, 221], ale wartość tego wskaźnika przy doborze chorych do wcześniejszego wypisu i leczenia domowego nie została jeszcze bezpośrednio przebadana.

Kryteria z badania *Hestia* obejmują zestaw parametrów klinicznych, które można łatwo uzyskać w badaniu przyłóżkowym. W badaniu z pojedynczym ramieniem, w którym stosowano te kryteria przy wyborze kandydatów do leczenia domowego, wskaźnik nawrotów VTE wynosił 2,0% (0,8–4,3%) u pacjentów z ostrą PE, którzy zostali wypisani w ciągu 24 godzin [347]. Kryteria z badania *Hestia* nie są jeszcze zewnętrznie ocenione.

Wartość NT-proBNP jako laboratoryjnego biomarkera przydatnego w kwalifikacji do leczenia domowego oceniano w badaniu z pojedynczym ramieniem, w którym wśród 152 pacjentów (górną granicą 95% CI — 2,4%) z klinicznie ocenionym bardzo małym ryzykiem PE i stężeniem BNP < 500 pg/ml, nie stwierdzono zgonów ani nawrotów VTE lub poważnych powikłań krwotocznych w ciągu 3 miesięcy obserwacji [237]. Wartość badań obrazowych (echokardiografii lub CT) w celu wykluczenia dysfunkcji RV przed wczesnym wypisem nie była analizowana w badaniach klinicznych oceniających rokowanie.

W tabeli 12 przedstawiono projekty ostatnich wielośrodkowych badań klinicznych oceniających 3-miesięczne rokowanie kliniczne pacjentów z PE, którzy zostali wcześniej wypisani ze szpitala lub od początku byli leczeni wyłącznie ambulatoryjnie. Ogólnie rzecz ujmując, odsetek chorych, którzy zostali wyodrębnieni jako kwalifikujący się do leczenia domowego, wahał się od 13% do 51% [348]. Dwa badania były randomizowane, w jednym kwalifikowano pacjentów do leczenia w szpitalu tylko przez 3 dni (a następnie do wypisu) albo do „pełnego” pobytu w szpitalu [349], a w drugim przepisywano chorym leki przeciwkrzepliwe albo całkowicie poza szpitalem (chorych wypisywano w ciągu 24 h), albo częściowo w szpitalu [217]. Pierwsze z tych badań, w którym zastosowano prospektywnie opracowaną regułę identyfikacji chorych niskiego ryzyka, zakończono przedwcześnie z powodu zwiększonej krótkoterminowej śmiertelności w grupie wczesnego wypisu; 2 (2,8%) chorych z tej grupy zmarło wcześniej, jeden z powodu krwawienia z przewodu pokarmowego, a drugi w wyniku zatrzymania krążenia z powodu skrzeplin w prawym sercu. Całkowita śmiertelność wynosiła 4,2% w grupie z wczesnym wypisem w porównaniu z 8,3% w grupie hospitalizowanej [349]. W drugim większym badaniu wystąpił 1 zgon niezwiązany z VTE w każdej z leczonych grup (0,6%). Niezakończony zgonem nawrót VTE wystąpił u 1 pacjenta w grupie ambulatoryjnej (0,6%), i u żadnego w grupie szpitalnej [217]. W metaanalizie 14 (głównie kohortowych)

Tabela 12. Projekty ostatnich badań wieloośrodkowych dotyczących leczenia ostrej PE w domu (zmodyfikowano na podstawie [348])

Autor	Projekt	Kryteria włączenia	Główne kryteria wyłączenia	Pacjenci włączeni do badania	Leczenie
Aujesky [217]	Otwarte Randomizowane Oceniające równoważność 19 ośrodków (ED) Wypis w ciągu 24 h vs. leczenie szpitalne	Wiek \geq 18 lat Potwierdzona ostra PE Klasa I lub II PESI	BP < 100 mm Hg Ból wymagający podania opioidów Czynne krwawienie lub wysokie ryzyko Patologiczna otyłość CrCl < 30 ml/min HIT w wywiadzie Utrudnione leczenie w warunkach domowych	344 (spośród 1557 branych pod uwagę)	<i>Oba ramiona:</i> enoksaparyna s.c. dwa razy na dobę; „na zakładkę” z VKA (od początku)
Otero [349]	Otwarte Randomizowane 9 ośrodków Wypis po 3–5 dniach vs. leczenie szpitalne	Wiek \geq 18 lat Potwierdzona ostra PE Pacjenci z grupy niskiego ryzyka na podstawie klinicznej skali predykcji ryzyka Uresandi [350]	Niestabilność hemodynamiczna Troponina T \geq 0,1 ng/ml Dysfunkcja RV (TTE) Wysokie ryzyko krwawienia Ciężkie choroby współistniejące Saturacja O ₂ < 93% COPD, astma Patologiczna otyłość	132 (spośród 1016 branych pod uwagę)	<i>Oba ramiona:</i> LMWH s.c.; „na zakładkę” z VKA (od 10. dnia)
Zondag [347]	Prospektywne kohortowe 12 ośrodków (ED) Wszyscy leczeni ambulatoryjnie Wypis w ciągu 24 h	Wiek \geq 18 lat Potwierdzona ostra PE	Niestabilność hemodynamiczna Aktywne krwawienie lub wysokie ryzyko Konieczność podania tlenu CrCl < 30 ml/min Niewydolność wątroby HIT w wywiadzie Utrudnione leczenie w warunkach domowych	297 (spośród 581 branych pod uwagę)	Nadroparyna s.c. raz na dobę; „na zakładkę” z VKA (od 1. dnia)
Agterof [237]	Prospektywne kohortowe 5 ośrodków (ED) Wypis w ciągu 24 h	Wiek \geq 18 lat Potwierdzona ostra PE NT-proBNP < 500 pg/ml	Niestabilność hemodynamiczna Aktywne krwawienie lub wysokie ryzyko Poważne choroby współistniejące Silny ból z koniecznością podawania leków analgetycznych <i>i.v.</i> Konieczność podania tlenu Kreatynina > 150 μ mol/l Utrudnione leczenie w warunkach domowych	152 (spośród 351 branych pod uwagę)	LMWH s.c. raz dziennie; „na zakładkę” z VKA (od początku)

BP — (skurczowe) ciśnienie tętnicze; COPD — przewlekła obturacyjna choroba płuc (ciężka); CrCl — klirens kreatyniny; ED — oddział ratunkowy; HIT — małopłytkowość wywołana heparyną; *i.v.* — dożylnie; LMWH — heparyna drobnocząsteczkowa; NT-proBNP — N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; PE — zatorowość płucna; PESI — indeks ciężkości PE (patrz tab. 7); RV — prawa komora; s.c. — podskórnie; TTE — echokardiografia przezklatkowa; VKA — antagonisty witaminy K

badania łączna częstość nawrotu VTE, poważnych krwawień i śmiertelności całkowitej nie różniła się istotnie między pacjentami leczonymi ambulatoryjnie, wcześniej wypisywanymi i hospitalizowanymi [351].

5.8. STRATEGIE TERAPEUTYCZNE

Algorytm zaleczanych strategii terapeutycznych w ostrej PE przedstawiono na rycinie 5.

5.8.1. Zatorowość płucna ze wstrząsem lub hipotonią (PE wysokiego ryzyka)

Pacjenci z PE z objawami wstrząsu lub niedociśnienia są obarczeni wysokim ryzykiem zgonu wewnątrzszpitalnego, szczególnie w ciągu pierwszych kilku godzin od przyjęcia.

U tych chorych preferowanym lekiem we wstępnej antykoagulacji jest UFH, ponieważ LMWH i fondaparinux nie były testowane w warunkach hipotonii i wstrząsu. Należy u nich również zastosować wsparcie hemodynamiczne i oddechowe.

Leczeniem z wyboru u pacjentów z PE wysokiego ryzyka jest pierwotna reperfuzja, zwłaszcza systemowa tromboliza. U osób z przeciwwskazaniami do trombolizy oraz u tych, u których za pomocą trombolizy nie udało się poprawić stanu hemodynamicznego, zaleca się chirurgiczną embolektomię, jeśli doświadczenie chirurgiczne w tym zakresie jest odpowiednio duże oraz istnieją techniczne możliwości jej wykonania. Alternatywą dla zabiegu chirurgicznego może być embolektomia z użyciem cewnika, jeśli na miejscu jest odpowiednio wyposażona pracownia oraz wystarczające doświad-

czenie w wykonywaniu takich zabiegów. W tych przypadkach decyzje terapeutyczne powinny być podejmowane przez wielodyscyplinarny zespół z udziałem torako/kardi chirurga i kardiologa interwencyjnego.

5.8.2 Zatorowość płucna bez wstrząsu lub hipotonii (PE pośredniego lub niskiego ryzyka)

W większości przypadków ostrego PE bez niestabilności hemodynamicznej, leczeniem z wyboru jest LMWH lub fondaparinux, podawane podskórnie w dawkach dostosowanych do masy ciała, chyba że istnieją poważne zaburzenia czynności nerek.

Pacjentów, u których nie występuje wstrząs lub niedociśnienie, należy poddać dalszej stratyfikacji ryzyka po potwierdzeniu diagnozy PE. U tych osób ocenę ryzyka należy rozpocząć od zastosowania zweryfikowanej skali oceny klinicznej, najlepiej PESI lub sPESI.

U chorych z grupy niskiego ryzyka, klasy I lub II PESI i prawdopodobnie też z wynikiem 0 w sPESI (tab. 9), należy rozważyć wczesny wypis ze szpitala i dalsze leczenie ambulatoryjne, jeżeli na podstawie wywiadu społecznego i rodzinnego oraz przewidywanego przestrzegania stosowania leków przez pacjenta, wydaje się to możliwe. U wszystkich innych chorych trzeba rozważyć ocenę funkcji RV w echokardiografii (lub angiografii CT) i ocenę stężenia troponiny sercowej.

Na podstawie wyników niedawno opublikowanego randomizowanego badania [253] oraz jak wyjaśniono w części dotyczącej oceny rokowania, chorzy z ostrą PE i dysfunkcją RV potwierdzoną echokardiograficznie lub w CT, jak również z dodatnim wynikiem testu troponiny sercowej należą do grupy pośredniego-wysokiego ryzyka (tab. 9). Pełna dawka systemowej trombolizy, podana w ramach pierwotnej terapii reperfuzyjnej, może zapobiec dekompensacji hemodynamicznej potencjalnie zagrażającej życiu, ale korzyść ta jest okupiona zwiększonym ryzykiem dużego udaru krwotocznego i poważnych krwawień nie-wewnątrzczaszkowych [253]. W związku z powyższym, systemowa tromboliza nie jest rutynowo zalecaną terapią pierwszego rzutu u pacjentów z PE pośredniego-wysokiego ryzyka, ale należy ją rozważyć, jeśli pojawiają się objawy kliniczne dekompensacji hemodynamicznej. Chirurgiczna embolektomia płucna lub leczenie przezskórne mogą być uznane za alternatywne procedury „ratunkowe” dla pacjentów z PE pośredniego-wysokiego ryzyka zagrożonych wczesną dekompensacją hemodynamiczną z przewidywanym wysokim ryzykiem krwawienia po trombolizie układowej.

W badaniach kohortowych wykazano, że inne markery laboratoryjne, takie jak BNP, NT-proBNP i H-FABP, również mają dodatkową wartość prognostyczną, obok parametrów klinicznych i obrazowych; ich potencjalne implikacje terapeutyczne nie zostały jeszcze przebadane w badaniach prospektywnych.

Pacjenci z prawidłowym ciśnieniem, w co najmniej III klasie PESI lub z sPESI równym co najmniej 1, u których wyniki

echokardiografii (lub angiogram CT) bądź stężenia troponin sercowych (albo obydwu parametrów) są prawidłowe, należą do grupy pośredniego-niskiego ryzyka. W tej grupie zalecana jest terapia przeciwkrzepliwa. Istniejące dowody nie uzasadniają pierwotnego leczenia reperfuzyjnego u tych pacjentów. Nie ma dowodów na to, że u tych chorych pozostawanie w łóżku korzystnie wpływa na wynik kliniczny.

5.9. OBSZARY NIEPEWNOŚCI

Chociaż wyniki wielu ostatnich badań kohortowych pomogły udoskonalić stratyfikację ryzyka u pacjentów nie-wysokiego ryzyka z potwierdzoną PE, implikacje kliniczne tej oceny prognostycznej, zwłaszcza strategii terapeutycznej dla pacjentów z pośrednim-wysokim ryzykiem, nakazują kontynuowanie dalszych badań. Konieczna będzie ocena: (i) czy zmniejszona dawka trombolizy dożylną jest rzeczywiście bezpieczna i skuteczna oraz (ii) czy terapia przezskórna za pomocą cewnika może stać się powszechnie dostępną (i niedrogą) alternatywą. Wyniki zakończonych dużych badań III fazy dotyczących stosowania NOAC w leczeniu PE i we wtórnej profilaktyce VTE wydają się przekonujące i potwierdzają, że przełom w terapii przeciwkrzepliwej dotyczy również VTE. Niemniej jednak, gromadzenie doświadczeń

Zalecenia dotyczące leczenia w fazie ostrej

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
PE ZE WSTRZĄSEM LUB HIPOTONIĄ (WYSOKIE RYZYKO)			
U pacjentów z PE z grupy wysokiego ryzyka powinno się niezwłocznie wdrożyć dożylną antykoagulację z zastosowaniem UFH	I	C	
Zaleca się leczenie trombolityczne	I	B	[168]
Zaleca się chirurgiczną embolektomię płucną u pacjentów, u których leczenie trombolityczne jest przeciwwskazane lub okazało się nieskuteczne ^d	I	C	[313]
U pacjentów, u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania pełnej dawki układowej trombolizy lub terapia ta okazała się nieskuteczna, jako alternatywę dla chirurgicznej embolektomii płucnej, należy rozważyć leczenie przezskórne z zastosowaniem cewnika ^d	Ila	C	

PE — zatorowość płucna; UFH — heparyna niefrakcjonowana

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

^dJeśli odpowiednie doświadczenie i zasoby są dostępne na miejscu

Zalecenia dotyczące leczenia w fazie ostrej

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
PE BEZ WSTRZĄSU LUB HIPOTONII (RYZIKO POŚREDNIE LUB NISKIE)^d			
Antykoagulacja: połączenie leczenia parenteralnego z VKA			
Zaleca się niezwłoczne rozpoczęcie parenteralnej antykoagulacji u pacjentów z wysokim lub pośrednim klinicznym prawdopodobieństwem PE w czasie przeprowadzania diagnostyki	I	C	[352]
U większości pacjentów zalecaną formą parenteralnej antykoagulacji w ostrej fazie jest LMWH lub fondaparinux	I	A	[273, 274, 281, 353]
Równolegle do terapii parenteralnej zaleca się włączenie VKA z docelową wartością wskaźnika INR 2,5 (zakres 2,0–3,0)	I	B	[352, 354]
Antykoagulacja: leki przeciwkrzepliwe z grupy NOAC			
Jako alternatywę dla terapii skojarzonej z zastosowaniem antykoagulacji parenteralnej i VKA zaleca się antykoagulację za pomocą rivaroksabanu (15 mg 2 razy na dobę przez 3 tygodnie, a następnie 20 mg raz na dobę)	I	B	[296]
Jako alternatywę dla terapii skojarzonej z zastosowaniem antykoagulacji parenteralnej i VKA zaleca się antykoagulację za pomocą apiksabanu (10 mg 2 razy dziennie przez 7 dni, a następnie 5 mg 2 razy dziennie)	I	B	[297]
Jako alternatywę dla terapii z zastosowaniem VKA, po ostrej fazie leczenia za pomocą parenteralnej antykoagulacji, zaleca się zastosowanie dabigatranu (150 mg 2 razy dziennie lub 110 mg 2 razy dziennie u pacjentów ≥ 80. rż. lub u chorych stosujących jednocześnie werapamil)	I	B ^e	[293, 294]
Jako alternatywę dla terapii z zastosowaniem VKA, po ostrej fazie leczenia za pomocą parenteralnej antykoagulacji, zaleca się zastosowanie edoksabanu*	I	B	[298]
Nie zaleca się stosowania NOAC (rivaroksabanu, apiksabanu, dabigatranu, edoksabanu) u chorych z ciężką niewydolnością nerek ^f	III	A	[293, 295–298]

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Leczenie reperfuzyjne			
Nie zaleca się rutynowego stosowania pierwotnej układowej trombolizy u pacjentów bez wstrząsu lub hipotonii	III	B	[253]
Zaleca się ścisłą obserwację chorych z pośrednim-wysokim ryzykiem PE w celu wczesnej możliwości wykrycia dekomensacji hemodynamicznej i szybkiego wdrożenia ratunkowej terapii reperfuzyjnej	I	B	[253]
Należy rozważyć terapię trombolityczną u pacjentów z pośrednim-wysokim ryzykiem PE i klinicznymi objawami dekomensacji hemodynamicznej	Ila	B	[252, 253]
Można rozważyć embolektomię chirurgiczną u pacjentów z pośrednim-wysokim ryzykiem PE, jeśli przewidywane ryzyko krwawienia po terapii trombolitycznej jest wysokie ^g	Ilb	C	
Można rozważyć leczenie przezskórne z zastosowaniem cewnika u pacjentów z pośrednim-wysokim ryzykiem PE, jeśli przewidywane ryzyko krwawienia po terapii trombolitycznej jest wysokie ^g	Ilb	B	[336]
Wczesny wypis i leczenie w domu			
Należy rozważyć wczesny wypis i kontynuację leczenia w domu chorych z ostrą PE niskiego ryzyka, jeśli możliwe jest zapewnienie odpowiedniej opieki ambulatoryjnej i prawidłowej antykoagulacji	Ila	B	[217, 237, 347, 349]

INR — międzynarodowy współczynnik znormalizowany; LMWH — heparyna drobnocząsteczkowa; NOAC — doustny lek przeciwzakrzepowy nienależący do grupy antagonistów witaminy K; PE — zatorowość płucna; VKA — antagonisty witaminy K

*UWAGA: Edoksaban jest obecnie przedmiotem przeglądu regulacyjnego w leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w Unii Europejskiej

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

^dPatrz tabela 9 w celu określenia kategorii ryzyka

^eRE-COVER i RE-COVER II są uważane za jedno duże badanie

^fKlirens kreatyniny < 30 ml/min dla rivaroksabanu, dabigatranu i edoksabanu oraz < 25 ml/min dla apiksabanu

^gJeśli odpowiednie doświadczenie i zasoby są dostępne na miejscu

Zalecenia dotyczące filtrów żylnych

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Należy rozważyć zastosowanie filtrów IVC u pacjentów z ostrą PE i bezwzględny przeciwwskazaniem do antykoagulacji	IIa	C	
Należy rozważyć zastosowanie filtrów IVC w przypadku nawrotu PE, mimo stosowania terapeutycznej antykoagulacji	IIa	C	
Nie zaleca się rutynowego stosowania filtrów IVC u pacjentów z PE	III	A	[341, 355]

IVC — żyła główna dolna; PE — zatorowość płucna

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

klinicznych dotyczących stosowania tych leków u chorych poza badaniami klinicznymi musi przebiegać w rozważnym tempie. Konieczne są dalsze badania w celu doprecyzowania kryteriów, które będą umożliwiały wczesny wypis i leczenie w domu pacjentów z grupy niskiego ryzyka z ostrą PE.

