



Polish Heart Journal

# KARDIOLOGIA POLSKA

Oficjalny organ  
**Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego**

**Polish Cardiac Society**  
the Official Peer Review Journal  
since **1957**

Indexed in:  
ISI Journal Master List, ISI Science Citation  
Index Expanded (by Thomson Reuters Scientific),  
Index Medicus/MEDLINE, EMBASE, Excerpta Medica,  
Elsevier BIOBASE, Scopus, Index Copernicus (IC),  
KBN/MNiSW, Directory of Open Access Journals (DOAJ)  
and Polish Medical Library (GBL).

**SUPPLEMENT I**

**Styczeń 2009, tom 67, nr 1**  
**January 2009, vol. 67, number 1**

## WYTYCZNE EUROPEJSKIEGO TOWARZYSTWA KARDIOLOGICZNEGO DOTYCZĄCE DIAGNOSTYKI I POSTĘPOWANIA W OSTREJ ZATOROWOŚCI PŁUCNEJ

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





# WYTYCZNE DOTYCZĄCE DIAGNOSTYKI I POSTĘPOWANIA W OSTREJ ZATOROWOŚCI PŁUCNEJ

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

Warszawa 2009

Wydano dzięki grantowi edukacyjnemu firmy Sanofi-Aventis



Firma Sanofi-Aventis nie była zaangażowana w powstanie tej publikacji i w żaden sposób nie wpływała na jej treść

# KARDIOLOGIA POLSKA

## *Polish Heart Journal*

miesięcznik Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

*Official Monthly Peer-Reviewed Journal of the Polish Cardiac Society, since 1957*

*Indexed in: ISI Journal Master List, ISI Science Citation Index Expanded (by Thomson Reuters Scientific),*

*Index Medicus/MEDLINE, EMBASE, Excerpta Medica, Elsevier BIOBASE, Scopus, Index Copernicus (IC),*

*KBN/MNiSW, Directory of Open Access Journals (DOAJ) and Polish Medical Library (GBL)*

### **redaktor naczelny/***editor-in-chief*

Piotr Kutakowski

### **zastępca redaktora naczelnego/**

*deputy editor*

Bronisław Bednarz

### **sekretarz redakcji/***managing editor*

Urszula Grochowicz

### **honorowy redaktor Kardiologii Polskiej/**

*honorary editor*

*of the Polish Heart Journal*

Leszek Ceremużyński

### **biuro redakcji/***office manager*

Sylvia Skibińska

### **adres redakcji/***address*

Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

ul. Stawki 3a, lok. 3

00-193 Warszawa

tel./faks +48 22 887 20 56-7

<http://www.kardiologiapolska.pl>

e-mail: [kardiologiapolska@ptkardio.pl](mailto:kardiologiapolska@ptkardio.pl)

### **międzynarodowa rada naukowa/**

*international scientific board*

Eugene Braunwald (US)

Michel Bertrand (FR)

Günter Breithardt (DE)

John Camm (GB)

William McKenna (GB)

Lionel H. Opie (ZA)

Philip A. Poole-Wilson (GB)

Eric Prystowsky (US)

Borys Surawicz (US)

Patric Serruys (NL)

John Taylor (GB)

Frans Van de Werf (BE)

Salim Yusuf (CND)

### **krajowa rada naukowa/**

*national scientific board*

**redaktorzy działów/***section editors*

Andrzej Bochenek

Barbara Dąbrowska

Robert J. Gil

Piotr Hoffman

Tomasz Pasiński

Ryszard Piotrowicz

Piotr Podolec

Franciszek Walczak

Krzysztof Wrabec

Marian Zembala

### **redaktorzy-konsultanci/**

*consulting editors*

Andrzej Beręsewicz

Robert J. Gil

Jarostaw Kasprzak

Krzysztof Narkiewicz

Tomasz Pasiński

### **członkowie rady naukowej/**

*scientific board members*

Grażyna Brzezińska-Rajszyś

Andrzej Budaj

Stefan Chłopicki

Andrzej Cieśliński

Barbara Cybulska

Jarostaw Drożdż

Jacek Dubiel

Ryszard Gryglewski

Włodzisław Januszewicz

Zdzisława Kornacewicz-Jach

Jerzy Korewicki

Maria Krzemińska-Pakuła

Jerzy Kuch

Bogdan Lewartowski

Andrzej Lubiński

Bohdan Maruszewski

Grzegorz Opolski

Lech Poloński

Piotr Ponikowski

Witold Rużyłło

Andrzej Rynkiewicz

Stefan Rywik

Tomasz Siminiak

Janina Stępińska

Andrzej Szczeklik

Marek Sznajderman

Michał Tendera

Adam Torbicki

Wiesława Tracz

Maria Trusz-Gluza

Adam Witkowski

Henryk Wysocki

Tomasz Zdrojewski

### **wydawca/***publisher*

TERMEDIA Wydawnictwo

ul. Wenedów 9/1,

61-614 Poznań, Poland

tel./faks +48 61 822 77 81

e-mail: [termedia@termedia.pl](mailto:termedia@termedia.pl)