6. Czas trwania leczenia przeciwkrzepliwego

Celem długoterminowego leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z PE jest zapobieganie nawrotom VTE. U większości chorych stosuje się VKA, podczas gdy u pacjentów z nowotworami skuteczną i bezpieczną alternatywą może być LMWH [356, 357]. W dłuższym leczeniu VTE zostały ocenione trzy nowe doustne leki przeciwkrzepliwie.

Większość badań dotyczących długoterminowej antykoagulacji VTE obejmowało pacjentów z DVT, bez lub z PE, a konkretnie tylko jedno badanie obejmowało pacjentów z PE [358]. Częstość nawrotów VTE nie zależy od manifestacji klinicznej pierwotnego incydentu (czyli jest podobna po PE i po DVT), jednak u pacjentów, którzy przebyli PE, VTE częściej powtarza się w postaci objawowej PE, podczas gdy u chorych, którzy przebyli DVT, VTE ma tendencję do częstszego nawrotu jako DVT [359].

W badaniach klinicznych oceniano różne czasy trwania leczenia przeciwkrzepliwego VTE. Główne wnioski z tych badań są następujące: (i) pacjenci z PE powinni być poddani co najmniej 3-miesięcznej terapii przeciwkrzepliwiej; (ii) po odstawieniu leków przeciwkrzepliwych można oczekiwać, że ryzyko nawrotu, po zatrzymaniu leczenia przeciwkrzepliwego po 6–12 miesiącach, jest zbliżone do tego po 3 miesiącach; (iii) bezterminowe leczenie zmniejsza ryzyko nawrotu VTE o ok. 90%, ale jest to częściowo skompensowane co najmniej 1-procentowym rocznym wzrostem ryzyka poważnych powikłań krwotocznych [360–363]. Ogólnie, VKA są bardzo

skuteczne w zapobieganiu nawrotom VTE w trakcie terapii, ale nie eliminują ryzyka późniejszych nawrotów po odstawieniu leczenia [361, 362]. Terapię przeciwkrzepliwą przerywa się zatem, gdy ryzyko krwawienia i niedogodności związane z antykoagulacją przewyższają ryzyko nawrotu VTE.

Aktywna choroba nowotworowa jest głównym czynnikiem ryzyka nawrotu VTE — częstość nawrotu wynosi ok. 20% w ciągu pierwszych 12 miesięcy od wystąpienia pierwszego epizodu [364, 365]. Dlatego pacjenci z nowotworem są kandydatami do bezterminowego leczenia przeciwkrzepliwego po początkowym epizodzie PE. W randomizowanym badaniu przeprowadzonym wśród pacjentów z DVT i nowotworem, należąca do LMWH dalteparyna, podawana w dawce 200 j./kg raz na dobę przez 4–6 tygodni, a następnie w dawce wynoszącej 75% dawki wstępnej raz dziennie przez okres do 6 miesięcy, okazała się bardziej skuteczna niż warfaryna w zapobieganiu nawrotom VTE [278]. Zgodnie z tym u pacjentów z VTE i nowotworem zaleca się co najmniej 3–6-miesięczną terapię za pomocą LMWH (patrz rozdział 8.2). Optymalne postępowanie po upływie 6 miesięcy jest mniej jasne, ale zaleca się leczenie przy użyciu LMWH lub VKA tak długo, jak proces chorobowy jest uważany za aktywny.

Z wyjątkiem pacjentów z nowotworem, ryzyko nawrotu VTE po zaprzestaniu leczenia wiąże się z naturą pierwszego epizodu VTE. Badanie śledzące losy chorych po pierwszym epizodzie ostrej PE wykazało, że odsetek nawrotów po zaprzestaniu terapii wynosił ok. 2,5% rocznie w przypadku PE związanego z odwracalnymi czynnikami ryzyka, w porównaniu z 4,5% w skali roku po idiopatycznym PE [358]. Podobne obserwacje poczyniono w innych prospektywnych badaniach klinicznych obejmujących chorych z DVT [360]. Częstość nawrotów może być wyższa, nawet do 10%, w pierwszym roku po odstawieniu leków przeciwkrzepliwych. Jak wspomniano we wstępie, o „sprowokowanej” VTE mówimy, jeśli obecne są tzw. odwracalne lub czasowe czynniki ryzyka obejmujące operację, uraz, unieruchomienie, ciężą, doustną antykoncepcję lub hormonalną terapię zastępczą w momencie diagnozy, natomiast o chorobie idiopatycznej mówimy w przypadku braku powyższych czynników. U chorych z PE na podłożu odwracalnych (przejściowych) czynników ryzyka preferowana jest 3-miesięczna terapia przeciwkrzepliwą. Leczenie dłuższe niż 3 miesiące, ogólnie rzecz biorąc, jest niezalecane, pod warunkiem, że przejściowy czynnik ryzyka został wyeliminowany [358].

Stratyfikacja ryzyka u chorych z idiopatyczną PE jest bardziej złożona [54–56]. Następujące czynniki ryzyka mogą być pomocne w identyfikacji pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka odległego nawrotu (1,5–2,0): (i) co najmniej 1 wcześniejszy epizod VTE; (ii) zespół przeciwciał antyfosfolipidowych; (iii) trombofilia wrodzona; (iv) przetrwała zakrzepica żył proksymalnych. Dodatkowym czynnikiem ryzyka nawrotu VTE u chorych z PE może być utrzymująca się w ocenie echokardiograficznej dysfunkcja RV przy wypisie ze szpitala [366].

Z kolei wydaje się, że negatywny wynik oznaczenia D-dimeru miesiąc po wycofaniu terapii za pomocą VKA jest czynnikiem ochronnym nawrotu VTE (RR 0,4) [367].

Spośród nosicieli genetycznie uwarunkowanej trombofilii kandydatami do przewlekłego leczenia antykoagulacyjnego po pierwszym epizodzie idiopatycznej VTE są chorzy z antykoagulantem toczniowym, osoby z potwierdzonym niedoborem białka C lub S, pacjenci homozygotyczni pod względem czynnika V Leiden lub protrombiny G20210A (PTG20210A). Nie ma obecnie dostępnych dowodów świadczących o korzyściach klinicznych płynących z poszerzonego leczenia antykoagulacyjnego u heterozygotycznych nosicieli czynnika V Leiden lub mutacji genu protrombiny G20210A.

Brakuje odpowiednio zweryfikowanych skal oceniających ryzyko krwawienia u osób otrzymujących leki przeciwkrzepliwe z powodu VTE. Na podstawie dostępnych obecnie dowodów do czynników ryzyka zalicza się: (i) starszy wiek (zwłaszcza > 75 lat); (ii), wywiad krwawienia z przewodu pokarmowego, zwłaszcza niezwiązanego z przyczyną odwracalną;

(iii) wcześniejszy udar krwotoczny lub niedokrwienny; (iv) przewlekłą chorobę nerek lub wątroby; (v) skojarzone leczenie przeciwplatekcyjne (którego należy unikać, jeśli tylko jest to możliwe); (vi) inne poważne ostre lub przewlekłe choroby; (vii) niedostateczną antykoagulację; (viii) suboptymalne monitorowanie terapii przeciwkrzepliwej.

U chorych z idiopatyczną PE, biorąc pod uwagę ryzyko i korzyści związane z długotrwałą terapią antykoagulacyjną, powinno się przeprowadzić leczenie za pomocą VKA przez okres co najmniej 3 miesięcy. Po tym czasie przewlekłą terapię przeciwkrzepliwą należy rozważyć u pacjentów z pierwszym idiopatycznym epizodem proksymalnej DVT lub PE i niskim ryzykiem krwawienia, pod warunkiem, że jest to zgodne z preferencjami chorego. Warto zauważyć, że termin „beztymowa antykoagulacja” nie jest synonimem „leczenia do końca życia”; to po prostu oznacza, że nie można określić czasu trwania terapii 3 miesiące po ostrym epizodzie. U tych pacjentów okresowo należy oceniać możliwość zaprzestania leczenia przeciwkrzepliwego na podstawie dynamicznej równowagi między ryzykiem nawrotu i krwawienia. Lecze-

Tabela 13. Badania kliniczne dotyczące przedłużonego leczenia żylną chorobą zakrzepowo-zatorowej

Badanie	Substancja aktywna ^a	Substancja porównywana	Projekt	Oczekiwane zmniejszenie	Czas trwania leczenia	Liczba pacjentów włączonych	Częstość VTE w grupie kontrolnej	Zmniejszenie ryzyka nawrotu VTE	Krwawienia duże lub CRNM w grupie otrzymującej substancję aktywną ^a
RE-SONATE [370]	dabigatran 150 mg <i>b.i.d.</i> ^c	Placebo	Wyższosc	70%	6 miesięcy	1343	5,6%	92%	5,3%
RE-MEDY [370]	dabigatran 150 mg <i>b.i.d.</i> ^c	warfaryna (INR 2–3)	Równoważność	Bezwzględny wzrost < 2,8	18–36 miesięcy	2856	1,3%	Różnica ryzyka 0,38% vs. VKA	5,6% (vs. 10,2% w ramieniu z warfaryną)
EINSTEIN Ext [295]	riwaroksaban 20 mg dziennie	Placebo	Wyższosc	70%	6–12 miesięcy	1196	7,1%	82%	6,0%
AMPLIFY Ext [371]	apiksaban 5,0 mg <i>b.i.d.</i>	Placebo	Wyższosc	41%	12 miesięcy	2486	8,8%	80%	4,2%
	apiksaban 2,5 mg <i>b.i.d.</i> ^d							81%	3,0%
WAFASA [368]	kwasy acetylosalicylowy	Placebo	Wyższosc	40%	≥ 24 miesiące	402	11,2% ^b	40%	1,0% ^b
ASPIRE [369]	kwasy acetylosalicylowy	Placebo	Wyższosc	30%	4 lata (ostatecznie 27 miesięcy)	822	6,5% ^b	26%	1,7% ^b

b.i.d. (*bis in die*) — dwa razy dziennie; CRNM — istotne klinicznie, nieduże; INR — międzynarodowy współczynnik znormalizowany; VKA — antagoniści witaminy K; VTE — żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

^a„Substancja aktywna” oznacza w tabeli substancję testowaną; bezpośredni doustny inhibitor trombiny lub czynnik Xa (lub kwas acetylosalicylowy); grupa porównywana w niektórych badaniach również była poddana terapii przeciwkrzepliwej antagonistą witaminy K

^bCzęstość na pacjenta przez rok

^cZatwierdzone są dawki dabigatranu 150 mg *b.i.d.* i 110 mg *b.i.d.*

^dJest to zatwierdzona dawka apiksabanu do przedłużonego leczenia

nie do końca życia zaleca się u większości chorych z drugim epizodem idiopatycznej DVT lub PE.

W dwóch ostatnich badaniach, obejmujących łącznie 1224 pacjentów, przedłużona terapia kwasem acetylosalicylowym (po zakończeniu standardowej doustnej terapii przeciwkrzepliwej) wiązała się z 30–35-procentowym zmniejszeniem ryzyka nawrotu po idiopatycznej DVT i/lub PE [368, 369]. Odpowiada to mniejszej niż 50-procentowej redukcji ryzyka osiągniętej dzięki stosowaniu doustnych leków przeciwkrzepliwych; z kolei ryzyko krwawienia związanego z przyjmowaniem kwasu acetylosalicylowego było niskie (tab. 13).

6.1. PRZEDŁUŻONE LECZENIE ZA POMOCĄ DOUSTNYCH LEKÓW PRZECIWKRZEPYJĄCYCH NIEZALEŻĄCYCH DO GRUPY ANTAGONISTÓW WITAMINY K

Oceniono trzy NOAC w przedłużonym leczeniu pacjentów z VTE: dabigatran, rivaroksaban i apiksaban. We wszystkich badaniach pacjenci z PE stanowili około jedną trzecią całej badanej populacji, podczas gdy u pozostałych dwóch trzecich pacjentów wystąpiła DVT bez klinicznie jawnej PE. Do badań o przedłużonym okresie obserwacji

włączano jedynie chorych, którzy ukończyli fazę wstępnego i długoterminowego leczenia przeciwkrzepliwego.

Projekt i główne wnioski z ostatnich badań dotyczących przedłużonego leczenia przeciwkrzepliwego przedstawiono w tabeli 13. W dwóch różnych badaniach porównano dabigatran z warfaryną lub placebo. W badaniu RE-MEDY, obejmującym 2866 pacjentów, chorych losowo przydzielano do grupy przyjmującej dabigatran 150 mg 2 razy na dobę lub warfarynę (INR 2–3). Dabigatran był nie gorszy od warfaryny w zapobieganiu nawracającej objawowej potwierdzonej VTE lub zgonu związanego z VTE (HR 1,44; 95% CI 0,78–2,64; $p = 0,01$ dla równoważności) [370]. Odsetek poważnych krwawień wynosił 0,9% w przypadku dabigatranu w porównaniu z 1,8% w grupie warfaryny (HR 0,52; 95% CI 0,27–1,02). W badaniu RE-SONATE 1353 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej dabigatran lub placebo przez okres dodatkowych 6 miesięcy [370]. Przyjmowanie dabigatranu wiązało się z 92-procentową redukcją ryzyka nawrotu objawowej VTE lub niewyjaśnionego zgonu (HR 0,08; 95% CI 0,02–0,25). W grupie osób stosujących dabigatran odsetek dużych krwawień wynosił 0,3%, a grupie placebo — 0%; krwawienia poważne lub CRNM wystąpiły odpowiednio u 5,3% i 1,8% pacjentów (HR 2,92; 95% CI 1,52–5,60) [370].

Zalecenia dotyczące czasu trwania leczenia przeciwkrzepliwego po epizodzie PE

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
U pacjentów z PE wtórną do przejściowej (odwracalnej) obecności czynnika ryzyka zaleca się stosowanie doustnego leczenia przeciwkrzepliwego przez 3 miesiące	I	B	[358]
U pacjentów z idiopatyczną PE zaleca się stosowanie doustnego leczenia przeciwkrzepliwego przez co najmniej 3 miesiące	I	A	[363, 372–374]
U pacjentów z pierwszym epizodem idiopatycznej PE i niskim ryzykiem krwawienia należy rozważyć stosowanie długotrwałej antykoagulacji	IIa	B	[375]
U pacjentów z drugim epizodem idiopatycznej PE zaleca się bezterminowe leczenie przeciwkrzepliwe	I	B	[360]
Jeśli konieczne jest stosowanie przedłużonej antykoagulacji, jako alternatywę dla leczenia za pomocą VKA, należy rozważyć zastosowanie rivaroksabanu (20 mg raz dziennie), dabigatranu (150 mg 2 razy dziennie lub 110 mg 2 razy dziennie u chorych ≥ 80 r.ż. lub przyjmujących jednocześnie werapamil) lub apiksabanu (2,5 mg 2 razy dziennie); zalecenie to nie dotyczy pacjentów z ciężką niewydolnością nerek ^d	IIa	B ^e	[295, 370, 371]
U pacjentów poddanych długotrwałej antykoagulacji stosunek ryzyka do korzyści kontynuacji leczenia powinien być regularnie oceniany	I	C	
U pacjentów, którzy odmawiają stosowania jakiegokolwiek doustnego leczenia przeciwkrzepliwego lub nie tolerują takiej terapii, można rozważyć długoterminowe stosowanie kwasu acetylosalicylowego w ramach przedłużonej profilaktyki wtórnej VTE	IIb	B	[368, 369]
Pacjentom z PE i chorobą nowotworową powinno się podawać LMWH podskórnie w dawce dostosowanej do masy ciała przez pierwsze 3–6 miesięcy	IIa	B	[278, 376, 377]
U pacjentów z PE i chorobą nowotworową po 3–6 miesiącach antykoagulacja powinna być kontynuowana bezterminowo lub do czasu wyleczenia choroby	IIa	C	

LMWH — heparyny drobnocząsteczkowe; PE — zatorowość płucna; VKA — antagonisty witaminy K; VTE — żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

^dNie są jeszcze dostępne długoterminowe dane dotyczące pacjentów przyjmujących doustne leki przeciwzakrzepowe nienależące do grupy antagonistów witaminy K w profilaktyce wtórnej PE

^eB^e odnosi się do dostępnych dowodów dla każdego leku osobno

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu EINSTEIN Extension oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rivaroksabanu w przedłużonej terapii VTE [295]. Porównywano dodatkowo 6- lub 12-miesięczny cykl stosowania rivaroksabanu (20 mg raz na dobę) z placebo u pacjentów, którzy zakończyli 6–12-miesięczną terapię przeciwkrzepliwą pierwszego epizodu VTE. Rivaroksaban charakteryzował się większą skutecznością w porównaniu z placebo w zapobieganiu VTE (1,3% vs. 7,1%; HR 0,18; 95% CI 0,09–0,39). Niezakończony zgonem poważne krwawienie wystąpiło u 0,7% pacjentów w grupie rivaroksabanu w porównaniu z brakiem epizodu krwawienia w grupie kontrolnej. Częstość występowania dużych krwawień lub CRNM wynosiła 6,0% w grupie rivaroksabanu oraz 1,2% w grupie placebo (HR 5,19; 95% CI 2,3–11,7).

W badaniu AMPLIFY Extension, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, pacjentów z VTE losowo włączano do grup przyjmujących dwie różne dawki apiksabanu (2,5 mg lub 5 mg 2 razy na dobę) albo placebo [371]. Chorzy kwalifikowali się do włączenia do badania, jeśli liczba czynników klinicznych przemawiających za utrzymaniem terapii przeciwkrzepliwą była równa liczbie czynników wskazujących na zaprzestanie leczenia. Okres leczenia w badaniu wynosił 12 miesięcy. Objawowe nawracające VTE lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny występowały u 11,6% pacjentów stosujących placebo, w porównaniu z 3,8% osób otrzymujących 2,5 mg apiksabanu (vs. placebo HR 0,33; 95% CI 0,22–0,48) i 4,2% chorych, którzy otrzymywali 5 mg apiksabanu (vs. placebo HR 0,36; 95% CI 0,25–0,53). Częstość poważnych krwawień wynosiła 0,5% w grupie placebo, 0,2% w grupie apiksabanu 2,5 mg i 0,1% w grupie apiksabanu 5 mg; krwawienia poważne lub CRNM wystąpiły odpowiednio u 2,7%, 3,2% (vs. placebo HR 1,20; 95% CI 0,69–2,10) i 4,3% pacjentów (vs. placebo HR 1,62; 95% CI 0,96–2,73).

Podsumowując, wyniki badań z użyciem NOAC w przedłużonym leczeniu VTE są zgodne z rezultatami uzyskanymi w próbach, w których badane leki stosowano w leczeniu ostrej fazy i podczas standardowego okresu terapii przeciwkrzepliwą po PE lub VTE (co omówiono w poprzednim rozdziale). Wskazują one, że NOAC są zarówno skuteczne (w zakresie zapobiegania nawrotom objawowego lub śmiertelnego epizodu VTE), jak i bezpieczne (zwłaszcza w zakresie poważnych krwawień) — prawdopodobnie bezpieczniejsze niż VKA stosowane wg standardowych schematów.

7. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne

7.1. EPIDEMIOLOGIA

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne jest wyniszczającą chorobą spowodowaną przewlekłą niedrożnością dużych tętnic płucnych. Chociaż częstość

występowania i dokładna zapadalność roczna na CTEPH jest nieznaną, dane z Wielkiej Brytanii wskazują, że choroba ta może wystąpić u ok. 5 osób na milion mieszkańców na rok [378]. Według wytycznych ESC z 2009 r. dotyczących PH [379] i ostatnio zaktualizowanej klasyfikacji klinicznej PH [380], CTEPH wymienia się jako odrębną podgrupę PH (grupa 4).

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne jest późnym powikłaniem PE, z opisywaną łączną częstością występowania 0,1–9,1% w ciągu pierwszych 2 lat po objawowym epizodzie PE [381]. Duży margines błędów jest prawdopodobnie spowodowany zafałszowaniem związonym z różną częstością kierowania chorych po ostrej PE na badanie mające wykryć CTEPH, brakiem wczesnych objawów i trudnością w różnicowaniu „prawdziwie” ostrego PE z epizodem ostrego PH nałożonym na wcześniej istniejące CTEPH. Obecnie nie wykonuje się rutynowych badań przesiewowych w kierunku CTEPH po epizodzie PE; znaczna liczba przypadków CTEPH rozwija się bez wcześniejszego ostrego incydentu PE.

7.2. PATOFIZJOLOGIA

Dostępne dane wskazują, że CTEPH jest spowodowane głównie skrzeplinową zatorowością płucną. W niedawno opublikowanym międzynarodowym rejestrze, wywiad VTE odnotowano u 80% pacjentów z CTEPH [382]. Nieodpowiednie leczenie przeciwkrzepliwą, duża liczba skrzeplin, nawrót zakrzepicy lub nawrót VTE mogą się przyczynić do powstania CTEPH. Z kolei profil czynników ryzyka CTEPH i VTE nie jest jednakowy i z CTEPH wiązało się tylko kilka specyficznych czynników predysponujących do VTE. Należą do nich: obecność antykoagulantu toczeniowego lub przeciwciał antyfosfolipidowych oraz podwyższone stężenie czynnika VIII układu krzepnięcia [4, 383]. Stworzono hipotezę, że u niektórych pacjentów po epizodzie PE może następować proces przebudowy naczyń płucnych modyfikowany przez zakażenie [384], stan zapalny [385], krążące i związane ze ścianą naczynia komórki progenitorowe [386, 387], tarczycową terapię zastępczą lub nowotwór złośliwy [4]. Stan nadkrzepliwości, „lepkie” krwinki czerwone, wysoka liczba płytek krwi i „nierozszczepialny” fibrynogen mogą dodatkowo przyczynić się do zamykania światła tętnic płucnych w CTEPH [388]. Ponadto nieosoczowe czynniki ryzyka, takie jak wycięcie śledziony, przetoka komorowo-przedsionkowa przy leczeniu wodogłowia, choroba zapalna jelit, przewlekłe zapalenia kości i szpiku są związane z wyższą częstością występowania i gorszą prognozą CTEPH [4, 389].

Oprócz istotnej niedrożności naczyń płucnych patofizjologia CTEPH obejmuje chorobę mikrokrążenia płucnego [390], która może być odpowiedzialna za złe rokowanie w niektórych przypadkach po endarterektomii płucnej [391]. Przyczyną CTEPH może być duży przepływ krwi lub wysokie ciśnienie w naczyniach wcześniej nieobjętych chorobą lub może być wywołane przez niedotlenienie, infekcję lub zapalenie.

7.3. OBRAZ KLINICZNY I DIAGNOSTYKA

Średni wiek chorych w momencie rozpoznania CTEPH wynosi 63 lat, a częstość występowania u obu płci jest jednakowa [392]; chorobę rzadko stwierdza się u dzieci [393, 394]. Objawy podmiotowe i przedmiotowe są niespecyficzne lub nieobecne na początku CTEPH, a objawy niewydolności prawego serca pojawiają się dopiero w zaawansowanym stadium choroby; dlatego też wczesna diagnoza pozostaje wyzwaniem, z medianą czasu 14 miesięcy między wystąpieniem objawów i diagnostyką w wyspecjalizowanym ośrodku [392]. Jeśli występują objawy kliniczne, mogą one przypominać ostrą PE lub idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne (IPAH); w tym ostatnim przypadku, obrzęk i krwioplucie występują często w CTEPH, a omdlenia są bardziej powszechne w IPAH.

Rozpoznanie CTEPH opiera się na wynikach uzyskanych po upływie co najmniej 3 miesięcy skutecznego leczenia przeciwkrzepliwego, w celu odróżnienia tego stanu od „podostrego” PE. Obejmują one:

- średnie ciśnienie w tętnicy płucnej ≥ 25 mm Hg, z ciśnieniem zaklinowania w tętnicy płucnej ≤ 15 mm Hg;
- co najmniej jedno (segmentowe) zaburzenie perfuzji wykryte podczas scyntygrafii perfuzyjnej płuc lub niedrożność tętnicy płucnej obecna w angiografii MDCT lub konwencjonalnej arteriografii płuc.

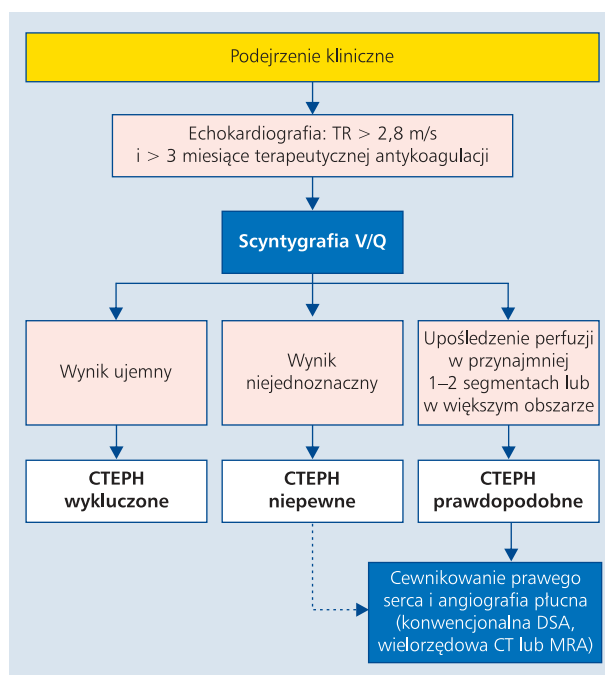
U niektórych pacjentów, zwłaszcza tych z całkowitą jednostronną niedrożnością, hemodynamika płuc w spoczynku może być prawidłowa mimo objawowej choroby. Postępowanie w tej grupie chorych powinno być takie samo jak w CTEPH. Wciąż brakuje odpowiedniej terminologii, aby określić ten rodzaj przewlekłej zakrzepowo-zatorowej choroby naczyń płucnych.

Na rycinie 6 przedstawiono algorytm diagnozowania CTEPH. Podczas gdy badaniem z wyboru w diagnostyce ostrej PE jest angiografia MDCT, scyntygrafia V/Q płuc pozostaje najważniejszym badaniem obrazowym w rozpoznawaniu CTEPH, ponieważ charakteryzuje się 96–97% czułością i 90–95% swoistością [395]. Tymczasem w IPAH oraz w żyłnej zarostowej chorobie płuc skany perfuzji są albo prawidłowe, albo wykazują ubytki subsegmentalne [396].

Cewnikowanie prawego serca jest podstawowym narzędziem diagnostycznym. Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, PVR oraz ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej to kluczowe parametry hemodynamiczne. U kandydatów do zabiegu chirurgicznego PVR ma znaczenie rokownicze [398].

Angiografia MDCT jest jednym z podstawowych badań w diagnostyce CTEPH [399], ale nie można jedynie za jej pomocą wykluczyć choroby [397]. Angiografia CT może pomóc zidentyfikować powikłania choroby, takie jak rozszerzenie tętnicy płucnej, powodujące kompresję pnia lewej tętnicy wieńcowej.

Wysokiej rozdzielczości CT klatki piersiowej obrazuje miąższ płuc i na podstawie tego badania można rozpoznać rozedmę płuc, choroby oskrzeli lub choroby śródmiąższowe



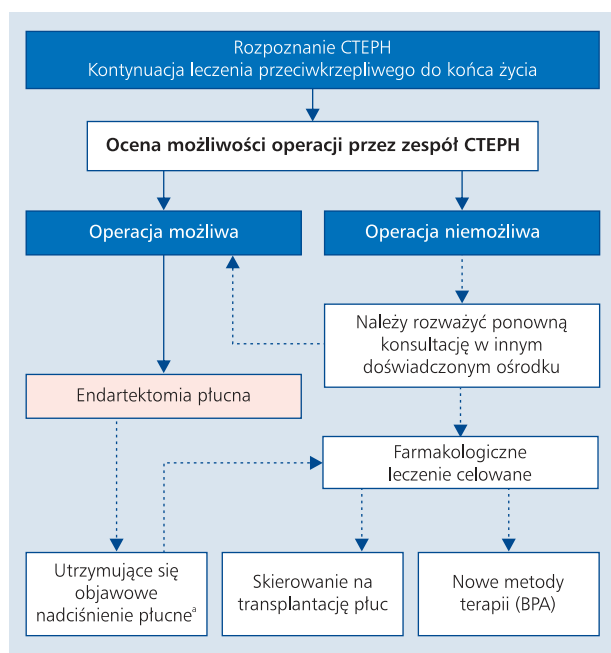
Rycina 6. Algorytm rozpoznawania przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (na podstawie Lang i wsp., 2010 [397]); CT — tomografia komputerowa (angiografia płuc i badanie o wysokiej rozdzielczości obrazu w celu diagnostyki zmian mięszowych); DSA — subtrakcyjna angiografia cyfrowa; MRA — angiografia metodą rezonansu magnetycznego; TR — prędkość fali zwrotnej trójdzielnej; V/Q — wentylacyjno-perfuzyjna

płuc, a także zawały, wrodzone deformacje naczyń, osierdziowe lub w obrębie ściany klatki piersiowej. Nierówności perfuzji miąższu płuc ujawniają się jako objaw tzw. „mozaiki perfuzyjnej”, w której ciemne obszary świadczą o względnie zmniejszonym przepływie krwi. Chociaż obraz mozaiki jest częsty w CTEPH, to może on również występować u niemal 12% pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (PAH) [400]. Wciąż uważa się, że obrazowanie naczyń płucnych za pomocą rezonansu magnetycznego jest gorsze od CT [401], ale to badanie można stosować zgodnie z lokalną praktyką i doświadczeniem, podobnie jak angioskopię [402], ultrasonografię wewnątrznaczyniową lub optyczną koherentną tomografię.

Ostatnim krokiem diagnostycznym jest wybiórcza angiografia tętnicy płucnej w projekcji przednio-tylnej i bocznej, obrazująca dorzecze tętnicy płucnej, nieregularności ściany naczyń, zwężenia, tętniaki i całkowitą obliterację naczyń, jak również połączenia oskrzelowo-płucne.

7.4. LECZENIE I ROKOWANIE

Zaproponowany algorytm postępowania w CTEPH przedstawiono na rycinie 7. Leczeniem z wyboru w tej chorobie jest endarterektomia płucna (PEA). Śmiertelność wewnątrzszpitalna w Europie w ośrodkach specjalistycznych wynosi obecnie



Rycina 7. Algorytm leczenia przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (na podstawie Ghofrani i wsp., 2013 [412]); BPA — płucna angioplastyka balonowa; zespół CTEPH — wielodyscyplinarny zespół specjalistów z doświadczeniem w diagnostyce i ocenie możliwości operacyjnej pacjentów z CTEPH

^aZdefiniowano jak w Jamieson i wsp. [413]

jedynie 4,7% [398]. U większości pacjentów po zabiegu następuje znaczne złagodzenie objawów i prawie całkowita normalizacja parametrów hemodynamicznych [391, 398, 403]. W przeciwieństwie do embolektomii chirurgicznej ostrej PE, leczenie CTEPH wymaga endarterektomii w środkowej warstwie ściany tętnic płucnych, którą wykonuje się z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego, w głębokiej hipotermii i po całkowitym zatrzymaniu pracy serca [404].

Możliwość przeprowadzenia operacji u pacjentów z CTEPH zależy od wielu czynników, których nie można łatwo wystandaryzować; obejmują one stan samego pacjenta, wiedzę zespołu chirurgicznego i dostępność oprzyrządowania. Kryteria ogólne obejmują przedoperacyjną II–IV klasę czynnościową wg *New York Heart Association* i dostępność chirurgiczną skrzeplin w tętnicach głównych, płatowych i segmentowych płuc. Zaawansowany wiek *per se* nie stanowi przeciwwskazania do zabiegu. Nie ma wartości granicznej PVR lub parametru określającego stopień dysfunkcji RV absolutnie wykluczających PEA.

Pacjenci, którzy nie są poddawani operacji lub występuje u nich przetrwała PH albo ciśnienie płucne pozostaje podwyższone po zabiegu PEA, charakteryzują się złym rokowaniem. W ostatnich latach nastąpił postęp w płucnej angioplastyce balonowej, która czasem może stanowić alternatywę dla wybranych pacjentów z nieoperacyjną postacią CTEPH [405–408].

Zalecenia dotyczące CTEPH

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
U pacjentów z przetrwałą dusznością po incydencie PE należy rozważyć diagnostykę CTEPH	IIa	C	[414]
Obecnie nie zaleca się wykonywania badań przesiewowych w kierunku CTEPH u bezobjawowych pacjentów po incydencie PE	III	C	[381]
Zaleca się, aby u wszystkich pacjentów z CTEPH ocena możliwości wykonania zabiegu operacyjnego lub decyzji dotyczącej innej strategii leczenia była przeprowadzona przez wielodyscyplinarny zespół ekspertów	I	C	[391, 398, 403, 412]
U wszystkich pacjentów z CTEPH zaleca się leczenie przeciwkrzepliwym do końca życia	I	C	[412]
U pacjentów z CTEPH zaleca się chirurgiczną PEA	I	C	[412]
Riociguat zaleca się u objawowych pacjentów, którzy zostali wykluczeni z zabiegu operacyjnego przez zespół CTEPH, w tym co najmniej jednego doświadczonego chirurga w zakresie PEA lub występuje u nich utrwalone/nawracające CTEPH po leczeniu chirurgicznym	I	B	[411, 412]
Można rozważyć stosowanie pozarejestrowanych leków dopuszczonych do leczenia PAH u objawowych pacjentów, którzy zostali wykluczeni z leczenia operacyjnego przez zespół CTEPH, w tym co najmniej jednego doświadczonego chirurga w zakresie PEA	IIb	B	[412]

CTEPH — przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; PE — zatorowość płucna; PEA — endarterektomia płucna

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

Optymalne leczenie CTEPH składa się z podawania leków przeciwkrzepliwych, moczopędnych i tlenu. Zaleca się leczenie przeciwkrzepliwym przez całe życie, nawet po PEA. Nie ma żadnych danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa NOAC w CTEPH. Choć stanowisko to nie jest jednomyślne, obecne dane nie uzasadniają rutynowego umieszczenia filtra w IVC. Choroba mikrokrążenia płuc w CTEPH stała się przesłanką do stosowania leków dopuszczonych do leczenia PAH

[409]. Stosowanie tych leków może być uzasadnione: (i) u pacjentów nieoperacyjnych; (ii) u pacjentów z przetrwałym PH albo z PH po zabiegu PEA lub (iii) przy zbyt wysokim stosunku ryzyka do korzyści związanym z zabiegiem chirurgicznym.

Stosowanie podwójnego antagonisty endoteliny — bosentanu przez 16 tygodni u 157 pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH lub przetrwałym/nawracającym PH po PEA nie wpływało na pierwotny złożony punkt końcowy, jakim był spadek PVR i wzrost dystansu 6-minutowego marszu [410]. Naczyńniowy opór płucny jest definiowany jako różnica średniego płucnego ciśnienia tętniczego i ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej podzielona przez CO. Riociguat, rozpuszczalny doustny stymulator cykazy guanylowej, podawano 261 spośród 446 pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH lub przetrwałym/nawrotowym PH po zabiegu PEA, przez 16 tygodni, co doprowadziło do średniego wzrostu dystansu 6-minutowego marszu o 39 metrów ($p < 0,001$; pierwotny punkt końcowy) oraz zmniejszenia PVR o $246 \text{ dyn} \times \text{cm} \times \text{s}^{-5}$ ($p < 0,001$; wtórny punkt końcowy); czas do pogorszenia stanu klinicznego nie zmienił się [411]. Riociguat został zatwierdzony do stosowania w terapii dorosłych pacjentów z przetrwałym lub nawracającym CTEPH po leczeniu chirurgicznym lub nieoperacyjnym CTEPH, w celu poprawy wydolności wysiłkowej i klasy czynnościowej wg Światowej Organizacji Zdrowia. Nie jest obecnie uzasadnione stosowanie leków dopuszczonych do leczenia PAH poza wskazaniami lub wykorzystywanie riociguatu jako pomostu terapeutycznego do zabiegu PEA u chorych z grupy wysokiego ryzyka ze względu na niekorzystny stan hemodynamiczny.

8. Zagadnienia szczególne

8.1. CIĄŻA

Zatorowość płucna jest główną przyczyną związanych z ciążą zgonów matek w krajach rozwiniętych [415]. Ryzyko PE jest wyższe w okresie połogu, szczególnie po cięciu cesarskim. Zalecenia na temat postępowania w VTE u kobiet w ciąży są zawarte w wytycznych ESC z 2011 r. dotyczących chorób sercowo-naczyniowych w czasie ciąży [416]. Niniejsza część jest zgodna z tymi wytycznymi.

Cechy kliniczne PE u kobiet w ciąży nie różnią się ze stanem poza ciążą, ale ciężarne często zgłaszają uczucie braku tchu, więc objaw ten powinien być interpretowany z rozwagą. Krew tętnicza powinna być pobierana w pozycji pionowej, ponieważ w trzecim trymestrze ciąży ciśnienie parcjalne tlenu może być niższe w pozycji horyzontalnej. Brakuje danych dotyczących przydatności klinicznych wskaźników predykcyjnych dla PE w czasie ciąży, ale w niedawno opublikowanej analizie retrospektywnej obejmującej 125 kobiet w ciąży, które zostały skierowane na angiografię CT, wykazano, że żadna z pacjentek z punktacją w oryginalnej skali Wellsa < 6 punktów nie miała PE [417]. Dane te muszą zostać potwierdzone w dużych badaniach prospektywnych.