<http://www.termedia.pl>

### **biuro w Warszawie/***Warsaw office*

tel./faks +48 22 827 75 14

e-mail: [biuro.warszawa@termedia.pl](mailto:biuro.warszawa@termedia.pl)

### **dział dystrybucji i prenumeraty/***distribution and subscriptions*

Wiesława Powierża

tel. +48 61 656 22 00

e-mail: [w.powierza@termedia.pl](mailto:w.powierza@termedia.pl)

Nakład suplementu: 10 000 egz./*Circulation of 10,000 copies*

Za treść reklam umieszczonych w *Kardiologii Polskiej* odpowiadają reklamodawcy. Reklamy leków wydawanych na receptę skierowane są tylko do lekarzy, którzy posiadają niezbędne uprawnienia do ich przepisywania.

### **prezes Zarządu/***president of the Management Board*

**redaktor naczelny Wydawnictwa/**

*editor-in-chief of the Publishing House*

Janusz Michalak

e-mail: [j.michalak@termedia.pl](mailto:j.michalak@termedia.pl)

### **dyrektor Wydawnictwa/***director of the Publishing House*

Andrzej Kordas

e-mail: [a.kordas@termedia.pl](mailto:a.kordas@termedia.pl)

### **dział marketingu i reklamy/***marketing and advertising*

Anita Jóźwiak

tel. +48 61 822 77 81 w. 14

e-mail: [a.jozwiak@termedia.pl](mailto:a.jozwiak@termedia.pl)

**instrukcja dla autorów:** [www.kardiologiapolska.pl](http://www.kardiologiapolska.pl)

**przysyłanie prac drogą elektroniczną:**

[www.kardiologiapolska.pl/panel](http://www.kardiologiapolska.pl/panel)

**instruction for authors:** [www.kardiologiapolska.pl/en](http://www.kardiologiapolska.pl/en)

**electronic submission:**

[www.kardiologiapolska.pl/editorialsystem](http://www.kardiologiapolska.pl/editorialsystem)



# Wytyczne dotyczące diagnostyki i postępowania w ostrej zatorowości płucnej

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

**Autorzy/członkowie Grupy Roboczej:** Adam Torbicki (przewodniczący) (Polska)\*, Arnaud Perrier (Szwajcaria), Stavros Konstantinides (Niemcy), Giancarlo Agnelli (Włochy), Nazzareno Galič (Włochy), Piotr Pruszczyk (Polska), Frank Bengel (Stany Zjednoczone), Adrian J.B. Brady (Wielka Brytania), Daniel Ferreira (Portugalia), Uwe Janssens (Niemcy), Walter Klepetko (Austria), Eckhard Mayer (Niemcy), Martine Remy-Jardin (Francja) oraz Jean-Pierre Bassand (Francja)

Pełne afiliacje autorów można znaleźć na stronie poświęconej niniejszym wytycznym zamieszczonej w witrynie internetowej ESC ([www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines))

**Komisja ESC do spraw Wytycznych Postępowania (CPG):** Alec Vahanian (przewodniczący) (Francja), John Camm (Wielka Brytania), Raffaele De Caterina (Włochy), Veronica Dean (Francja), Kenneth Dickstein (Norwegia), Gerasimos Filippatos (Grecja), Christian Funck-Brentano (Francja), Irene Hellemans (Holandia), Steen Dalby Kristensen (Dania), Keith McGregor (Francja), Udo Sechtem (Niemcy), Sigmund Silber (Niemcy), Michal Tendera (Polska), Petr Widimsky (Czechy) oraz Jose Luis Zamorano (Hiszpania)

**Recenzenci:** Jose-Luis Zamorano (CPG koordynator) (Hiszpania), Felicita Andreotti (Włochy), Michael Ascherman (Czechy), George Athanassopoulos (Grecja), Johan De Sutter (Belgia), David Fitzmaurice (Wielka Brytania), Tamas Forster (Węgry), Magda Heras (Hiszpania), Guillaume Jondeau (Francja), Keld Kjeldsen (Dania), Juhani Knuuti (Finlandia), Irene Lang (Austria), Mattie Lenzen (Holandia), Jose Lopez-Sendon (Hiszpania), Petros Nihoyannopoulos (Wielka Brytania), Leopoldo Perez Isla (Hiszpania), Udo Schwehr (Niemcy), Lucia Torraca (Włochy) oraz Jean-Luc Vachieri (Belgia)

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

---

**\*Adres do korespondencji:**

Klinika Klatki Piersiowej, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa, Polska, tel.: +48 22 431 21 14, faks: +48 22 431 24 14, e-mail: [a.torbicki@igichp.edu.pl](mailto:a.torbicki@igichp.edu.pl)

Niniejszy dokument Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) przeznaczony jest wyłącznie na użytek osobisty i do celów edukacyjnych. Niedopuszczalne jest wykorzystanie go dla celów komercyjnych. Bez pisemnej zgody ESC tłumaczenie lub reprodukcja całości dokumentu lub jakiegokolwiek jego części jest zabroniona. O zgodę taką należy wystąpić pisemnie do Oxford University Press, wydawcy *European Heart Journal*, strony upoważnionej w tym zakresie przez ESC.