8.1.1. Rozpoznanie zatorowości płucnej u kobiet w ciąży

W diagnostyce podejrzewanej PE u kobiety w ciąży obawy budzi ekspozycja płodu na promieniowanie jonizujące. Ryzyko przeoczenia potencjalnie zagrażającego zgonem rozpoznania przeważa jednak nad obawami. Ma to szczególne znaczenie w przypadku pacjentek w ciąży z podejrzeniem PE wysokiego ryzyka. Ponadto błędne przypisanie rozpoznania PE ciężarnej jest także nacechowane ryzykiem, ponieważ niepotrzebnie naraża płód i matkę na niebezpieczeństwo wynikające z leczenia antykoagulacyjnego i wpływa na strategię rozwiązania ciąży, przyszłej antykoncepcji oraz postępowania tromboprolaktycznego podczas przyszłych ciąż. Dlatego też badania diagnostyczne powinny zmierzać do ustalenia jednoznacznego rozpoznania.

Przydatność oceny stężenia D-dimeru u kobiet w ciąży jest kontrowersyjna. Osoczowe stężenie D-dimeru fizjologicznie wzrasta w przebiegu ciąży. Tymczasem prawidłowe stężenie tego parametru u kobiet w ciąży ma podobną wartość wykluczającą jak u innych chorych z podejrzeniem PE [127, 418]. Badanie obejmujące wiele kobiet w ciąży z podejrzeniem DVT wykazało, że test aglutynacji wykluczyłby chorobę w 55% przypadków z ujemną wartością predykcyjną równą 100% [418]. W tym samym badaniu próbowano ustalić wyższy poziom odcięcia dla kobiet ciężarnych kilku powszechnie stosowanych oznaczeń D-dimeru [419]. Prognozy te muszą zostać poddane prospektywnej walidacji, a w międzyczasie powinno się stosować zwykłą wartość odcięcia D-dimeru w celu wykluczenia PE u pacjentek ciężarnych. Podwyższone stężenie D-dimeru powinno skłonić do wykonania CUS kończyn dolnych, ponieważ pozytywny wynik tego badania, identyfikujący proksymalną DVT, uzasadnia rozpoczęcie antykoagulacji bez konieczności obrazowania klatki piersiowej. W razie uzyskania wyniku ujemnego należy kontynuować proces diagnostyczny.

W tabeli 14 zaprezentowano wartości dawek promieniowania pochłanianych przez płód podczas różnych badań diagnostycznych. Za górną granicę w odniesieniu do niebezpieczeństwa uszkodzenia płodu uważa się wartość 50 mSv (50 000 mGy) [420], wszystkie wymienione typy badań radiologicznych znajdują się poniżej tej granicy. Scyntygrafia płuc, jeśli jest dostępna, wypada korzystniej w porównaniu z angiografią CT, w odniesieniu do ekspozycji tkanek sutka na promieniowanie i wynikającym z tego małym, ale istotnym wzrostem ryzyka raka sutka w ciągu życia [421]. Wydaje się, że faza wentylacyjna nie wnosi informacji uzasadniających dodatkowo napromieniowanie, ponieważ zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej jest zazwyczaj prawidłowe. Wydajność diagnostyczna scyntyigrafii wynosi ok. 80%, przy czym 70% testów jest prawidłowa, a 5–10% wskazuje na wysokie prawdopodobieństwo zatorowości [422–428]. Wynik ten jest przynajmniej tak wysoki jak w przypadku CT w tej szczególnej populacji chorych, ze względu na wyższy udział niejednoznacznych wyników CT u kobiet w ciąży [425].

Tabela 14. Szacunkowa dawka promieniowania absorbowana podczas procedur stosowanych do diagnozowania PE (na podstawie Bajc i wsp., 2009 [430] i Chunalil i wsp., 2009 [431])

Test	Szacowane napromieniowanie płodu [mSv]	Szacowane napromieniowanie tkanki piersi matki [mSv]
Zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej	< 0,01	0,01
Scyntygrafia perfuzyjna płuc z użyciem albuminy znakowanej technetem-99m		
Niska dawka: 40 MBq	0,11–0,20	0,28–0,50
Wysoka dawka: 200 MBq	0,20–0,60	1,20
Scyntygrafia wentylacyjna płuc	0,10–0,30	< 0,01
Angiografia CT	0,24–0,66	10–70

CT — tomografia komputerowa; mSv — milisieverty; PE — zatorowość płucna

Jak wynika z kilku retrospektywnych badań, prawidłowy wynik scyntyigrafii płuc i negatywny wynik CT są równie bezpieczne w wykluczaniu PE u kobiet w ciąży [427, 429].

Konwencjonalna angiografia płuc wiąże się ze znacznie większą ekspozycją płodu na promieniowanie (2,2–3,7 mSv) i należy jej unikać podczas ciąży [420].

8.1.2. Leczenie zatorowości płucnej u kobiet w ciąży

Leczenie PE u kobiet w ciąży opiera się na heparynie, ponieważ nie przenika ona przez łożysko oraz do mleka matki w istotnych ilościach. Rosnące doświadczenie wskazuje, że LMWH można bezpiecznie stosować u pacjentek ciężarnych [432–435], co udowodniono w wielu doniesieniach [436, 437]. Leczenie opiera się na dawkach LMWH dostosowanych do masy ciała. Dostosowanie dawki na podstawie monitorowania stężenia anty-Xa można rozważyć u kobiet ze znacznie nieprawidłową masą ciała lub chorobą nerek, ale rutynowe monitorowanie na ogół nie jest wskazane [279, 436, 437]. Heparyna niefrakcjonowana nie jest przeciwwskazana u kobiet w ciąży, ale wymaga monitorowania aPTT, a jej stosowanie wiąże się ze wzrostem ryzyka osteoporozy w przypadku długotrwałej terapii. Ze względu na brak danych dotyczących okresu ciąży fondaparinux nie może być stosowany w tej sytuacji. Leki z grupy VKA przenikają przez łożysko, a ich podawanie w pierwszym trymestrze wiąże się z dobrze opisaną embriopatią. Przyjmowanie VKA w trzecim trymestrze ciąży może być przyczyną krwotoków płodowych i noworodkowych, a także przedwczesnego oddzielenia łożyska. Stosowanie warfaryny może się wiązać z wystąpieniem wad ośrodkowego układu nerwowego w każdym trymestrze ciąży. NOAC są przeciwwskazane u kobiet w ciąży.

Szczególnej uwagi wymaga postępowanie podczas porodu. Nie można przeprowadzić znieczulenia zewnątrzoponowego, jeżeli nie zaprzestano podawania LMWH co najmniej 12 godzin przed założeniem cewnika zewnątrzoponowego. Wznowienie leczenia antykoagulacyjnego jest możliwe 12–24 godzin po usunięciu cewnika. W każdym przypadku zalecana się ścisłą współpracę położnika, anestezjologa i lekarza prowadzącego.

Zalecenia dotyczące zatorowości płucnej u kobiet w ciąży

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Podejrzanie PE u kobiet w ciąży nakazuje przeprowadzenie pełnej diagnostyki z zastosowaniem uznanych metod	I	C	
Pomiar D-dimeru może być wykonany w celu uniknięcia niepotrzebnego napromieniowania, ponieważ ujemny wynik testu ma podobne znaczenie kliniczne jak u pacjentek niebędących w ciąży	IIb	C	[418, 419]
Można rozważyć wykonanie CUS w celu uniknięcia niepotrzebnego napromieniowania, ponieważ rozpoznanie proksymalnej DVT potwierdza PE	IIb	C	
Można rozważyć wykonanie scyntyigrafii perfuzyjnej płuc w celu wykluczenia podejrzenia PE u kobiet w ciąży z prawidłowym wynikiem zdjęcia rentgenowskiego klatki piersiowej	IIb	C	
Należy rozważyć wykonanie angiografii CT, jeśli zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej jest nieprawidłowe lub jeśli scyntygrafia płuc nie jest łatwo dostępna	IIa	C	
Zalecaną terapią w czasie ciąży u pacjentek bez wstrząsu lub hipotonii jest stosowanie LMWH w dawce dostosowanej do masy ciała	I	B	[432, 433]

CT — tomografia komputerowa; CUS — ultrasonografia kompresyjna żył; DVT — zakrzepica żył głębokich; LMWH — heparyna drobnocząsteczkowa; PE — zatorowość płucna

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

Po porodzie heparynę można zastąpić lekami z grupy VKA. Leczenie przeciwkrzepliwe należy kontynuować co najmniej 6 tygodni po porodzie, a minimalny ogólny czas trwania terapii wynosi 3 miesiące; VKA można stosować u matek karmiących piersią.

Opublikowane dane dotyczące 28 kobiet w ciąży leczonych preparatami trombolitycznymi, głównie rtPA w dawce 100 mg przez 2 godziny, sugerują, że ryzyko powikłań u matki jest podobne jak w populacji ogólnej [438]. Trombolizy nie należy stosować w okresie okołoporodowym, z wyjątkiem przypadków krytycznych.

8.2. ZATOROWOŚĆ PŁUCNA I CHOROBA NOWOTWOROWA

Ryzyko wystąpienia VTE u pacjentów z chorobą nowotworową jest 4-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej [8]. Chociaż największą częstość występowania epizodów VTE w liczbach bezwzględnych stwierdza się u chorych na raka płuca, jelita grubego i prostaty, względne ryzyko VTE jest najwyższe u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, rakiem mózgu i trzustki (odpowiednio 46-, 20- i 16-krotny wzrost w porównaniu z osobami zdrowymi) [439]. W przypadku obecności przerzutów nowotwory żołądka, pęcherza moczowego, macicy, nerki i płuca również wiążą się z wysoką zachorowalnością na VTE [17].

Chorzy poddani chemioterapii charakteryzują się 6-krotnie wyższym skorygowanym ryzykiem wystąpienia VTE w porównaniu ze zdrową populacją [8]. Niemniej jednak, profilaktyczne leczenie przeciwkrzepliwe nie jest rutynowo zalecane podczas ambulatoryjnej chemioterapii przeciwnowotworowej, z wyjątkiem leczenia szpiczaka za pomocą schematów opartych na talidomidzie lub lenalidomidzie [440, 441]. Podawanie LMWH lub VKA nie jest skuteczne w zapobieganiu zakrzepicy związanej ze stosowaniem stałych centralnych cewników żylnych u chorych na nowotwory [441].

Ryzyko VTE wzrasta ponad 90-krotnie w ciągu pierwszych 6 tygodni po operacji nowotworu w porównaniu z osobami zdrowymi i jest drugim co do znaczenia, po ryzyku wystąpienia VTE po operacji wymiany stawu biodrowego lub stawu kolanowego. Warto zauważyć, że ryzyko pojawienia się VTE po operacji raka pozostaje podwyższone (maksymalnie 30-krotnie) między 4. a 12. miesiącem po zabiegu [442]. Stała czujność jest zatem konieczna, ponieważ obecnie zalecane profilaktyczne leczenie przeciwkrzepliwe obejmuje tylko pierwsze 30 dni po zabiegu chirurgicznym nowotworu.

8.2.1. Rozpoznanie zatorowości płucnej u pacjentów z chorobą nowotworową

Nowotwór złośliwy jest uwzględniony w klinicznej ocenie prawdopodobieństwa PE (patrz rozdział 3). Negatywny wynik testu D-dimeru ma tę samą wartość diagnostyczną jak u pacjentów bez choroby nowotworowej. Z kolei stężenie D-dimeru nieswoiście zwiększa się u wielu chorych na raka. W jednym z badań po podniesieniu punktu odcięcia D-dime-

ru do 700 $\mu\text{g/l}$ lub po użyciu poziomów odcięcia zależnych od wieku odsetek pacjentów z nowotworem, u których PE można było wykluczyć, wzrósł z 8,4% do odpowiednio 13% i 12%; jednoczesna częstość występowania wyników fałszywie ujemnych wydaje się dopuszczalna [443]. Strategia ta wymaga dalszego sprawdzenia.

Powszechne stosowanie skanerów CT wpłynęło na zwiększenie liczby przypadkowo rozpoznanych, bezobjawowych PE u pacjentów z chorobą nowotworową [444]. Ich znaczenie, szczególnie jeśli ogranicza się do tętnic segmentowych lub subsegmentalnych, nie jest jasne. Jednak ze względu na duże ryzyko zdarzeń niepożądanych opisywanych w badaniach niekontrolowanych [445–449] strategię leczenia zalecane w przypadku objawowego PE należy również stosować przy przypadkowo wykrytym PE u pacjentów z chorobą nowotworową.

8.2.2. Rokowanie w zatorowości płucnej u pacjentów z chorobą nowotworową

Nowotwór jest czynnikiem ryzyka niekorzystnego rokowania w ostrej PE. W analizie wieloczynnikowej obejmującej 570 osób z PE obecność raka 3-krotnie zwiększała ryzyko 30-dniowe zgonu, wstrząsu lub nawrotu PE [257]. W rejestrze RIETE, u pacjentów z lub bez nowotworu, 3-miesięczna śmiertelność ogólna wynosiła odpowiednio 26,4% i 4,1% ($p < 0,001$). Wśród ponad 35 000 chorych z VTE nowotwór był najsilniejszym niezależnym czynnikiem ryzyka zarówno śmiertelności ogólnej, jak i związanej z PE [20]. Gorszy wynik jest spowodowany zwiększonym ryzykiem krwawienia podczas leczenia przeciwkrzepliwego i wysokim odsetkiem nawrotu VTE [450–454].

Ryzyko nawrotu PE w chorobie nowotworowej oceniano ostatnio w badaniu kohortowym z udziałem 543 pacjentów i potwierdzono w niezależnym badaniu obejmującym 819 chorych [453]. Sugerowany wskaźnik przewidywania ryzyka nawrotu obejmował raka piersi (minus 1 punkt), przerzuty do węzłów chłonnych w stadium I lub II (minus 1 punkt), płeć żeńską, raka płuc i wywiad VTE (plus 1 punkt w przypadku każdej cechy). Pacjenci z wynikiem ≤ 0 charakteryzowali się niskim ryzykiem ($\leq 4,5\%$), a osoby z wynikiem > 1 byli w grupie wysokiego ryzyka ($\geq 19\%$ nawrotów VTE) [453]. Uzyskany wynik może pomóc w podejmowaniu indywidualnej decyzji w odniesieniu do czasu trwania leczenia przeciwkrzepliwego.

8.2.3. Postępowanie w zatorowości płucnej u pacjentów z chorobą nowotworową

U pacjentów z chorobą nowotworową i PE, w ramach terapii przeciwkrzepliwej pierwszego rzutu, należy rozważyć podanie LMWH w fazie ostrej (z wyjątkiem PE wysokiego ryzyka) i kontynuację w ciągu pierwszych 3–6 miesięcy. Jednak strategia ta opiera się w dużej mierze na wynikach jednego badania, w którym stwierdzono 50-procentową redukcję

ryzyka nawrotu VTE bez zwiększonego ryzyka krwawienia, w porównaniu z wcześniejszą zmianą heparyny na VKA [376, 377]. Informacje na temat leczenia PE związanej z rakiem za pomocą fondaparinuxu i NOAC są ograniczone.

W przypadku długotrwałej terapii przeciwkrzepliwej można kontynuować podawanie LMWH, zmienić lek na VKA lub zaprzestać leczenia przeciwkrzepliwego. Te decyzje powinny być zawsze podejmowane indywidualnie, po uwzględnieniu skuteczności terapii przeciwnowotworowej, szacowanego ryzyka nawrotu VTE, ryzyka krwawienia oraz preferencji pacjenta. Należy okresowo ponawiać ocenę stosunku ryzyka do korzyści stosowania przewlekłego leczenia przeciwkrzepliwego.

Częstość nawrotu VTE u chorych na raka przyjmujących VKA lub LMWH może być zmniejszona poprzez zmianę dawki do najwyższej dopuszczalnej lub umieszczenie filtra w IVC [455]. Należy rozważyć zastosowanie filtra w IVC, zwłaszcza w przypadku przeciwwskazań do leczenia przeciwkrzepliwego z powodu krwotoku, jednak ryzyko zakrzepicy filtra w przypadku braku terapii przeciwkrzepliwej może być szczególnie wysokie w pacjentów z nowotworem. W ostatnim prospektywnym, randomizowanym badaniu przeprowadzonym u chorych na raka i z DVT lub PE nie stwierdzono żadnych korzyści klinicznych z umieszczenia filtra w żyłę główną w połączeniu z leczeniem przeciwkrzepliwym fondaparinuxem [456].

8.2.4. Nowotwór ukryty objawiający się idiopatyczną zatorowością płucną

Okolo 10% pacjentów z idiopatyczną PE zachoruje na raka w ciągu następnych 5–10 lat, przy czym większość przypadków nastąpi w ciągu 1–2 lat po rozpoznaniu PE [457]. Niedawno Sorensen i wsp. [458] wykazali, że nowotwór ujawni się z podobnie wysoką częstością zarówno po idiopatycznym epizodzie VTE, jak i po VTE spowodowanej zabiegiem chirurgicznym, ale częściej niż po pourazowej VTE. Niejednoznaczne są dowody popierające badania przesiewowe w kierunku ukrytej choroby nowotworowej po idiopatycznej VTE. Di Nisio i wsp. [459] zalecają u tych pacjentów, jako najbardziej efektywną i najmniej szkodliwą, strategię opartą na wykonywaniu przesiewowej CT jamy brzusznej i miednicy w połączeniu z mammografią oraz badania cytologicznego płwociny. Jednak, gdy tak rozległe postępowanie przesiewowe porównano z podstawową oceną kliniczną, nie stwierdzono korzyści w zakresie 5-letniego przeżycia [460]. Dlatego też poszukiwanie ukrytego nowotworu po epizodzie VTE może być ograniczone do przeprowadzenia wnikliwego wywiadu, badania przedmiotowego, podstawowych analiz laboratoryjnych, a także zdjęcia klatki piersiowej [461, 462].

8.3. NIEZAKRZEPOWA ZATOROWOŚĆ PŁUCNA

Różne typy komórek mogą powodować niezakrzepową embolizację, w tym adipocyty, komórki układu krwiotwórczego, owodni, trofoblastu i komórki nowotworowe. Ponadto

Zalecenia dotyczące PE w chorobie nowotworowej

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Postępowanie u pacjentów z chorobą nowotworową i incydentalną PE powinno być takie samo jak w objawowej PE	Ila	C	[447–449, 463]
Ujemne stężenie D-dimeru ma taką samą wartość diagnostyczną jak u pacjentów bez choroby nowotworowej	Ila	B	[98, 443]
U pacjentów z PE i chorobą nowotworową należy rozważyć podskórne zastosowanie LMWH w dawce dostosowanej do masy ciała w pierwszych 3–6 miesiącach	Ila	B	[278, 376, 377]
U pacjentów z PE i chorobą nowotworową należy rozważyć przedłużoną antykoagulację (po pierwszych 3–6 miesiącach) na czas nieokreślony lub do chwili wyleczenia choroby nowotworowej	Ila	C	

LMWH — heparyna drobnocząsteczkowa; PE — zatorowość płucna

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

bakterie, grzyby, pasożyty, obce materiały i gazy mogą prowadzić do PE. Objawy są podobne do symptomów ostrej VTE i obejmują duszność, tachykardię, bóle w klatce piersiowej, kaszel, a niekiedy krwioplucie, sinicę i omdlenia.

Diagnostyka niezakrzepowej PE może stanowić wyzwanie [464]. W przypadku małych cząstek mikrozatory mogą być niewykrywalne na obrazie CT. Opisano typowe wyniki obrazowania w przypadku różnych rodzajów niezakrzepowej PE [465]. Ze względu na rzadkość występowania choroby dowody kliniczne są ograniczone i opierają się przede wszystkim na małych seriach przypadków.

8.3.1. Zatorowość septyczna

Zatorowość septyczna w krążeniu płucnym jest stosunkowo rzadkim schorzeniem. Septyczne zatory płucne najczęściej wiążą się z prawostronnym zapaleniem wsierdza. Czynniki ryzyka obejmują nadużywanie narkotyków dożylnych, a także obecność zakażonych cewników założonych na stałe lub elektrod rozrusznika. Do innych przyczyn należą obwodowe septyczne zakrzepowe zapalenie żył migdałków i regionów szyi, zębów oraz miednicy. Rozpoznanie opiera się na identyfikacji źródła zatorów septycznych, dodatkum posiewie krwi, zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej i CT

po uwzględnieniu kontekstu klinicznego. Chociaż *Staphylococcus aureus* jest najczęstszym patogenem bakteryjnym, rosnąca liczba pacjentów z obniżoną odpornością oraz osób z założonymi na stałe cewnikami i protezami naczyniowymi sprawia, że zwiększa się częstość występowania beztlenowych gram-dodatnich i gram-ujemnych bakterii, gatunku *bacterioides* i grzybów [466]. Konieczne jest specyficzne leczenie przyczynowe, zależne od rodzaju bakterii lub grzyba.

8.3.2. Zatorowość płucna spowodowana ciałem obcym

Wzrost wykorzystania technik interwencyjnych w nowoczesnej medycynie spowodował drastyczne zwiększenie częstości występowania PE spowodowanej ciałem obcym [467]. Materiał obcy mogą stanowić: silikon, złamane cewniki, przewodniki, filtry żyły głównej, zapinki do embolizacji i elementy stentów wewnątrznaczyniowych. Jeśli to możliwe, położone wewnątrznaczyniowo ciała obce należy usunąć, ponieważ materiał może spowodować dalszą zakrzepicę i posocznicę.

8.3.3. Zator tłuszczowy

Embolizacja tłuszczem występuje u niemal wszystkich pacjentów ze złamaniem miednicy lub kości długich oraz u osób, u których zastosowano gwoździe śródszpikowe, wszczepiono protezy kolanowe i biodrowe, jak również podczas infuzji lipidów i propofolu, infuzji do szpiku kostnego i pobierania szpiku, w anemii sierpowatej, stłuszczeniu wątroby, zapaleniu trzustki i po liposukcji. Płuca są objęte procesem chorobowym nie tylko z powodu niedrożności naczyń, ale również na skutek uwolnienia substancji wyzwalających kaskadę zapalną. Wyjaśnia to, dlaczego u niektórych pacjentów w przebiegu zatoru tłuszczowego może się rozwinąć zespół ostrej niewydolności oddechowej [468].

Klasyczna triada zatoru tłuszczowego charakteryzuje się zmianą stanu psychicznego, zaburzeniami oddechowymi i wysypką wybroczynową występującą typowo 12–36 godzin od urazu. We krwi, moczu, płwocinie, płynie oskrzelowo-pęcherzykowym i mózgowym można znaleźć kuleczki tłuszczu [469]. W większości przypadków choroba ma charakter samoograniczający się. Leczenie powinno być zachowawcze. Chociaż odnotowano dobry efekt po zastosowaniu wysokich dawek metyloprednizolonu u ludzi, a także pozytywne skutki włączenia octanu mirystynianu forbolu i siwelestatu u zwierząt, brakuje jakichkolwiek dowodów, że leki te zmieniają przebieg naturalny choroby [470].

8.3.4. Żyłny zator powietrzny

Chociaż zator powietrzny może wystąpić zarówno w żyłach, jak i tętnicach systemowych, zatory żyłne są częstsze. Żyłna embolizacja powietrzem jest często jatrogennym powikłaniem manipulacji centralnymi cewnikami żyłnymi i stosowa-

wanymi podczas hemodializy. Śmiertelną w skutkach objętość powietrza po iniekcji u ludzi szacuje się na 100–500 ml [471]. Głównym skutkiem żylnego zatoru powietrznego jest zablokowanie drogi odpływu RV lub zablokowanie tętniczek płucnych mieszaniną pęcherzyków powietrza i fibryny. Chociaż diagnoza może być postawiona za pomocą badania rentgenowskiego lub echokardiografii, CT jest najbardziej czułym testem diagnostycznym uwidaczniającym unikalny obraz okrągłych lub elipsoidalnych zagęszczeń zlokalizowanych brzusznie, kiedy pacjent pozostaje w pozycji leżącej [465]. Zasadnicze postępowanie obejmuje podtrzymywanie się powietrza do krwioobiegu oraz zwiększaniem objętości zalegającego gazu. Pacjent powinien pozostawać w pozycji leżącej lewobocznej, aby zapobiec zablokowaniu drogi odpływu RV przez gaz [472]. W przypadku dużych ilości centralnie zlokalizowanego powietrza rozwiązaniem może być zasysanie powietrza z wykorzystaniem centralnego cewnika żylnego. Podawanie 100-procentowego tlenu może zmniejszyć wielkość pęcherzyków, tworząc gradient dyfuzji, który będzie sprzyjał eliminacji gazu [471].

8.3.5. Zator płynem owodniowym

Jest to rzadkie, lecz katastrofalne w skutkach powikłanie charakterystyczne dla okresu ciąży. Szacuje się, że częstość występowania, określona na podstawie potwierdzonych przypadków, wynosi 1,9–2,5 przypadków na 100 000 ciąż [473]. Najbardziej prawdopodobny mechanizm polega na tym, że płyn owodniowy przedostaje się do żył macicznych podczas porodu siłami natury lub gdy dochodzi do oddzielenia łożyska chirurgicznie lub na skutek urazu. W konsekwencji naczynia płucne są przymykane przez grupy komórek oraz smółkę i następuje reakcja zapalna spowodowana uwalnianiem aktywnych metabolitów. U większości pacjentek pojawiają się drgawki. U niektórych kobiet w późniejszym okresie choroby rozpoznaje się obrzęk płuc i zespół ostrej niewydolności oddechowej. Śmiertelność jest wysoka, w ostatnim badaniu kohortowym wynosiła nawet 21% [473]. Powinno się wdrożyć postępowanie zachowawcze.

8.3.6. Zator nowotworowy

W badaniach pośmiertnych wewnątrznaczyniowe zatory nowotworowe obserwuje się aż u 26% pacjentów z guzami litymi; znacznie rzadziej stwierdza się je przyżyciowo [474]. Najczęściej występują u chorych na raka gruczołu krokowego, przewodu pokarmowego, wątroby i piersi. Mikroczatory nowotworowe radiologicznie naśladują wiele chorób płuc, w tym zapalenie płuc, gruźlicę i chorobę śródmiąższową płuc, podczas gdy makroczatory nowotworowe są nie do odróżnienia od VTE. Terapia powinna się skupić na leczeniu zasadniczej choroby nowotworowej.

9. Dodatek

Narodowe towarzystwa kardiologiczne wchodzące w skład ESC, które były aktywnie zaangażowane w proces recenzowania „Wytocznych ESC dotyczących rozpoznawania i postępowania w ostrej zatorowości płucnej w 2014 roku”:

Austria: *Austrian Society of Cardiology*, Nika Skoro-Sajer; **Azerbejdżan:** *Azerbaijan Society of Cardiology*, Ruslan Najafov; **Białoruś:** *Belorussian Scientific Society of Cardiologists*, Svetlana Sudzhaeva; **Belgia:** *Belgian Society of Cardiology*, Michel De Pauw; **Bośnia i Hercegowina:** *Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina*, Fahir Baraković; **Bulgaria:** *Bulgarian Society of Cardiology*, Mariya Tokmakova; **Chorwacja:** *Croatian Cardiac Society*, Bosko Skoric; **Dania:** *Danish Society of Cardiology*, Morten Lock Hansen; **Estonia:** *Estonian Society of Cardiology*, Märt Elmet; **Finlandia:** *Finnish Cardiac Society*, Veli-Pekka Harjola; **Francja:** *French Society of Cardiology*, Guy Meyer; **Grecja:** *Hellenic Cardiological Society*, Aristides Androulakis; **Gruzja:** *Georgian Society of Cardiology*, Archil Chukhrukidze; **Hiszpania:** *Spanish Society of Cardiology*, Manuel Anguita; **Kirgistan:** *Kyrgyz Society of Cardiology*, Talant Sooronbaev; **Łotwa:** *Latvian Society of Cardiology*, Aija Maca; **Litwa:** *Lithuanian Society of Cardiology*, Egle Ereminiene; **Macedonia (FYROM):** *Macedonian FYR Society of Cardiology*, Nela Kostova; **Malta:** *Maltese Cardiac Society*, Josef Micallef; **Niemcy:** *German Cardiac Society*, Stephan Rosenkranz; **Norwegia:** *Norwegian Society of Cardiology*, Arne Andreasen; **Polska:** *Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (Polish Cardiac Society)*, Marcin Kurzyna; **Portugalia:** *Portuguese Society of Cardiology*, Daniel Ferreira; **Rumunia:** *Romanian Society of Cardiology*, Antoniu Octavian Petris; **Republika Czeska:** *Czech Society of Cardiology*, Richard Rokyta; **Rosja:** *Russian Society of Cardiology*, Sergey Dzemeshevich; **Serbia:** *Cardiology Society of Serbia*, Milika Asanin; **Słowacja:** *Slovak Society of Cardiology*, Iveta Šimkova; **Szwecja:** *Swedish Society of Cardiology*, Christina Christersson; **Tunezja:** *Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery*, Hedi Bacchar; **Turcja:** *Turkish Society of Cardiology*, Leyla Elif Sade; **Ukraina:** *Ukrainian Association of Cardiology*, Alexander Parkhomenko; **Węgry:** *Hungarian Society of Cardiology*, Tamá Forster; **Wielka Brytania:** *British Cardiovascular Society*, Joanna Pepke-Zaba; **Włochy:** *Italian Federation of Cardiology*, Francesco Fedele.

10. Dodatek internetowy

Dodatkowa Tabela 1. Czynniki predysponujące do wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (dane zmodyfikowane na podstawie [9, 15])

Silne czynniki ryzyka (iloraz szans > 10)
Złamanie kończyny dolnej
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub migotania przedsionków (w ostatnich 3 miesiącach)
Wymiana stawu biodrowego lub kolanowego
Rozległy uraz
Zawał serca (w ciągu ostatnich 3 miesięcy)
Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa w wywiadzie
Uszkodzenie rdzenia kręgowego
Umiarkowane czynniki ryzyka (iloraz szans 2–9)
Artroskopowa operacja kolana
Choroby autoimmunologiczne
Transfuzja krwi
Centralne cewniki żyłne
Chemioterapia
Zastoinowa niewydolność serca lub niewydolność oddechowa
Czynniki stymulujące erytropoezę
Hormonalna terapia zastępcza (w zależności od preparatu)
Zapłodnienie <i>in vitro</i>
Infekcja (zwłaszcza zapalenie płuc, dróg moczowych i HIV)
Choroby zapalne jelit
Nowotwór (największe ryzyko przy przerzutach)
Doustna terapia antykoncepcyjna
Udar z unieruchomieniem
Okres po porodzie
Zakrzepica żył powierzchownych
Trombofilia
Słabe czynniki ryzyka (iloraz szans < 2)
Leżenie w łóżku > 3 dni
Cukrzyca
Nadciśnienie tętnicze
Unieruchomienie spowodowane siedzeniem (np. dłuższa podróż samochodem lub samolotem)
Starszy wiek
Chirurgia laparoskopowa (np. cholecysektomia)
Otyłość
Ciąża
Żylaki

Dodatkowa Tabela 2. Dostosowanie dawki heparyny niefrakcjonowanej na podstawie aPTT (zaadaptowano z [277])

aPTT	Zmiana dawkowania
< 35 s (< 1,2-krotność wartości kontrolnej)	80 j./kg w bolusie, zwiększyć szybkość wlewu o 4 j./kg/h
35–45 s (1,2–1,5-krotność wartości kontrolnej)	40 j./kg w bolusie, zwiększyć szybkość wlewu o 2 j./kg/h
46–70 s (1,5–2,3-krotność wartości kontrolnej)	Bez zmian
71–90 s (2,3–3,0-krotność wartości kontrolnej)	Zmniejszyć szybkość wlewu o 2 j./kg/h
> 90 s (> 3,0-krotność wartości kontrolnej)	Zatrzymać infuzję przez 1 h, a następnie zmniejszyć szybkość infuzji o 3 j./kg/h

aPTT — czas częściowej trombolastyiny po aktywacji

Dodatkowa Tabela 3. Zatwierdzone schematy leczenia trombolitycznego w zatorowości płucnej

Streptokinaza	Dawka nasycająca 250 000 jm. w ciągu 30 min, następnie 100 000 jm./h w ciągu 12–24 h
	Schemat przyspieszony: 1,5 mln jm. przez 2 h
Urokinaza	Dawka nasycająca 4400 jm./kg w ciągu 10 min, następnie 4400 jm./kg/h w ciągu 12–24 h
	Schemat przyspieszony: 3 mln jm. przez 2 h
Rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu	100 mg w ciągu 2 h; lub
	0,6 mg/kg w ciągu 15 min (maks. dawka 50 mg)

Dodatkowa Tabela 4. Przeciwwskazania do leczenia trombolitycznego (zaadaptowano z [312])

Przeciwwskazania bezwzględne ^a	Przeciwwskazania względne
<ul style="list-style-type: none"> • Udar krwotoczny lub udar nieznanego pochodzenia w wywiadzie (niezależnie od czasu wystąpienia) • Udar niedokrwienny w ciągu ostatnich 6 miesięcy • Uszkodzenie lub nowotwór ośrodkowego układu nerwowego • Świeży duży uraz/operacja/uraz głowy w poprzednich 3 tygodniach • Krwawienie z przewodu pokarmowego w ciągu ostatniego miesiąca • Znane ryzyko krwawienia 	<ul style="list-style-type: none"> • Napad przemijającego niedokrwienia mózgu w ciągu ostatnich 6 miesięcy • Doustne leczenie przeciwkrzepliwie • Ciąża lub okres 1 tygodnia po porodzie • Miejsca wkłucia niemożliwe do ucisku • Uraz w przebiegu resuscytacji • Oporne nadciśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe > 180 mm Hg) • Zaawansowana choroba wątroby • Bakteryjne zapalenie wsierdzia • Aktywny wrzód trawienny

^aBezwzględne przeciwwskazania do trombolizy mogą stać się względne u pacjenta z bezpośrednio zagrażającą życiu zatorowością płucną wysokiego ryzyka**Dodatkowa Tabela 5.** Techniki i urządzenia do przeszkrórnego leczenia zatorowości płucnej za pomocą cewników (zaadaptowano z [169, 334])

Interwencja za pomocą cewnika bez lokalnej trombolizy		Interwencja za pomocą cewnika z zastosowaniem lokalnej trombolizy	
Technika	Przykłady urządzeń	Technika	Przykłady urządzeń
Fragmentacja skrzepliny	Fragmentacja za pomocą cewnika typu „pigtail”	Tromboliza za pomocą cewnika (wlew ciągły z lub bez bolusa)	UniFuse® (AngioDynamics, Latham, NY, USA)
	Angioplastyka balonowa z użyciem obwodowych cewników balonowych		Cragg-McNamara® (EV3 Endovascular, Plymouth, MN, USA)
Trombektomia reolityczna	AngioJet 6 F PE® (Bayer, Niemcy)	Tromboliza za pomocą cewnika wspomagana ultrasonografią (wlew ciągły z lub bez bolusa)	EkoSonic® (EKOS, Bothell WA, USA)
Embolektomia ssąca	Aspiracja ręczna z użyciem koszulki z odpinaną zastawką hemostatyczną (Argon Medical Devices, Ateny, Teksas, USA)	Tromboliza farmakomechaniczna	AngioJet 6 F PE® Power Pulse™ tromboliza i trombektomia (Bayer, Niemcy)
Trombektomia rotacyjna	Trombektomia Aspirex® (Straub Medical, Szwajcaria)		
Techniki skojarzone	Fragmentacja typu „pigtail” (5 F) z trombektomią AngioJet 6 F PE® (Bayer, Niemcy)	Techniki skojarzone	Fragmentacja typu „pigtail” (5 F) z trombolizą i trombektomią AngioJet 6 F PE® Power Plus™ (Bayer, Niemcy)

Tekst „Wytucznych ESC dotyczących rozpoznawania i postępowania w ostrej zatorowości płucnej w 2014 roku” uzyskał akredytację Europejskiej Rady ds. Akredytacji w Kardiologii (EBAC, *European Board for Accreditation in Cardiology*) jako materiał programu kształcenia ustawicznego (podyplomowego) w medycynie (CME, *Continuing Medical Education*). Europejska Rada ds. Akredytacji w Kardiologii działa zgodnie ze standardami jakości Europejskiej Rady Akredytacyjnej ds. Kształcenia Ustawicznego w Medycynie (EACCME, *European Accreditation Council for Continuing Medical Education*) będącej instytucją Europejskiej Unii Lekarzy Specjalistów (UEMS, *European Union of Medical Specialists*). Zgodnie z wytycznymi EBAC/EACCME wszyscy autorzy uczestniczący w tym programie ujawnili potencjalne konflikty interesów, które mogłyby wpłynąć na ich nastawienie do niniejszej publikacji. Komitet Organizacyjny (*Organizing Committee*) jest odpowiedzialny za to, aby wszystkie potencjalne konflikty interesów odnoszące się do programu ujawnić uczestnikom przed podjęciem działań w ramach programu CME.

Pytania sprawdzające do tego artykułu, które umożliwiają uzyskanie punktów programu CME, są dostępne na stronach internetowych czasopisma *European Heart Journal* (<http://www.oxforde-learning.com/eurheartj>) oraz ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>).