**Oświadczenie:** Wytyczne ESC przedstawiają stanowisko ESC, które zostało wypracowane w toku szczegółowej analizy danych naukowych dostępnych w chwili formułowania zaleceń. Zachęca się wszystkich pracowników systemu ochrony zdrowia do uwzględniania w całości ich przekazu przy podejmowaniu decyzji klinicznych. Wytyczne nie zdejmują jednak z lekarzy indywidualnej odpowiedzialności za podejmowanie decyzji u poszczególnych pacjentów, po konsultacji z samymi zainteresowanymi, a gdy to wskazane lub konieczne – z ich opiekunami. Na barkach lekarzy spoczywa też weryfikowanie w chwili podejmowania leczenia zasad i przepisów prawnych odnoszących się do stosowanych leków i urządzeń służących terapii.

© The European Society of Cardiology 2008. Wszystkie prawa zastrzeżone.

Pozwolenie na wykorzystanie – e-mail: [journals.permissions@oxfordjournals.org](mailto:journals.permissions@oxfordjournals.org)

## Spis treści

Słownik	S 2
Wstęp	S 2
Wprowadzenie	S 3
Epidemiologia	S 4
Czynniki predysponujące	S 4
Przebieg naturalny	S 5
Patofizjologia	S 6
Ciężkość zatorowości płucnej	S 6
Rozpoznanie	S 7
Obraz kliniczny	S 8
Oszacowanie prawdopodobieństwa klinicznego	S 8
Dimer D	S 9
Ultrasonografia kompresyjna i flebografia metodą tomografii komputerowej	S 10
Scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna	S 11
Tomografia komputerowa	S 12
Arteriografia płucna	S 14
Echokardiografia	S 14
Strategie diagnostyczne	S 15
Podejrzenie zatorowości płucnej wysokiego ryzyka	S 15
Podejrzenie zatorowości płucnej niewysokiego ryzyka	S 16
Ocena rokowania	S 19
Ocena kliniczna zaburzeń hemodynamicznych	S 19
Markery dysfunkcji prawej komory	S 21
Markery uszkodzenia miokardium	S 22
Dodatkowe markery ryzyka	S 23
Strategia oceny rokowania	S 24
Leczenie	S 24
Wsparcie hemodynamiczne i oddechowe	S 24
Leczenie trombolityczne	S 25
Chirurgiczna embolektomia płucna	S 27
Przezskórna embolektomia i fragmentacja z użyciem cewnika	S 27
Wstępne leczenie przeciwkrzepliwe	S 28
Strategie terapeutyczne	S 30
Zatorowość płucna wysokiego ryzyka	S 30
Zatorowość płucna niewysokiego ryzyka	S 30
Długoterminowe leczenie przeciwkrzepliwe i profilaktyka wtórna	S 31
Filtry żyłne	S 33
Zagadnienia szczególne	S 34
Cięża	S 34
Nowotwór złośliwy	S 35
Skrzepliny w prawym sercu	S 36
Trombocytopenia indukowana heparyną	S 36
Przewlekłe zatorowo-zakrzepowe nadciśnienie płucne	S 37
Niezakrzepowa zatorowość płucna	S 38
Piśmiennictwo	S 39

## Słownik

aPTT	czas częściowej tromboplastyny po aktywacji
anti-Xa	aktywność anty-Xa
BNP	mózgowy peptyd natriuretyczny
CI	przedział ufności
CT	tomografia komputerowa
CTEPH	przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne
CUS	ultrasonografia kompresyjna żył
DVT	zakrzepica żył głębokich
ECG	elektrokardiogram
ELISA	test immunoenzymatyczny
HIT	małopłytkowość indukowana heparyną
ICOPER	Międzynarodowy Rejestr Zatorowości Płucnej
INR	międzynarodowy współczynnik znormalizowany
IVC	żyła główna dolna

LMWH	heparyna drobnocząsteczkowa
LV	lewa komora
MDCT	wielorzędowa tomografia komputerowa
NPV	negatywna wartość predykcyjna
NT-proBNP	N-końcowy proBNP
OR	iloraz szans
PaO <sub>2</sub>	ciśnienie parcjalne tlenu w krwi tętniczej
PE	zatorowość płucna
PIOPED	Prospektywne Badanie dotyczące Rozpoznawania Zatorowości Płucnej
PPV	pozytywna wartość predykcyjna
rtPA	rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu
RV	prawa komora
RVD	dysfunkcja prawej komory
SBP	skurczowe ciśnienie krwi
SDCT	jednorzędowa tomografia komputerowa
VKA	antagonista witaminy K
VTE	żylna choroba zatorowo-zakrzepowa
scyntygrafia V/Q	scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna

## Wstęp

Wytyczne postępowania oraz uzgodnienia ekspertów służą podsumowaniu i ocenie wszelkich dostępnych danych dotyczących danego zagadnienia, tak by pomóc lekarzom wybrać najlepsze możliwe strategie terapeutyczne u typowych pacjentów cierpiących na określoną chorobę, biorąc pod uwagę nie tylko wynik leczenia, ale także potencjalne korzyści i ryzyko związane ze stosowaniem poszczególnych procedur diagnostycznych i terapeutycznych. Dokumenty zawierające wytyczne postępowania nie zastępują podręczników. Implikacje prawne z nimi związane zostały omówione wcześniej.