Piśmiennictwo

- Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008; 28: 370–372.
- Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*, 2007; 98: 756–764.
- Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP et al. Quality of life in long-term survivors of acute pulmonary embolism. *Chest*, 2010; 138: 1432–1440.
- Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2009; 33: 325–331.
- Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS et al. Prognostic and aetiological factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2009; 33: 332–338.
- Fanikos J, Piazza G, Zayaruzny M, Goldhaber SZ. Long-term complications of medical patients with hospital-acquired venous thromboembolism. *Thromb Haemost*, 2009; 102: 688–693.
- Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest*, 1995; 108: 978–981.
- Heit JA III, Silverstein MD, Mohr DN et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*, 2000; 160: 809–815.
- Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*, 2003; 107 (23 suppl. 1): I9–I16.
- Biss TT, Brandao LR, Kahr WH, Chan AK, Williams S. Clinical features and outcome of pulmonary embolism in children *Br J Haematol*, 2008; 142: 808–818.
- Andrew M, David M, Adams M et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood*, 1994; 83: 1251–1257.
- Stein PD, Kayali F, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: data from the National Hospital Discharge Survey. *J Pediatr*, 2004; 145: 563–565.
- van Ommen CH, Heijboer H, Buller HR et al. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr*, 2001; 139: 676–681.
- Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood*, 2014; 123: 1794–1801.
- Rogers MA, Levine DA, Blumberg N et al. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation*, 2012; 125: 2092–2099.
- Ku GH, White RH, Chew HK et al. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival. *Blood*, 2009; 113: 3911–3917.
- Chew HK, Wun T, Harvey D et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*, 2006; 166: 458–464.
- Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*, 2005; 293: 715–722.
- Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*, 2013; 122: 1712–1723.
- Gussoni G, Frasson S, La Regina M et al. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res*, 2013; 131: 24–30.
- Blanco-Molina A, Rota LL, Di Micco P et al. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. *Thromb Haemost*, 2010; 103: 306–311.
- Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Tirado R et al. Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*, 2009; 101: 478–482.
- 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: 632–637.
- Henriksson P, Westerlund E, Wallen H et al. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. *BMJ*, 2013; 346: e8632.
- Sweetland S, Beral V, Balkwill A et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost*, 2012; 10: 2277–2286.
- 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: 819–827.
- Smeeth L, Cook C, Thomas S et al. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet*, 2006; 367: 1075–1079.
- Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*, 2008; 111: 4902–4907.
- Dijk FN, Curtin J, Lord D, Fitzgerald DA. Pulmonary embolism in children. *Paediatr Respir Rev*, 2012; 13: 112–122.
- Piazza G, Goldhaber SZ. Venous thromboembolism and atherothrombosis: an integrated approach. *Circulation*, 2010; 121: 2146–2150.
- Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP et al. Smoking and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *J Thromb Haemost*, 2009; 7: 1297–1303.
- Steffen LM, Cushman M, Peacock JM et al. Metabolic syndrome and risk of venous thromboembolism: Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *J Thromb Haemost*, 2009; 7: 746–751.
- Agno W, Becattini C, Brighton T et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation*, 2008; 117: 93–102.
- Montecucco F, Mach F. Should we focus on “venous vulnerability” instead of “plaque vulnerability” in symptomatic atherosclerotic patients? *Thromb Haemost*, 2011; 106: 995–996.
- Piazza G, Goldhaber SZ, Lessard DM et al. Venous thromboembolism in patients with symptomatic atherosclerosis. *Thromb Haemost*, 2011; 106: 1095–1102.
- Gresele P, Momi S, Migliacci R. Endothelium, venous thromboembolism and ischaemic cardiovascular events. *Thromb Haemost*, 2010; 103: 56–61.
- Fox EA, Kahn SR. The relationship between inflammation and venous thrombosis. A systematic review of clinical studies. *Thromb Haemost*, 2005; 94: 362–365.
- Enga KF, Braekkan SK, Hansen-Krone IJ et al. Cigarette smoking and the risk of venous thromboembolism: the Tromso Study. *J Thromb Haemost*, 2012; 10: 2068–2074.
- Wattanakit K, Lutsey PL, Bell EJ et al. Association between cardiovascular disease risk factors and occurrence of venous thromboembolism. A time-dependent analysis. *Thromb Haemost*, 2012; 108: 508–515.

40. Sørensen HT, Horvath-Puho E, Lash TL et al. Heart disease may be a risk factor for pulmonary embolism without peripheral deep venous thrombosis. *Circulation*, 2011; 124: 1435–1441.
41. Prandoni P, Pesavento R, Sorensen HT et al. Prevalence of heart diseases in patients with pulmonary embolism with and without peripheral venous thrombosis: findings from a cross-sectional survey. *Eur J Intern Med*, 2009; 20: 470–473.
42. Sørensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L et al. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet*, 2007; 370: 1773–1779.
43. Kakkar VV, Howe CT, Flanc C, Clarke MB. Natural history of postoperative deep vein thrombosis. *Lancet*, 1969; 2: 230–232.
44. Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest*, 2002; 122: 1440–1456.
45. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*, 2003; 107 (23 suppl. 1): I22–I30.
46. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA et al. A prediction rule to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med*, 2006; 166: 169–175.
47. Laporte S, Mismetti P, Decousus H et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation*, 2008; 117: 1711–1716.
48. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*, 1999; 353: 1386–1389.
49. Miniati M, Monti S, Bottai M et al. Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85: 253–262.
50. Cosmi B, Nijkeuter M, Valentino M et al. Residual emboli on lung perfusion scan or multidetector computed tomography after a first episode of acute pulmonary embolism. *Intern Emerg Med*, 2011; 6: 521–528.
51. Sanchez O, Helley D, Couchon S et al. Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance. *J Thromb Haemost*, 2010; 8: 1248–1255.
52. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest*, 2006; 130: 172–175.
53. Pengo V, Lensing AW, Prins MH et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2004; 350: 2257–2264.
54. Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet*, 2010; 376: 2032–2039.
55. Zhu T, Martinez I, Emmerich J. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009; 29: 298–310.
56. Heit JA. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence. *Am J Hematol*, 2012; 87 (suppl. 1): S63–S67.
57. Heit JA, Lahr BD, Petterson TM et al. Heparin and warfarin anticoagulation intensity as predictors of recurrence after deep vein thrombosis or pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Blood*, 2011; 118: 4992–4999.
58. Iorio A, Kearon C, Filippucci E et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med*, 2010; 170: 1710–1716.
59. Douketis J, Tosetto A, Marcucci M et al. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. *BMJ*, 2011; 342: d813.
60. Lijfering WM, Veeger NJ, Middeldorp S et al. A lower risk of recurrent venous thrombosis in women compared with men is explained by sex-specific risk factors at time of first venous thrombosis in thrombophilic families. *Blood*, 2009; 114: 2031–2036.
61. Cosmi B, Legnani C, Tosetto A et al. Usefulness of repeated D-dimer testing after stopping anticoagulation for a first episode of unprovoked venous thromboembolism: the PROLONG II prospective study. *Blood*, 2010; 115: 481–488.
62. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ*, 2008; 179: 417–426.
63. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA*, 2003; 290: 1071–1074.
64. Coppens M, Reijnders JH, Middeldorp S et al. Testing for inherited thrombophilia does not reduce the recurrence of venous thrombosis. *J Thromb Haemost*, 2008; 6: 1474–1477.
65. Kearon C, Julian JA, Kovacs MJ et al. Influence of thrombophilia on risk of recurrent venous thromboembolism while on warfarin: results from a randomized trial. *Blood*, 2008; 112: 4432–4436.
66. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol*, 1971; 28: 288–294.
67. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res*, 2000; 48: 23–33.
68. Delcroix M, Melot C, Lejeune P et al. Effects of vasodilators on gas exchange in acute canine embolic pulmonary hypertension. *Anesthesiology*, 1990; 72: 77–84.
69. Huet Y, Brun-Buisson C, Lemaire F et al. Cardiopulmonary effects of ketanserin infusion in human pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis*, 1987; 135: 114–117.
70. Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJ et al. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006; 291: H1731–H1737.
71. Molloy WD, Lee KY, Girling L et al. Treatment of shock in a canine model of pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis*, 1984; 130: 870–874.
72. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ et al. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51: 750–757.
73. Mauritz GJ, Marcus JT, Westerhof N et al. Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic period in pulmonary arterial hypertension is not a reflection of diastolic dysfunction. *Heart*, 2011; 97: 473–478.
74. Begieneman MP, van de Goot FR, van der Bilt IA et al. Pulmonary embolism causes endomyocarditis in the human heart. *Heart*, 2008; 94: 450–456.
75. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med*, 1986; 315: 1109–1114.
76. Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M et al. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified pulmonary embolism severity index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation*, 2011; 124: 2716–2724.
77. Lankeit M, Kempf T, Dellas C et al. Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008; 177: 1018–1025.
78. 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: 821–825.
79. Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH. Blood flow redistribution and ventilation/perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulm Circ*, 2011; 1: 365–376.
80. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W et al. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism [see comments]. *Circulation*, 1998; 97: 1946–1951.
81. Miniati M, Prediletto R, Formichi B et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999; 159: 864–871.
82. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ et al. 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: 700–706.
83. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med*, 1998; 129: 997–1005.
84. Thames MD, Alpert JS, Dalen JE. Syncope in patients with pulmonary embolism. *JAMA*, 1977; 238: 2509–2511.
85. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest*, 1997; 112: 974–979.

86. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*, 2003; 107 (23 suppl. 1): I4–I8.
87. Rodger MA, Carrier M, Jones GN et al. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000; 162: 2105–2108.
88. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest*, 1996; 109: 78–81.
89. 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: 33–38.
90. Geibel A, Zehender M, Kasper W et al. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J*, 2005; 25: 843–848.
91. Miniati M, Pistolesi M, Marini C et al. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA-PED). *Am J Respir Crit Care Med*, 1996; 154: 1387–1393.
92. Musset D, Parent F, Meyer G et al. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet*, 2002; 360: 1914–1920.
93. Le Gal G, Righini M, Roy PM et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med*, 2006; 144: 165–171.
94. 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: 2753–2759.
95. Wells PS, Anderson DR, Rodger M et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost*, 2000; 83: 416–420.
96. Anderson DR, Kovacs MJ, Dennie C et al. 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: 399–404.
97. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J et al. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2006; 144: 812–821.
98. Sohne M, Kamphuisen PW, van Mierlo PJ, Buller HR. Diagnostic strategy using a modified clinical decision rule and D-dimer test to rule out pulmonary embolism in elderly in- and outpatients. *Thromb Haemost*, 2005; 94: 206–210.
99. van Belle A, Buller HR, Huisman MV et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA*, 2006; 295: 172–179.
100. Wells PS, Anderson DR, Rodger M et al. 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: 98–107.
101. Rodger MA, Maser E, Stiell I et al. The interobserver reliability of pretest probability assessment in patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Res*, 2005; 116: 101–107.
102. 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: 587–593.
103. Wolf SJ, McCubbin TR, Feldhaus KM et al. Prospective validation of Wells Criteria in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med*, 2004; 44: 503–510.
104. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*, 2010; 8: 957–970.
105. Douma RA, Mos IC, Erkens PM et al. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*, 2011; 154: 709–718.
106. Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2011; 155: 448–460.
107. Gibson NS, Sohne M, Kruip MJ et al. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost*, 2008; 99: 229–234.
108. Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M et al. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med*, 2008; 168: 2131–2136.
109. Douma RA, Gibson NS, Gerdes VE et al. Validity and clinical utility of the simplified Wells rule for assessing clinical probability for the exclusion of pulmonary embolism. *Thromb Haemost*, 2009; 101: 197–200.
110. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost*, 2007; 5: 296–304.
111. Stein PD, Hull RD, Patel KC et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med*, 2004; 140: 589–602.
112. Perrier A, Roy PM, Aujesky D et al. 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: 291–299.
113. Perrier A, Roy PM, Sanchez O et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2005; 352: 1760–1768.
114. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet*, 1999; 353: 190–195.
115. Kruip MJ, Slob MJ, Schijen JH et al. Use of a clinical decision rule in combination with D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism: a prospective management study. *Arch Intern Med*, 2002; 162: 1631–1635.
116. Righini M, Le Gal G, Aujesky D et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 2008; 371: 1343–1352.
117. Carrier M, Righini M, Djurabi RK et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost*, 2009; 101: 886–892.
118. Geersing GJ, Erkens PM, Lucassen WA et al. Safe exclusion of pulmonary embolism using the Wells rule and qualitative D-dimer testing in primary care: prospective cohort study. *BMJ*, 2012; 345: e6564.
119. 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: 357–361.
120. Douma RA, Le GG, Sohne M et al. 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.
121. Penaloza A, Roy PM, Kline J et al. Performance of age-adjusted D-dimer cut-off to rule out pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*, 2012; 10: 1291–1296.
122. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL et al. 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.
123. Righini M, Van Es J, den Exter PL et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA*, 2014; 311: 1117–1124.
124. 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: 1239–1242.
125. Righini M, Le Gal G, De Lucia S et al. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost*, 2006; 95: 715–719.
126. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H et al. Contribution of non-invasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur Respir J*, 1999; 13: 1365–1370.
127. Chablotz P, Reber G, Boehlen F et al. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol*, 2001; 115: 150–152.
128. Francalanci I, Comeglio P, Liotta AA et al. D-dimer concentrations during normal pregnancy, as measured by ELISA. *Thromb Res*, 1995; 78: 399–405.

129. Leclercq MG, Lutisan JG, van Marwijk Kooy M et al. Ruling out clinically suspected pulmonary embolism by assessment of clinical probability and D-dimer levels: a management study. *Thromb Haemost*, 2003; 89: 97–103.
130. Ten Wolde M, Hagen PJ, Macgillivray MR et al. Non-invasive diagnostic work-up of patients with clinically suspected pulmonary embolism; results of a management study. *J Thromb Haemost*, 2004; 2: 1110–1117.
131. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, Delannoy V et al. Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis? *Radiology*, 2001; 219: 629–636.
132. Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. *Radiology*, 2003; 227: 455–460.
133. Remy-Jardin M, Remy J, Wattinne L, Giraud F. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold technique: comparison with pulmonary angiography. *Radiology*, 1992; 185: 381–387.
134. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2006; 354: 2317–2327.
135. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs. ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2007; 298: 2743–2753.
136. 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.
137. 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: 20–26.
138. Goodman LR, Stein PD, Matta F et al. CT venography and compression sonography are diagnostically equivalent: data from PIOPED II. *Am J Roentgenol*, 2007; 189: 1071–1076.
139. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography: an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med*, 2007; 357: 2277–2284.
140. 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: 1–5.
141. Jia CF, Li YX, Yang ZQ et al. Prospective evaluation of unsuspected pulmonary embolism on coronary computed tomographic angiography. *J Comput Assist Tomogr*, 2012; 36: 187–190.
142. Palla A, Rossi G, Falaschi F et al. Is incidentally detected pulmonary embolism in cancer patients less severe? A case-control study. *Cancer Invest*, 2012; 30: 131–134.
143. Sahut D'Izarn M, Caumont Prim A, Planquette B et al. Risk factors and clinical outcome of unsuspected pulmonary embolism in cancer patients: a case-control study. *J Thromb Haemost*, 2012; 10: 2032–2038.
144. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ et al. 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.
145. Alderson PO. Scintigraphic evaluation of pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med*, 1987; 13 (suppl.): S6–S10.
146. Miller RF, O'Doherty MJ. Pulmonary nuclear medicine. *Eur J Nucl Med*, 1992; 19: 355–368.
147. Roach PJ, Schembri GP, Bailey DL. V/Q scanning using SPECT and SPECT/CT. *J Nucl Med*, 2013; 54: 1588–1596.
148. Schembri GP, Miller AE, Smart R. Radiation dosimetry and safety issues in the investigation of pulmonary embolism. *Semin Nucl Med*, 2010; 40: 442–454.
149. Reid JH, Coche EE, Inoue T et al. Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the role of lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009; 36: 505–521.
150. Gottschalk A, Sostman HD, Coleman RE et al. Ventilation-perfusion scintigraphy in the PIOPED study. Part II. Evaluation of the scintigraphic criteria and interpretations. *J Nucl Med*, 1993; 34: 1119–1126.
151. Sostman HD, Coleman RE, DeLong DM et al. Evaluation of revised criteria for ventilation-perfusion scintigraphy in patients with suspected pulmonary embolism. *Radiology*, 1994; 193: 103–107.
152. Bajc M, Olsson B, Palmer J, Jonson B. Ventilation/perfusion SPECT for diagnostics of pulmonary embolism in clinical practice. *J Intern Med*, 2008; 264: 379–387.
153. Glaser JE, Chamarthy M, Haramati LB et al. Successful and safe implementation of a trinary interpretation and reporting strategy for V/Q lung scintigraphy. *J Nucl Med*, 2011; 52: 1508–1512.
154. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A et al. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study. *Radiology*, 2008; 246: 941–946.
155. Stein PD, Terrin ML, Gottschalk A et al. Value of ventilation/perfusion scans vs. perfusion scans alone in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*, 1992; 69: 1239–1241.
156. Miniati M, Monti S, Bauleo C et al. A diagnostic strategy for pulmonary embolism based on standardised pretest probability and perfusion lung scanning: a management study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2003; 30: 1450–1456.
157. Roy PM, Colombet I, Durieux P et al. Systematic Review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ*, 2005; 331: 259.
158. Collart JP, Roelants V, Vanpee D et al. Is a lung perfusion scan obtained by using single photon emission computed tomography able to improve the radionuclide diagnosis of pulmonary embolism? *Nucl Med Commun*, 2002; 23: 1107–1113.
159. Corbus HF, Seitz JP, Larson RK et al. Diagnostic usefulness of lung SPET in pulmonary thromboembolism: an outcome study. *Nucl Med Commun*, 1997; 18: 897–906.
160. Reinartz P, Wildberger JE, Schaefer W et al. Tomographic imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: a comparison between V/Q lung scintigraphy in SPECT technique and multislice spiral CT. *J Nucl Med*, 2004; 45: 1501–1508.
161. Gutte H, Mortensen J, Jensen CV et al. Detection of pulmonary embolism with combined ventilation-perfusion SPECT and low-dose CT: head-to-head comparison with multidetector CT angiography. *J Nucl Med*, 2009; 50: 1987–1992.
162. Reinartz P, Kaiser HJ, Wildberger JE et al. SPECT imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: automated detection of match and mismatch defects by means of image-processing techniques. *J Nucl Med*, 2006; 47: 968–973.
163. van Beek EJ, Reekers JA, Batchelor DA et al. Feasibility, safety and clinical utility of angiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Radiol*, 1996; 6: 415–419.
164. Diffin DC, Leyendecker JR, Johnson SP et al. Effect of anatomic distribution of pulmonary emboli on interobserver agreement in the interpretation of pulmonary angiography. *Am J Roentgenol*, 1998; 171: 1085–1089.
165. 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: 689–691.
166. Miller GA, Sutton GC, Kerr IH et al. Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. *Br Heart J*, 1971; 33: 616.
167. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation*, 1992; 85: 462–468.
168. 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: 744–749.
169. Engelberger RP, Kucher N. Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism. *Circulation*, 2011; 124: 2139–2144.
170. Revel MP, Sanchez O, Couchon S et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the 'IRM-EP' study. *J Thromb Haemost*, 2012; 10: 743–750.
171. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med*, 2010; 152: 434–433.
172. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure,

- and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation*, 2000; 101: 2817–2822.
173. Torbicki A, Kurzyna M, Ciurzynski M et al. Proximal pulmonary emboli modify right ventricular ejection pattern. *Eur Respir J*, 1999; 13: 616–621.
 174. Bova C, Greco F, Misuraca G et al. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Emerg Med*, 2003; 21: 180–183.
 175. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*, 2002; 90: 507–511.
 176. 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: 11–14.
 177. Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B et al. Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imaging*, 2014; 7: 553–560.
 178. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J et al. 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: 685–713.
 179. Platz E, Hassanein AH, Shah A et al. Regional right ventricular strain pattern in patients with acute pulmonary embolism. *Echocardiography*, 2012; 29: 464–470.
 180. Sugiura E, Dohi K, Onishi K et al. Reversible right ventricular regional non-uniformity quantified by speckle-tracking strain imaging in patients with acute pulmonary thromboembolism. *J Am Soc Echocardiogr*, 2009; 22: 1353–1359.
 181. Hsiao SH, Chang SM, Lee CY et al. Usefulness of tissue Doppler parameters for identifying pulmonary embolism in patients with signs of pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*, 2006; 98: 685–690.
 182. Kucher N, Luder CM, Dornhofer T et al. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Heart J*, 2003; 24: 366–376.
 183. Mansencal N, Attias D, Caille V et al. Computed tomography for the detection of free-floating thrombi in the right heart in acute pulmonary embolism. *Eur Radiol*, 2011; 21: 240–245.
 184. Torbicki A, Galie N, Covezzoli A et al. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41: 2245–2251.
 185. Casazza F, Bongarzone A, Centonze F, Morpurgo M. Prevalence and prognostic significance of right-sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol*, 1997; 79: 1433–1435.
 186. Mollazadeh R, Ostovan MA, Abdi Ardekani AR. Right cardiac thrombus in transit among patients with pulmonary thromboemboli. *Clin Cardiol*, 2009; 32: E27–E31.
 187. Rose PS, Punjabi NM, Pearce DB. Treatment of right heart thromboemboli. *Chest*, 2002; 121: 806–814.
 188. Krivec B, Voga G, Zuran I et al. Diagnosis and treatment of shock due to massive pulmonary embolism: approach with transesophageal echocardiography and intrapulmonary thrombolysis. *Chest*, 1997; 112: 1310–1316.
 189. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A et al. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart*, 2001; 85: 628–634.
 190. Pruszczyk P, Torbicki A, Pacho R et al. Noninvasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism: transesophageal echocardiography vs. spiral CT. *Chest*, 1997; 112: 722–728.
 191. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med*, 1983; 98: 891–899.
 192. 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: 1044–1049.
 193. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med*, 1998; 128: 243–245.
 194. Le Gal G, Righini M, Sanchez O et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost*, 2006; 95: 963–966.
 195. Elias A, Colombier D, Victor G et al. Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost*, 2004; 91: 187–195.
 196. Righini M, Le Gal G, Aujesky D et al. Complete venous ultrasound in outpatients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*, 2009; 7: 406–412.
 197. Kline JA, Webb WB, Jones AE, Hernandez-Nino J. Impact of a rapid rule-out protocol for pulmonary embolism on the rate of screening, missed cases, and pulmonary vascular imaging in an urban US emergency department. *Ann Emerg Med*, 2004; 44: 490–502.
 198. Roy PM, Meyer G, Vielle B et al. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med*, 2006; 144: 157–164.
 199. Ferrari E, Benhamou M, Berthier F, Baudouy M. Mobile thrombi of the right heart in pulmonary embolism: delayed disappearance after thrombolytic treatment. *Chest*, 2005; 127: 1051–1053.
 200. Pierre-Justin G, Pierard LA. Management of mobile right heart thrombi: a prospective series. *Int J Cardiol*, 2005; 99: 381–388.
 201. Vieillard-Baron A, Qanadli SD, Antakly Y et al. Transesophageal echocardiography for the diagnosis of pulmonary embolism with acute cor pulmonale: a comparison with radiological procedures. *Intensive Care Med*, 1998; 24: 429–433.
 202. Righini M, Aujesky D, Roy PM et al. Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med*, 2004; 164: 2483–2487.
 203. Perrier A, Miron MJ, Desmarais S et al. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism: is it a valid option in patients with normal results of lower-limb venous compression ultrasonography? *Arch Intern Med*, 2000; 160: 512–516.
 204. Stein PD, Sostman HD, Dalen JE et al. Controversies in diagnosis of pulmonary embolism. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2011; 17: 140–149.
 205. 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.
 206. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. When a test is too good: how CT pulmonary angiograms find pulmonary emboli that do not need to be found. *BMJ*, 2013; 347: f3368.
 207. Tsai J, Grosse SD, Grant AM et al. Trends in in-hospital deaths among hospitalizations with pulmonary embolism. *Arch Intern Med*, 2012; 172: 960–961.
 208. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med*, 2011; 171: 831–837.
 209. Ayaram D, Bellolio MF, Murad MH et al. Triple rule-out computed tomographic angiography for chest pain: a diagnostic systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med*, 2013; 20: 861–871.
 210. Jimenez D, Aujesky D, Diaz G et al. Prognostic significance of deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010; 181: 983–991.
 211. Chan CM, Woods C, Shorr AF. The validation and reproducibility of the pulmonary embolism severity index. *J Thromb Haemost*, 2010; 8: 1509–1514.
 212. Donze J, Le Gal G, Fine MJ et al. Prospective validation of the pulmonary embolism severity index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost*, 2008; 100: 943–948.
 213. Vanni S, Nazerian P, Pepe G et al. Comparison of two prognostic models for acute pulmonary embolism: clinical vs. right ventricular dysfunction-guided approach. *J Thromb Haemost*, 2011; 9: 1916–1923.
 214. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005; 172: 1041–1046.
 215. Jimenez D, Yusef RD, Otero R et al. Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy. *Chest*, 2007; 132: 24–30.
 216. Wicki J, Perrier A, Perneger TV et al. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost*, 2000; 84: 548–552.

217. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*, 2011; 378: 41–48.
218. Jimenez D, Aujesky D, Moores L et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med*, 2010; 170: 1383–1389.
219. Righini M, Roy PM, Meyer G et al. The Simplified pulmonary embolism severity index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*, 2011; 9: 2115–2117.
220. Sam A, Sanchez D, Gomez V et al. The shock index and the simplified PESI for identification of low-risk patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J*, 2011; 37: 762–766.
221. Lankeit M, Gomez V, Wagner C et al. 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: 916–922.
222. 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: 978–984.
223. Kreit JW. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest*, 2004; 125: 1539–1545.
224. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch Intern Med*, 2005; 165: 1777–1781.
225. ten Wolde M, Sohne M, Quak E et al. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med*, 2004; 164: 1685–1689.
226. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J et al. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care*, 2011; 15: R103.
227. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J*, 2008; 29: 1569–1577.
228. Becattini C, Agnelli G, Vedovati MC et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test. *Eur Heart J*, 2011; 32: 1657–1663.
229. Trujillo-Santos J, den Exter PL, Gomez V et al. Computed tomography-assessed right ventricular dysfunction and risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*, 2013; 11: 1823–1832.
230. Becattini C, Agnelli G, Germini F, Vedovati MC. Computed tomography to assess risk of death in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Respir J*, 2014; 43: 1678–1690.
231. Henzler T, Roeger S, Meyer M et al. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur Respir J*, 2012; 39: 919–926.
232. 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: 425–430.
233. Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation*, 2003; 108: 2191–2194.
234. Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M et al. Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J*, 2014; 43: 1669–1677.
235. Vuilleumier N, Le Gal G, Verschuren F et al. Cardiac biomarkers for risk stratification in non-massive pulmonary embolism: a multicenter prospective study. *J Thromb Haemost*, 2009; 7: 391–398.
236. Kostrubiec M, Pruszczuk P, Bochowicz A et al. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*, 2005; 26: 2166–2172.
237. Agterof MJ, Schutgens RE, Snijder RJ et al. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. *J Thromb Haemost*, 2010; 8: 1235–1241.
238. 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: 534–540.
239. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation*, 2007; 116: 427–433.
240. Jimenez D, Uresandi F, Otero R et al. Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and metaanalysis. *Chest*, 2009; 136: 974–982.
241. Lankeit M, Friesen D, Aschoff J et al. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*, 2010; 31: 1836–1844.
242. Boscheri A, Wunderlich C, Langer M et al. 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: 294–300.
243. Puls M, Dellas C, Lankeit M et al. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J*, 2007; 28: 224–229.
244. Dellas C, Puls M, Lankeit M et al. 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: 2150–2157.
245. Lankeit M, Friesen D, Schafer K et al. A simple score for rapid risk assessment of non-high-risk pulmonary embolism. *Clin Res Cardiol*, 2013; 102: 73–80.
246. Dellas C, Tschep M, Seeber V et al. A novel H-FABP assay and a fast prognostic score for risk assessment of normotensive pulmonary embolism. *Thromb Haemost*, 2014; 111: 5.
247. Kostrubiec M, Łabyk A, Pedowska-Włoszek J et al. Assessment of renal dysfunction improves troponin-based short-term prognosis in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*, 2010; 8: 651–658.
248. Kostrubiec M, Łabyk A, Pedowska-Włoszek J et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C and eGFR indicate acute kidney injury and predict prognosis of patients with acute pulmonary embolism. *Heart*, 2012; 98: 1221–1228.
249. Becattini C, Lignani A, Masotti L et al. D-dimer for risk stratification in patients with acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*, 2012; 33: 48–57.
250. Lobo JL, Zorrilla V, Aizpuru F et al. D-dimer levels and 15-day outcome in acute pulmonary embolism. Findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost*, 2009; 7: 1795–1801.
251. Aujesky D, Roy PM, Guy M et al. Prognostic value of D-dimer in patients with pulmonary embolism. *Thromb Haemost*, 2006; 96: 478–482.
252. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2002; 347: 1143–1150.
253. Meyer G, Vicaut E, Danays T et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2014; 370: 1402–1411.
254. Jimenez D, Aujesky D, Moores L et al. Combinations of prognostic tools for identification of high-risk normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Thorax*, 2011; 66: 75–81.
255. Agterof MJ, Schutgens RE, Moumli N et al. A prognostic model for short term adverse events in normotensive patients with pulmonary embolism. *Am J Hematol*, 2011; 86: 646–649.
256. Becattini C, Casazza F, Forgiione C et al. Acute symptomatic pulmonary embolism: external validation of an integrated risk stratification model. *Chest*, 2013; 144: 1539–1545.
257. Sanchez O, Trinquart L, Caille V et al. Prognostic factors for pulmonary embolism: the prep study, a prospective multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010; 181: 168–173.
258. Jimenez D, Kopecna D, Tapon V et al.; on behalf of the Protect Investigators. Derivation and validation of multimarker prognostication for normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014; 189: 718–726.
259. Bova C, Sanchez O, Prandoni P et al. Identification of intermediate-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Eur Respir J*, 2014; 44: 694–703.
260. Binder L, Pieske 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: 1573–1579.
261. The PEITHO Steering Committee. Single-bolus tenecteplase plus heparin compared with heparin alone for normotensive patients

- with acute pulmonary embolism who have evidence of right ventricular dysfunction and myocardial injury: rationale and design of the Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) trial. *Am Heart J*, 2012; 163: 33–38.
262. Sanchez O, Trinquart L, Planquette B et al. Echocardiography and pulmonary embolism severity index have independent prognostic roles in pulmonary embolism. *Eur Respir J*, 2013; 42: 681–688.
263. Ghignone M, Girling L, Prewitt RM. Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. *Anesthesiology*, 1984; 60: 132–135.
264. Mercat A, Diehl JL, Meyer G et al. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med*, 1999; 27: 540–544.
265. Manier G, Castaing Y. Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis*, 1992; 145:130–136.
266. Capellier G, Jacques T, Balvay P et al. Inhaled nitric oxide in patients with pulmonary embolism. *Intensive Care Med*, 1997; 23: 1089–1092.
267. Szold O, Khoury W, Biderman P et al. Inhaled nitric oxide improves pulmonary functions following massive pulmonary embolism: a report of four patients and review of the literature. *Lung*, 2006; 184: 1–5.
268. Kerbaul F, Gariboldi V, Giorgi R et al. Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism-induced right ventricular failure. *Crit Care Med*, 2007; 35: 1948–1954.
269. Kjaergaard B, Rasmussen BS, de Neergaard S et al. Extracorporeal cardiopulmonary support may be an efficient rescue of patients after massive pulmonary embolism. An experimental porcine study. *Thromb Res*, 2012; 129: e147–e151.
270. 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: 138–140.
271. Leick J, Liebetau C, Szardien S et al. Percutaneous circulatory support in a patient with cardiac arrest due to acute pulmonary embolism. *Clin Res Cardiol*, 2012; 101: 1017–1020.
272. Taniguchi S, Fukuda W, Fukuda I et al. Outcome of pulmonary embolism resection for acute pulmonary thromboembolism: analysis of 32 patients from a multicentre registry in Japan. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2012; 14: 64–67.
273. Cossette B, Pelletier ME, Carrier N et al. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative. *Ann Pharmacother*, 2010; 44: 994–1002.
274. van Dongen CJ, van den Belt AG et al. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins vs. adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004; 4: CD001100.
275. Stein PD, Hull RD, Matta F et al. Incidence of thrombocytopenia in hospitalized patients with venous thromboembolism. *Am J Med*, 2009; 122: 919–930.
276. 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: 3049–3054.
277. Raschke RA, Gollighare B, Peirce JC. The effectiveness of implementing the weight-based heparin nomogram as a practice guideline. *Arch Intern Med*, 1996; 156: 1645–1649.
278. Lee AY, Levine MN, Baker RI et al. Low-molecular-weight heparin vs. a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*, 2003; 349: 146–153.
279. Middeldorp S. How I treat pregnancy-related venous thromboembolism. *Blood*, 2011; 118: 5394–5400.
280. Samama MM, Poller L. Contemporary laboratory monitoring of low molecular weight heparins. *Clin Lab Med*, 1995; 15: 119–123.
281. Buller HR, Davidson BL, Decousus H et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2003; 349: 1695–1702.
282. Warkentin TE, Maurer BT, Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. *N Engl J Med*, 2007; 356: 2653–2655.
283. 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.
284. De Caterina R, Husted S, Wallentin L et al. 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: 1087–1107.
285. British Thoracic Society. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. Research Committee of the British Thoracic Society. *Lancet*, 1992; 340: 873–876.
286. Carlquist JF, Anderson JL. Using pharmacogenetics in real time to guide warfarin initiation: a clinician update. *Circulation*, 2011; 124: 2554–2559.
287. Epstein RS, Moyer TP, Aubert RE et al. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study). *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 2804–2812.
288. Jonas DE, McLeod HL. Genetic and clinical factors relating to warfarin dosing. *Trends Pharmacol Sci*, 2009; 30: 375–386.
289. Anderson JL, Horne BD, Stevens SM et al. A randomized and clinical effectiveness trial comparing two pharmacogenetic algorithms and standard care for individualizing warfarin dosing (CoumaGen-II). *Circulation*, 2012; 125: 1997–2005.
290. Verhoef TI, Ragia G, de Boer A et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of acenocoumarol and phenprocoumon. *N Engl J Med*, 2013; 369: 2304–2312.
291. Kimmel SE, French B, Kasner SE et al. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. *N Engl J Med*, 2013; 369: 2283–2293.
292. Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N Engl J Med*, 2013; 369: 2294–2303.
293. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2009; 361: 2342–2352.
294. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*, 2014; 129: 764–772.
295. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2010; 363: 2499–2510.
296. Buller HR, Prins MH, Lensin AW et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2012; 366: 1287–1297.
297. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013; 369: 799–808.
298. Buller HR, Decousus H, Grosso MA et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013; 369: 1406–1415.
299. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL et al. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*, 2014; 12: 320–328.
300. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*, 2013; 34: 2094–2106.
301. Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A et al. 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: 520–526.
302. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet*, 1993; 341: 507–511.
303. Becattini C, Agnelli G, Salvi A et al. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb Res*, 2010; 125: e82–e86.
304. Konstantinides S, Tiede N, Geibel A et al. Comparison of alteplase versus heparin for resolution of major pulmonary embolism. *Am J Cardiol*, 1998; 82: 966–970.

305. Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit J et al. Randomised controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. *Lancet*, 1988; 2: 293–298.
306. Meneveau N, Schiele F, Vuilleminot A et al. Streptokinase vs. alteplase in massive pulmonary embolism. A randomized trial assessing right heart haemodynamics and pulmonary vascular obstruction. *Eur Heart J*, 1997; 18: 1141–1148.
307. Meneveau N, Schiele F, Metz D et al. 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: 1057–1063.
308. Meyer G, Sors H, Charbonnier B et al. 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: 239–245.
309. Tebbe U, Graf A, Kamke W et al. Hemodynamic effects of double bolus reteplase versus alteplase infusion in massive pulmonary embolism. *Am Heart J*, 1999; 138 (1 Pt 1): 39–44.
310. Tebbe U, Bramlage P, Graf A et al. Desmoteplase in acute massive pulmonary thromboembolism. *Thromb Haemost*, 2009; 101: 557–562.
311. Kline JA, Nordenholz KE, Courtney DM et al. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at 3 months: multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Thromb Haemost*, 2014; 12: 459–468.
312. van De Werf F, Ardissino D, Betriu A et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2003; 24: 28–66.
313. Meneveau N, Seronde MF, Blonde MC et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest*, 2006; 129: 1043–1050.
314. Daniels LB, Parker JA, Patel SR et al. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol*, 1997; 80: 184–188.
315. Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am J Med*, 2012; 125: 465–470.
316. Kanter DS, Mikkola KM, Patel SR et al. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest*, 1997; 111: 1241–1245.
317. Levine MN, Goldhaber SZ, Gore JM et al. Hemorrhagic complications of thrombolytic therapy in the treatment of myocardial infarction and venous thromboembolism. *Chest*, 1995; 108 (4 suppl.): 291S–301S.
318. Mikkola KM, Patel SR, Parker JA et al. Increasing age is a major risk factor for hemorrhagic complications after pulmonary embolism thrombolysis. *Am Heart J*, 1997; 134: 69–72.
319. Sharifi M, Bay C, Skrocki L et al. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the “MOPETT” Trial). *Am J Cardiol*, 2013; 111: 273–277.
320. Wang C, Zhai Z, Yang Y et al. Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism: a randomized, multicenter, controlled trial. *Chest*, 2010; 137: 254–262.
321. 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: 2779–2783.
322. Kinney EL, Wright RJ. Efficacy of treatment of patients with echocardiographically detected right-sided heart thrombi: a meta-analysis. *Am Heart J*, 1989; 118: 569–573.
323. Myers PO, Bounameaux H, Panos A et al. Impending paradoxical embolism: systematic review of prognostic factors and treatment. *Chest*, 2010; 137: 164–170.
324. Mathew TC, Ramsaran EK, Aragam JR. Impending paradoxical embolism acute pulmonary embolism: diagnosis by transesophageal echocardiography and treatment by emergent surgery. *Am Heart J*, 1995; 129: 826–827.
325. Kilic A, Shah AS, Conte JV, Yuh DD. Nationwide outcomes of surgical embolectomy for acute pulmonary embolism. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013; 145: 373–377.
326. Malekan R, Saunders PC, Yu CJ et al. Peripheral extracorporeal membrane oxygenation: comprehensive therapy for high-risk massive pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg*, 2012; 94: 104–108.
327. Takahashi H, Okada K, Matsumori M et al. Aggressive surgical treatment of acute pulmonary embolism with circulatory collapse. *Ann Thorac Surg*, 2012; 94: 785–791.
328. Leacche M, Unic D, Goldhaber SZ et al. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005; 129: 1018–1023.
329. Aymard T, Kadner A, Widmer A et al. Massive pulmonary embolism: surgical embolectomy versus thrombolytic therapy: should surgical indications be revisited? *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013; 43: 90–94.
330. Fukuda I, Taniguchi S, Fukui K et al. Improved outcome of surgical pulmonary embolectomy by aggressive intervention for critically ill patients. *Ann Thorac Surg*, 2011; 91: 728–732.
331. Aklog L, Williams CS, Byrne JG, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolectomy: a contemporary approach. *Circulation*, 2002; 105: 1416–1419.
332. Greelish JP, Leacche M, Solenkova NS et al. Improved midterm outcomes for type A (central) pulmonary emboli treated surgically. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011; 142: 1423–1429.
333. Vohra HA, Whistance RN, Mattam K et al. Early and late clinical outcomes of pulmonary embolectomy for acute massive pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg*, 2010; 90: 1747–1752.
334. Kuo WT, Gould MK, Louie JD et al. Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. *J Vasc Interv Radiol*, 2009; 20: 1431–1440.
335. Engelberger RP, Kucher N. Ultrasound-assisted thrombolysis for acute pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J*, 2014; 35: 758–764.
336. Kucher N, Boekstegers P, Muller OJ et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation*, 2014; 129: 479–486.
337. 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: 478–484.
338. Muriel A, Jimenez D, Aujesky D et al.; 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: 1675–1683.
339. Hann CL, Streiff MB. The role of vena caval filters in the management of venous thromboembolism. *Blood Rev*, 2005; 19: 179–202.
340. Kucher N. Clinical practice. Deep-vein thrombosis of the upper extremities. *N Engl J Med*, 2011; 364: 861–869.
341. PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation*, 2005; 112: 416–422.
342. Failla PJ, Reed KD, Summer WR, Karam GH. Inferior vena caval filters: key considerations. *Am J Med Sci*, 2005; 330: 82–87.
343. Zhu X, Tam MD, Bartholomew J et al. Retrievability and device-related complications of the G2 filter: a retrospective study of 139 filter retrievals. *J Vasc Interv Radiol*, 2011; 22: 806–812.
344. Karmy-Jones R, Jurkovich GJ, Velmahos GC et al. Practice patterns and outcomes of retrievable vena cava filters in trauma patients: an AAST multicenter study. *J Trauma*, 2007; 62: 17–24.
345. Pacouret G, Alison D, Pottier JM et al. Free-floating thrombus and embolic risk in patients with angiographically confirmed proximal deep venous thrombosis. A prospective study. *Arch Intern Med*, 1997; 157: 305–308.
346. Squizzato A, Donadini MP, Galli L et al. Prognostic clinical prediction rules to identify a low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*, 2012; 10: 1276–1290.
347. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost*, 2011; 9: 1500–1507.
348. Lankeit M, Konstantinides S. Is it time for home treatment of pulmonary embolism? *Eur Respir J*, 2012; 40: 742–749.
349. Otero R, Uresandi F, Jimenez D et al. Home treatment in pulmonary embolism. *Thromb Res*, 2010; 126: e1–e5.