W ostatnich latach Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (*European Society of Cardiology, ESC*) oraz różne organizacje i stowarzyszenia wydały bardzo wiele dokumentów zawierających zalecenia postępowania i uzgodnienia ekspertów. Ponieważ wywierają one istotny wpływ na praktykę kliniczną, sformułowano kryteria jakości dotyczące sposobu opracowywania wytycznych, tak by wszelkie podejmowane decyzje były zrozumiałe dla osób z nich korzystających. Zalecenia ESC dotyczące tworzenia i ogłaszania wytycznych postępowania oraz uzgodnień ekspertów dostępne są na stronie internetowej ESC (<http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/rules>).

W skrócie, wyznaczeni w danej dziedzinie eksperci dokonują szczegółowego przeglądu literatury dotyczącej postępowania w danej sytuacji klinicznej lub jej zapobiegania, a także krytycznej oceny procedur diagnostycznych i terapeutycznych oraz stosunku korzyści i ryzyka. Gdy istnieją podstawy naukowe, szacowany jest także spodziewany wpływ wymienionych działań na stan zdrowotny większych społeczności. Stopień wiarygodności danych i siła zaleceń odnoszących się do danej metody terapeutycznej są oceniane wg zdefiniowanej uprzednio skali, zaprezentowanej w Tabelach 1. i 2.



Eksperti uczestniczący w pracach komitetów redakcyjnych złożyli pisemne oświadczenia, wyjaśniające ewentualne związki mogące rodzić faktyczne lub potencjalne konflikty interesów. Zostały one zdeponowane w archiwum *European Heart House*, siedzibie władz ESC. Jakakolwiek zmiana w zakresie konfliktu interesów pojawiająca się w czasie prac nad dokumentem musi być zgłoszona organom ESC. Dokument opracowany przez grupę roboczą został w całości sfinansowany przez ESC, bez jakiegokolwiek udziału przemysłu.

Komitet ds. Wytycznych Postępowania (*ESC Committee for Practice Guidelines*, CPG) powołany przez ESC nadzoruje i koordynuje opracowywanie nowych dokumentów przez grupy robocze, grupy ekspertów i komisje wspólne. Komitet jest także odpowiedzialny za rozpowszechnianie przekazu wytycznych postępowania oraz uzgodnień ekspertów. Dokument, ukończony i zatwierdzony przez wszystkich ekspertów z grupy roboczej, przedkłada się zewnętrznemu ekspertowi z prośbą o dokonanie recenzji. Następnie jest poddawany ponownemu przeglądowi i ostatecznej akceptacji przez CPG i publikowany.

Po publikacji dokumentu najważniejsze staje się rozpowszechnienie jego przekazu. Pomocne są w tym wytyczne w wersji kieszonkowej oraz elektronicznej przeznaczonych na PDA (ang. *personal digital assistant*). Niektóre badania pokazują jednak, że osoby, do których skierowane są zalecenia postępowania, często są nieświadome ich istnienia lub po prostu nie stosują ich w praktyce. Dlatego też programy implementacji nowych wytycznych stanowią ważne ogniwo w szerzeniu wiedzy. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne organizuje w tym celu spotkania adresowane do towarzystw kardiologicznych w poszczególnych krajach członkowskich i środowisk opiniotwórczych w Europie. Spotkania takie organizuje się również na szczeblu krajowym, ponieważ wytyczne są zatwierdzane przez poszczególne towarzystwa narodowe, a następnie dokonuje się ich przekładu na język lokalny. Potrzebę przeprowadzania programów implementacji potwierdza fakt, że ścisłe stosowanie zaleceń ma korzystny wpływ na rokowanie w danej jednostce chorobowej.

Tak więc proces tworzenia zaleceń i uzgodnień ekspertów to nie tylko syntetyczna analiza najnowszych wyników badań, ale także tworzenie narzędzi edukacyjnych oraz odpowiednich programów wdrożeniowych. Proces przejścia od badań klinicznych poprzez formułowanie zaleceń postępowania do ich wprowadzenia w życie tylko wtedy jest kompletny, gdy organizuje się badania ankietowe i rejestry oceniające zgodność praktyki klinicznej z takimi zaleceniami. Ankiety i rejestry umożliwiają ponadto określenie wpływu ścisłego przestrzegania wytycznych na poprawę rokowania pacjentów. Wytyczne i zalecenia powinny być pomocne w codziennej praktyce lekarskiej przy podejmowaniu decyzji klinicznych, jednak

**Tabela 1.** Klasy zaleceń

Klasa I	Istnieją dowody naukowe i/lub powszechne przekonanie, że dana procedura lub sposób leczenia jest korzystny, przydatny i skuteczny
Klasa II	Istnieją sprzeczne dowody i rozbieżne opinie na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub procedury
Klasa IIa	Przeważają dowody/opinie potwierdzające skuteczność/przydatność metody
Klasa IIb	Dowody/opinie w sposób niewystarczający potwierdzają przydatność/skuteczność metody
Klasa III	Istnieją dowody i powszechne przekonanie, że stosowane leczenie lub procedura nie jest przydatna/skuteczna, a w określonych przypadkach może być szkodliwa

**Tabela 2.** Gradacja dowodów naukowych

Poziom A	Dane pochodzą z wielu badań klinicznych <sup>a</sup> z randomizacją lub metaanaliz
Poziom B	Dane pochodzą z jednego badania klinicznego z randomizacją <sup>a</sup> lub wielu badań bez randomizacji
Poziom C	Zgodna opinia ekspertów i/lub wyniki małych badań, badań retrospektywnych lub rejestrów

<sup>a</sup> lub wielkoskalowych badań dokładności wyników, lub badań nad wynikami leczenia w wypadku rozpatrywania testów diagnostycznych lub strategii postępowania

ostatecznej oceny przydatności różnych sposobów postępowania w konkretnym przypadku musi dokonać lekarz prowadzący.

## Wprowadzenie

Zatorowość płucna (PE) jest stosunkowo częstym stanem nagłym w kardiologii. Poprzez zamknięcie płucnego łożyska naczyniowego może prowadzić do ostrej, zagrażającej życiu, ale odwracalnej niewydolności prawej komory. Rozpoznanie PE jest trudne, może ona zostać przeoczona ze względu na nieswoiste objawy. Wczesne rozpoznanie ma jednak podstawowe znaczenie, ponieważ natychmiastowo wdrożone leczenie jest wysoce skuteczne. W zależności od postaci klinicznej leczenie wstępne ma na celu albo ratunkowe przywrócenie przepływu przez zamknięte tętnice płucne (ang. *pulmonary arteries*, PA), albo zapobieżenie wczesnym, potencjalnie śmiertelnym, nawrotom. Zarówno leczenie wstępne, jak i długoterminowe leczenie przeciwrzepliwie w prewencji wtórnej musi być u każdego chorego uzasadnione wynikami właściwie przeprowadzonego procesu diagnostycznego [1].

Epidemiologia, czynniki predysponujące, przebieg naturalny i patofizjologia PE zostały omówione w innych publikacjach [2–5]. Niniejszy dokument skupia się na obec-

nie dostępnych i wiarygodnych metodach diagnostycznych, ocenie rokowniczej oraz leczeniu PE. W przeciwieństwie do poprzedniej edycji wytycznych, postanowiono dokonać także klasyfikacji poziomów wiarygodności procedur diagnostycznych. Najbardziej wiarygodne dane pochodzą z dużych badań porównujących dokładność testów oraz badań oceniających skuteczność postępowania klinicznego opartego na wynikach tych testów. Badania porównawcze mają na celu określenie charakterystyki danego testu diagnostycznego (jego czułości i swoistości) poprzez porównanie jego wyników z referencyjnym kryterium diagnostycznym (tzw. złotym standardem). Badania skuteczności klinicznej oceniają wpływ wdrożenia danego testu diagnostycznego lub strategii postępowania do procesu decyzyjnego na rokowanie chorych. W PE miarą skuteczności jest odsetek epizodów zakrzepowo-zatorowych [zakrzepica żył głębokich (DVT) lub PE] w czasie 3-miesięcznej obserwacji chorych niepoddanych leczeniu antykoagulacyjnemu. Odniesieniem jest odsetek DVT lub PE u nieleczonych pacjentów z ujemnym wynikiem konwencjonalnej angiografii płucnej. Wynosi on ok. 1–2%, przy górnej granicy przedziału ufności 95% (ang. *confidence interval*, CI) w czasie 3-miesięcznej obserwacji [6]. Zaletą badań oceniających skuteczność kliniczną jest to, że mogą być przeprowadzane w typowych warunkach klinicznych, a ich wyniki mogą zostać uogólnione. Nie dają one jednak informacji na temat fałszywie dodatnich rozpoznań i niepotrzebnego leczenia. Przy klasyfikacji poziomu wiarygodności danych pochodzących z analiz diagnostycznych zastosowano następujące kryteria:

- Poziom wiarygodności A – dane uzyskane z wielokrotnych porównań, badań wyników leczenia lub metaanaliz.
- Poziom wiarygodności B – dane z pojedynczego dużego porównania lub badania wyników leczenia.
- Poziom wiarygodności C – dane uzyskane z małych badań porównawczych lub badań wyników leczenia.