350. Uresandi F, Otero R, Cayuela A et al. [A clinical prediction rule for identifying short-term risk of adverse events in patients with pulmonary thromboembolism]. *Arch Bronconeumol*, 2007; 43: 617–622.
351. Zondag W, Kooiman J, Klok FA et al. Outpatient versus inpatient treatment in patients with pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Respir J*, 2013; 42: 134–144.
352. Brandjes DP, Heijboer H, Buller HR et al. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med*, 1992; 327: 1485–1489.
353. Buller HR, Davidson BL, Decousus H et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2004; 140: 867–873.
354. Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D et al. Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N Engl J Med*, 1990; 322: 1260–1264.
355. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group [see comments]. *N Engl J Med*, 1998; 338: 409–415.
356. Lee AY, Rickles FR, Julian JA et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol*, 2005; 23: 2123–2129.
357. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol*, 2004; 22: 1944–1948.
358. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med*, 2003; 139: 19–25.
359. Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost*, 2002; 88: 407–414.
360. Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med*, 1997; 336: 393–398.
361. Schulman S. The effect of the duration of anticoagulation and other risk factors on the recurrence of venous thromboembolisms. Duration of Anticoagulation Study Group. *Wien Med Wochenschr*, 1999; 149: 66–69.
362. Douketis JD, Gu CS, Schulman S et al. The risk for fatal pulmonary embolism after discontinuing anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Ann Intern Med*, 2007; 147: 766–774.
363. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med*, 1995; 332: 1661–1665.
364. Joung S, Robinson B. Venous thromboembolism in cancer patients in Christchurch, 1995–1999. *N Z Med J*, 2002; 115: 257–260.
365. Hutten BA, Prins MH, Gent M et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol*, 2000; 18: 3078–3083.
366. Grifoni S, Vanni S, Magazzini S et al. Association of persistent right ventricular dysfunction at hospital discharge after acute pulmonary embolism with recurrent thromboembolic events. *Arch Intern Med*, 2006; 166: 2151–2156.
367. Palareti G, Cosmi B, Legnani C et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med*, 2006; 355: 1780–1789.
368. Becattini C, Agnelli G, Schenone A et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2012; 366: 1959–1967.
369. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2012; 367: 1979–1987.
370. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013; 368: 709–718.
371. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013; 368: 699–708.
372. Levine MN, Hirsh J, Gent M et al. Optimal duration of oral anti-coagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*, 1995; 74: 606–611.
373. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. Research Committee of the British Thoracic Society. *Lancet*, 1992; 340: 873–876.
374. Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ et al. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *BMJ*, 2007; 334: 674.
375. Kearon C, Gent M, Hirsh J et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism [published erratum appears in *N Engl J Med*, 1999 Jul 22; 341 (4): 298]. *N Engl J Med*, 1999; 340: 901–907.
376. Akl EA, Labedi N, Barba M et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011; 6: CD006650.
377. Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011; 4: CD006649.
378. Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J*, 2013; 41: 985–990.
379. Galie N, Hoepfer MM, Humbert M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2009; 34: 1219–1263.
380. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 62 (25 suppl.): D34–D41.
381. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J*, 2013; 41: 462–468.
382. Lang IM, Simonneau G, Pepke-Zaba JW et al. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case-control study. *Thromb Haemost*, 2013; 110: 83–91.
383. Wong CL, Szydlo R, Gibbs S, Laffan M. Hereditary and acquired thrombotic risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2010; 21: 201–206.
384. Bonderman D, Jakowitsch J, Redwan B et al. Role for staphylococci in misguided thrombus resolution of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008; 28: 678–684.
385. Quarck R, Nawrot T, Meyns B, Delcroix M. C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 1211–1218.
386. Firth AL, Yao W, Ogawa A et al. Multipotent mesenchymal progenitor cells are present in endarterectomized tissues from patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2010; 298: C1217–C1225.
387. Yao W, Firth AL, Sacks RS et al. Identification of putative endothelial progenitor cells (CD34+CD133+Flk-1+) in endarterectomized tissue of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2009; 296: L870–L878.
388. Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG et al. High prevalence of dysfibrinogenemia among patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood*, 2009; 114: 1929–1936.
389. Bonderman D, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J et al. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*, 2007; 115: 2153–2158.
390. Delcroix M, Vonk Noordegraaf A, Fadel E et al. Vascular and right ventricular remodelling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2013; 41: 224–232.
391. Madani MM, Auger WR, Pretorius V et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg*, 2012; 94: 97–103.
392. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*, 2011; 124: 1973–1981.

393. Berger RM, Beghetti M, Humpl T et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet*, 2012; 379: 537–546.
394. Beghetti M, Berger RM, Schulze-Neick I et al. Diagnostic evaluation of paediatric pulmonary hypertension in current clinical practice. *Eur Respir J*, 2013; 42: 689–700.
395. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med*, 2007; 48: 680–684.
396. Seferian A, Helal B, Jais X et al. Ventilation/perfusion lung scan in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*, 2012; 40: 75–83.
397. Lang IM, Plank C, Sadushi-Kolici R et al. Imaging in pulmonary hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2010; 3: 1287–1295.
398. Mayer E, Jenkins D, Lindner J et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011; 141: 702–710.
399. Cummings KW, Bhalla S. Multidetector computed tomographic pulmonary angiography: beyond acute pulmonary embolism. *Radiol Clin North Am*, 2010; 48: 51–65.
400. Sherrick AD, Swensen SJ, Hartman TE. Mosaic pattern of lung attenuation on CT scans: frequency among patients with pulmonary artery hypertension of different causes. *Am J Roentgenol*, 1997; 169: 79–82.
401. Ley S, Ley-Zaporozhan J, Pitton MB et al. Diagnostic performance of state-of-the-art imaging techniques for morphological assessment of vascular abnormalities in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur Radiol*, 2012; 22: 607–616.
402. Shure D, Gregoratos G, Moser KM. Fiberoptic angiography: role in the diagnosis of chronic pulmonary arterial obstruction. *Ann Intern Med*, 1985; 103 (Pt 1): 844–850.
403. Jenkins DP, Madani M, Mayer E et al. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2013; 41: 735–742.
404. Vuylsteke A, Sharples L, Charman G et al. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2011; 378: 1379–1387.
405. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M et al. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*, 2012; 5: 748–755.
406. Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E et al. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart*, 2013; 99: 1415–1420.
407. Inami T, Kataoka M, Shimura N et al. Pulmonary edema predictive scoring index (PEPSI), a new index to predict risk of reperfusion pulmonary edema and improvement of hemodynamics in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Interv*, 2013; 6: 725–736.
408. Kataoka M, Inami T, Hayashida K et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*, 2012; 5: 756–762.
409. Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J*, 2013; 41: 985–990.
410. Jais X, D'Armini AM, Jansa P et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in inOperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52: 2127–2134.
411. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 2013; 369: 319–329.
412. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 62 (25 suppl.): D92–D99.
413. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg*, 2003; 76: 1457–1462.
414. Rubin LJ, Hoeper MM, Klepetko W et al. Current and future management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from diagnosis to treatment responses. *Proc Am Thorac Soc*, 2006; 3: 601–607.
415. Sullivan EA, Ford JB, Chambers G, Slaytor EK. Maternal mortality in Australia, 1973–1996. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2004; 44: 452–457.
416. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom LC, Borghi C et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2011; 32: 3147–3197.
417. O'Connor C, Moriarty J, Walsh J et al. The application of a clinical risk stratification score may reduce unnecessary investigations for pulmonary embolism in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2011; 24: 1461–1464.
418. Chan WS, Chunilal S, Lee A et al. A red blood cell agglutination D-dimer test to exclude deep venous thrombosis in pregnancy. *Ann Intern Med*, 2007; 147: 165–170.
419. Chan WS, Lee A, Spencer FA et al. D-dimer testing in pregnant patients: towards determining the next 'level' in the diagnosis of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost*, 2010; 8: 1004–1011.
420. Ginsberg JS, Hirsh J, Rainbow AJ, Coates G. Risks to the fetus of radiologic procedures used in the diagnosis of maternal venous thromboembolic disease. *Thromb Haemost*, 1989; 61: 189–196.
421. Einstein AJ, Henzlova MJ, Rajagopalan S. Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography. *JAMA*, 2007; 298: 317–323.
422. Revel MP, Cohen S, Sanchez O et al. Pulmonary embolism during pregnancy: diagnosis with lung scintigraphy or CT angiography? *Radiology*, 2011; 258: 590–598.
423. Shahir K, Goodman LR, Tali A et al. Pulmonary embolism in pregnancy: CT pulmonary angiography versus perfusion scanning. *Am J Roentgenol*, 2010; 195: W214–W220.
424. Cahill AG, Stout MJ, Maccones GA, Bhalla S. Diagnosing pulmonary embolism in pregnancy using computed-tomographic angiography or ventilation-perfusion. *Obstet Gynecol*, 2009; 114: 124–129.
425. Ridge CA, McDermott S, Freyne BJ et al. Pulmonary embolism in pregnancy: comparison of pulmonary CT angiography and lung scintigraphy. *Am J Roentgenol*, 2009; 193: 1223–1227.
426. Scarsbrook AF, Bradley KM, Gleeson FV. Perfusion scintigraphy: diagnostic utility in pregnant women with suspected pulmonary embolic disease. *Eur Radiol*, 2007; 17: 2554–2560.
427. Chan WS, Ray JG, Murray S et al. Suspected pulmonary embolism in pregnancy: clinical presentation, results of lung scanning, and subsequent maternal and pediatric outcomes. *Arch Intern Med*, 2002; 162: 1170–1175.
428. Balan KK, Critchley M, Vedavathy KK et al. The value of ventilation-perfusion imaging in pregnancy. *Br J Radiol*, 1997; 70: 338–340.
429. Bourjeily G, Khalil H, Raker C et al. Outcomes of negative multi-detector computed tomography with pulmonary angiography in pregnant women suspected of pulmonary embolism. *Lung*, 2012; 190: 105–111.
430. Bajc M, Neilly JB, Miniati M et al. EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy: Part 1. Pulmonary imaging with ventilation/perfusion single photon emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009; 36: 1356–1370.
431. Chunilal SD, Bates SM. Venousthromboembolism in pregnancy: diagnosis, management and prevention. *Thromb Haemost*, 2009; 101: 428–438.
432. Romualdi E, Dentali F, Rancan E et al. Anticoagulant therapy for venous thromboembolism during pregnancy: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost*, 2013; 11: 270–281.
433. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood*, 2005; 106: 401–407.
434. Rodie VA, Thomson AJ, Stewart FM et al. Lowmolecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a case series. *BJOG*, 2002; 109: 1020–1024.
435. Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A et al. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *BJOG*, 2001; 108: 1134–1140.
436. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy

- and prevention of thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012; 141 (2 suppl.): e691S–e736S.
437. Segal JB, Streiff MB, Hofmann LV et al. Management of venous thromboembolism: a systematic review for a practice guideline. *Ann Intern Med*, 2007; 146: 211–222.
 438. Leonhardt G, Gaul C, Nietsch HH et al. Thrombolytic therapy in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis*, 2006; 21: 271–276.
 439. Cronin-Fenton DP, Sondergaard F, Pedersen LA et al. 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: 947–953.
 440. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S et al. 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: 986–993.
 441. Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S et al. Anticoagulation for patients with cancer and central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011; 4: CD006468.
 442. Sweetland S, Green J, Liu B et al. Duration and magnitude of the postoperative risk of venous thromboembolism in middle aged women: prospective cohort study. *BMJ*, 2009; 339: b4583.
 443. Douma RA, van Sluis GL, Kamphuisen PW et al. 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: 831–836.
 444. Dentali F, Ageno W, Becattini C et al. Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb Res*, 2010; 125: 518–522.
 445. 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: 71–80.
 446. Paddon AJ. Incidental pulmonary embolism detected by routine CT in patients with cancer. *Cancer Imaging*, 2005; 5: 25–26.
 447. 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: 2405–2409.
 448. Abdel-Razek 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.
 449. Sun JM, Kim TS, Lee J et al. Unsuspected pulmonary emboli in lung cancer patients: the impact on survival and the significance of anticoagulation therapy. *Lung Cancer*, 2010; 69: 330–336.
 450. Ruiz-Gimenez N, Suarez C, Gonzalez R et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*, 2008; 100: 26–31.
 451. Nieto JA, Camara T, Gonzalez-Higueras E et al. RIETE I. Clinical outcome of patients with major bleeding after venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*, 2008; 100: 789–796.
 452. Levitan N, Dowlati A, Remick SC et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)*, 1999; 78: 285–291.
 453. Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A et al. Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Circulation*, 2012; 126: 448–454.
 454. Trujillo-Santos J, Nieto JA, Tiberio G et al. Predicting recurrences or major bleeding in cancer patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*, 2008; 100: 435–439.
 455. Carrier M, Le Gal G, Cho R et al. Dose escalation of low molecular weight heparin to manage recurrent venous thromboembolic events despite systemic anticoagulation in cancer patients. *J Thromb Haemost*, 2009; 7: 760–765.
 456. Barginear MF, Gralla RJ, Bradley TP et al. Investigating the benefit of adding a vena cava filter to anticoagulation with fondaparinux sodium in patients with cancer and venous thromboembolism in a prospective randomized clinical trial. *Support Care Cancer*, 2012; 20: 2865–2872.
 457. Trujillo-Santos J, Prandoni P, Rivron-Guillot K et al. Clinical outcome in patients with venous thromboembolism and hidden cancer: findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost*, 2008; 6: 251–255.
 458. Sorensen HT, Svaerke C, Farkas DK et al. Superficial and deep venous thrombosis, pulmonary embolism and subsequent risk of cancer. *Eur J Cancer*, 2012; 48: 586–593.
 459. Di Nisio M, Otten HM, Piccioli A et al. Decision analysis for cancer screening in idiopathic venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*, 2005; 3: 2391–2396.
 460. van Doormaal FF, Terpstra W, Van Der Griend R et al. Is extensive screening for cancer in idiopathic venous thromboembolism warranted? *J Thromb Haemost*, 2011; 9: 79–84.
 461. Farge D, Debourdeau P, Beckers M et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost*, 2013; 11: 56–70.
 462. Mandala M, Falanga A, Roila F. ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*, 2011; 22 (suppl. 6): vi85–vi92.
 463. Paddon AJ. Incidental pulmonary embolism detected by routine CT in patients with cancer. *Cancer Imaging*, 2005; 5: 25–26.
 464. Montagnana M, Cervellini G, Franchini M, Lippi G. Pathophysiology, clinics and diagnostics of non-thrombotic pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*, 2011; 31: 436–444.
 465. Bach AG, Restrepo CS, Abbas J et al. Imaging of nonthrombotic pulmonary embolism: biological materials, nonbiological materials, and foreign bodies. *Eur J Radiol*, 2013; 82: e120–e141.
 466. Sakuma M, Sugimura K, Nakamura M et al. Unusual pulmonary embolism: septic pulmonary embolism and amniotic fluid embolism. *Circ J*, 2007; 71: 772–775.
 467. Wolf F, Schernthaner RE, Dirisamer A et al. Endovascular management of lost or misplaced intravascular objects: experiences of 12 years. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2008; 31: 563–568.
 468. Parisi DM, Koval K, Egol K. Fat embolism syndrome. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*, 2002; 31: 507–512.
 469. Jorens PG, Van ME, Snoeckx A, Parizel PM. Nonthrombotic pulmonary embolism. *Eur Respir J*, 2009; 34: 452–474.
 470. Lin CC, Liu PH, Kao SJ, Chen HI. Effects of phorbol myristate acetate and sivelestat on the lung injury caused by fat embolism in isolated lungs. *J Biomed Sci*, 2012; 19: 3.
 471. Orebaugh SL. Venous air embolism: clinical and experimental considerations. *Crit Care Med*, 1992; 20: 1169–1177.
 472. Muth CM, Shank ES. Gas embolism. *N Engl J Med*, 2000; 342: 476–482.
 473. Knight M, Berg C, Brocklehurst P et al. Amniotic fluid embolism incidence, risk factors and outcomes: a review and recommendations. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2012; 12: 7.
 474. Roberts KE, Hamele-Bena D, Saqi A et al. Pulmonary tumor embolism: a review of the literature. *Am J Med*, 2003; 115: 228–232.