Opublikowane w roku 2000 pierwsze wydanie *Wytycznych praktyki klinicznej ESC dotyczących PE* było jednym z najczęściej pobieranych dokumentów z witryny internetowej *Eur Heart J* [7]. Niniejsze wytyczne dedykujemy prof. Henri Denolinowi, byłemu prezesowi ESC, prof. Mireille Brochier, byłemu prezesowi Francuskiego Towarzystwa Kardiologicznego, prof. Jiriemu Widimsky'emu, byłemu prezesowi Czeskiego Towarzystwa Kardiologicznego, prof. Mario Morpurgo, byłemu przewodniczącemu Grupy Roboczej do spraw Krążenia Płucnego ESC, oraz innym wybitnym kardiologom, którzy wyczuli drogę rozwoju skutecznej diagnostyki i leczenia ostrej zatorowości płucnej.

## Epidemiologia

Zatorowość płucna i DVT są dwiema postaciami klinicznymi żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) i mają te same czynniki predysponujące. W większości przypadków PE jest konsekwencją DVT. U ok. 50% chorych z proksymalną DVT występuje towarzysząca, zwykle bezobjawowa PE,

stwierdzana w badaniach obrazowych płuc [8]. Stosując czułe metody diagnostyczne, u 70% chorych z PE można stwierdzić DVT kończyn dolnych [5, 9].

W ostatnim czasie dokonano rewizji danych dotyczących epidemiologii VTE [4]. Pomimo że DVT i PE są manifestacjami klinicznymi jednej jednostki chorobowej, mianowicie VTE, istnieją jednak cechy odróżniające PE od DVT. Ryzyko zgonu związane z pierwszym, ostrym epizodem lub nawracającą PE jest większe u chorych z objawami PE niż u chorych z objawami DVT [10]. Zgodnie z wynikami prospektywnych badań kohortowych śmiertelność w ostrej PE sięga 7–11% [11]. Również nawrót choroby w postaci PE jest 3-krotnie bardziej prawdopodobny, jeśli pierwszą manifestacją była PE niż DVT (ok. 60% po PE vs 20% po DVT) [11].

Częstość występowania PE wśród chorych hospitalizowanych w Stanach Zjednoczonych, według danych zgromadzonych w latach 1979–1999, sięgała 0,4% [12]. Chociaż tylko u 40–53 na 100 tys. osób rocznie rozpoznano PE, to występowanie PE w Stanach Zjednoczonych została oszacowana na 600 tys. przypadków rocznie [13]. Odpowiednie dane liczbowe dotyczące Europy nie są dostępne. Według regionalnych rejestrów, analiza 2356 badań sekcyjnych wykonanych w 1987 r. na 79% wszystkich zmarłych mieszkańców liczącej 230 tys. osób populacji szwedzkiego miasta Malmö wykazała 595 (25%) przypadków DVT oraz 431 (18,3%) przypadków PE [14]. W 308 (13,1%) przypadkach PE została uznana za główną lub jedną z przyczyn zgonu. Rozpoznanie PE na podstawie skyntygrafii perfuzyjnej płuc w tym samym czasie i wśród tej samej populacji postawiono w 48 (2%) przypadkach w obrębie całego regionu Malmö. Na podstawie badań sekcyjnych, skyntygrafii perfuzyjnej płuc i flebografii autorzy oszacowali, że zapadalność na VTE w Malmö sięga 42,5 na 10 tys. mieszkańców na rok. Jednakże po ponownej kalkulacji tych danych częstość występowania PE wynosiła 20,8 na 10 tys. mieszkańców rocznie [14]. W nowszym badaniu środowiskowym obejmującym 342 tys. mieszkańców francuskiej Bretanii zapadalność na VTE i PE wynosiła odpowiednio 18,3 i 6,0 na 10 tys. mieszkańców rocznie, jednakże w tym przypadku nie ma danych autopsyjnych [15]. Dlatego też faktyczna częstość występowania PE jest trudna do oceny, ze względu na jej nieswoiste objawy kliniczne [16].

## Czynniki predysponujące

Chociaż PE może wystąpić u osób bez uchwytnych czynników predysponujących, to zwykle jeden lub dwa z nich są obecne (wtórna PE). Odsetek chorych z idiopatyczną lub niesprowokowaną PE w Międzynarodowym Rejestrze Zatorowości Płucnej (*International Cooperative Pulmonary Embolism Registry*, ICOPER) wynosił ok. 20% [17].

Obecnie uważa się, że VTE jest efektem interakcji pomiędzy czynnikami predysponującymi związanymi z chorymi i okolicznościami [18, 19]. Czynniki predysponujące związane z chorym są zwykle stałe, natomiast te związane z okolicznościami mają charakter czasowy (Tabela 3.).

Czynniki ryzyka związane z chorem to: wiek, wcześniejsze występowanie VTE, aktywna choroba nowotworowa, choroby neurologiczne z towarzyszącym porażeniem obwodowym, choroby prowadzące do długotrwałego unieruchomienia w łóżku, jak np. niewydolność serca lub ostra niewydolność oddechowa, a także wrodzona lub nabyta trombofilia, hormonalna terapia zastępcza i antykoncepcja doustna.

Częstość występowania VTE rośnie wykładniczo wraz z wiekiem, dotyczy to zarówno idiopatycznej, jak i wtórnej postaci PE [14, 15]. Średni wiek chorych z ostrą PE wynosi 62 lata, ok. 65% chorych jest w wieku 60 lat lub więcej. Częstość występowania PE u chorych powyżej 80. roku życia jest 8 razy większa niż u chorych poniżej 50. roku życia [20]. Identyfikacja czynników predysponujących i określenie ich relatywnego znaczenia [2] mogą być pomocne zarówno w oszacowaniu klinicznego prawdopodobieństwa rozpoznania dla celów diagnostycznych, jak i decyzji dotyczących prewencji pierwotnej. Z ostatniej analizy przeprowadzonej w 358 szpitalach w 32 krajach wynika jednak, że tylko 58,5 i 39,5% chorych z podwyższonym ryzykiem wystąpienia VTE z przyczyn internistycznych lub chirurgicznych otrzymało adekwatną profilaktykę [21].

Ostatnio donoszono o związku pomiędzy idiopatyczną PE i zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, włączając zawał serca i udar [22, 23]. Doniesienia na temat wysokiego ryzyka PE u osób otyłych, palaczy i osób z nadciśnieniem tętniczym lub zespołem metabolicznym odświeżyły zainteresowanie związkiem pomiędzy zakrzepicą tętniczą a VTE.

## Przebieg naturalny

Jako że w większości przypadków PE jest konsekwencją DVT, przebieg naturalny VTE należy rozpatrywać całościowo, nie rozdzielając PE i DVT.

Pierwsze badania nad przebiegiem naturalnym VTE przeprowadzono w warunkach oddziałów ortopedycznych w latach 60. ubiegłego wieku [24]. Szczególnie istotne było doniesienie, iż VTE w postaci DVT łydki pojawia się w trakcie operacji u 30% chorych leczonych chirurgicznie. Zakrzepica żył głębokich samoistnie ustąpiła w ciągu kilku dni u 1/3 chorych, u ok. 40% chorych nie doszło do jej rozszerzenia, natomiast u 25% chorych wystąpiła proksymalna DVT oraz PE. Od czasu przytoczonej pracy zwiększyła się wiedza na temat przebiegu VTE [5, 20, 23, 25–31]. Dowody wskazują, że VTE rzadziej rozwija się u pacjentów oddziałów chirurgii ogólnej niż ortopedycznej. Ryzyko wystąpienia VTE po operacji jest największe w ciągu dwóch pierwszych tygodni i pozostaje zwiększone przez 2–3 miesiące. Profilaktyka przeciwzakrzepowa istotnie redukuje ryzyko wystąpienia okołoperacyjnej VTE, a im dłuższy jest czas jej trwania, tym mniejsza częstość występowania VTE [5, 9].

U większości chorych z objawową DVT występują zakrzepy w żyłach proksymalnych i stan ten w 40–50% przypadków jest powikłany przez PE, często bez objawów klinicznych. Bezobjawowa PE jest powszechnym powikłaniem

**Tabela 3.** Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Czynniki ryzyka	Zależne od chorego	Zależne od sytuacji
<b>Silne czynniki ryzyka (iloraz szans &gt;10)</b>		
Złamanie (w obrębie miednicy lub kończyny dolnej)		✓
Wymiana stawu biodrowego lub kolanowego		✓
Duże zabiegi operacyjne		✓
Duże urazy		✓
Uszkodzenie rdzenia kręgowego		✓
<b>Umiarkowane czynniki ryzyka (iloraz szans 2–9)</b>		
Artroskopowa operacja kolana		✓
Dostęp do żył centralnych		✓
Chemioterapia		✓
Przewlekła niewydolność serca lub oddechowa	✓	
Hormonalna terapia zastępcza	✓	
Nowotwory złośliwe	✓	
Doustna antykoncepcja	✓	
Udar porażenny	✓	
Ciąża/potóg		✓
Przebyta żylna choroba zakrzepowo-zatorowa	✓	
Trombofilia	✓	
<b>Słabe czynniki ryzyka (iloraz szans &lt;2)</b>		
Pozostanie w łóżku przez okres >3 dni		✓
Unieruchomienie w pozycji siedzącej (np. podczas podróży samochodem lub samolotem)		✓
Wiek	✓	
Operacje laparoskopowe (np. cholecystektomia)		✓
Otyłość	✓	
Ciąża/okres przedporodowy	✓	
Żylaki	✓	

*Dane zmodyfikowane zgodnie z 2. pozycją piśmiennictwa. Artykuł został opublikowany w Circulation Vol. 107, Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism, 1-9-1-16. © (2003) American Heart Association, Inc.*

w okresie pooperacyjnym u chorych z bezobjawową DVT, u których nie stosowano żadnej profilaktyki przeciwzakrzepowej [5, 9].

Zatorowość płucna pojawia w 3–7 dni od początku DVT i u 10% chorych może zakończyć się zgonem w ciągu godziny od wystąpienia objawów, przy czym w większości

przypadków śmiertelnych pozostaje klinicznie nierozpoznana. Wstrząs lub hipotonia występuje w 5–10% przypadków PE, natomiast laboratoryjne markery dysfunkcji prawej komory (RVD) i/lub jej uszkodzenia, które są czynnikami gorszego rokowania, obecne są do 50% przypadków przebiegających bez wstrząsu [32, 33]. Po przebyciu PE u 2/3 chorych dochodzi do całkowitego cofnięcia się ubytków perfuzji [34]. Wydaje się, że większość zgonów (>90%) dotyczy osób nieleczonych, u których nie rozpoznano PE, natomiast uważa się, że mniej niż 10% wszystkich zgonów występuje wśród pacjentów poddanych leczeniu [5, 9, 13]. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTPEH) stwierdzono u 0,5–5% leczonych osób z PE [5, 9, 36, 37].

Częstość nawrotów VTE jest podobna, niezależnie od wyjściowej postaci klinicznej choroby (DVT lub PE). Częściej jednakże występują one u osób z idiopatyczną postacią VTE. Ryzyko zgonu w przebiegu PE jest wyższe u chorych, u których wcześniej rozpoznano izolowaną DVT ze względu na tendencję do powtarzania się wyjściowej manifestacji choroby w razie kolejnych nawrotów [10, 38]. U 50% chorych z objawową proksymalną DVT lub PE nieotrzymujących leczenia antykoagulacyjnego dochodzi do nawrotu choroby w ciągu 3 miesięcy [5, 9]. U chorych z przebytą VTE, którzy ukończyli trwające 3–12 miesięcy leczenia antykoagulacyjne, ryzyko zgonu z powodu PE wahało się w zakresie 0,19–0,49 przypadków na 100 pacjentolat, zależnie od przyjętych kryteriów diagnostycznych [38].

## Patofizjologia

Następstwa ostrej PE mają charakter przede wszystkim hemodynamiczny i pojawiają się wówczas, gdy dochodzi do zamknięcia >30–50% płucnego łożyska naczyniowego [39]. Mniejsze znaczenie u ludzi ma współdziałanie odruchowej lub humoralnej wazokonstrykcji, udokumentowanej w eksperymentalnie wywołanej PE [40–43].

Niezakrzepowa PE jest rzadkością i cechuje się odmiennymi następstwami patofizjologicznymi i przebiegiem klinicznym (zobacz: *Niezakrzepowa zatorowość płucna*).

Najpoważniejszymi z potencjalnych następstw PE są jej skutki hemodynamiczne [32]. Duży i/lub mnogi zator może doprowadzić do gwałtownego wzrostu płucnego oporu naczyniowego do poziomu, którego nie może przezwyciężyć prawa komora (RV). Może dojść do nagłej śmierci sercowej, której przyczyną jest zwykle rozkojarzenie elektromechaniczne [44]. W innych przypadkach dochodzi do omdlenia lub hipotonii, która może przekształcić się we wstrząs i doprowadzić do zgonu w przebiegu ostrej niewydolności RV. Uwypuklanie się w stronę lewą przegrody międzykomorowej może powodować dalsze upośledzenie systemowego rzutu serca, wynikające z rozkurczowej dysfunkcji lewej komory (LV) [45].

U osób, które przeżyły ostry epizod zatorowy, mimo niewydolności RV dochodzi do pobudzenia receptorów systemowych i aktywacji współczulnego układu nerwowego. Sty-

mulacja ino- i chronotropowa oraz mechanizm Franka-Starlinga zwiększają ciśnienie w krążeniu płucnym, co pozwala przywrócić spoczynkowy przepływ płucny, wypełnienie LV oraz rzut serca. Razem z wazokonstrykcją systemową, wymienione mechanizmy kompensacyjne umożliwiają stabilizację ciśnienia systemowego [46]. Jest to szczególnie istotne, ponieważ spadek ciśnienia w aorcie może zmniejszyć perfuzję naczyń wieńcowych RV i upośledzić jej funkcję. Nie należy jednak oczekiwać, że nieprzystosowana, cienkościenne prawa komora wytworzy średnie ciśnienie płucne wyższe niż 40 mmHg [39].

Zwykle w ciągu pierwszych 24–48 godz. może dojść do wtórnej destabilizacji hemodynamicznej w następstwie nawrotu zatoru i/lub pogorszenia funkcji RV. Może to być skutkiem wczesnych nawrotów i ma zwykle miejsce w nierozpoznanej lub nieprawidłowo leczonej VTE [47]. Także kompensacyjna stymulacja ino- i chronotropowa może nie być wystarczająca dla utrzymania funkcji RV przez dłuższy czas, nawet jeśli nie występują kolejne epizody zatorowe. Efekt ten można przypisać niekorzystnemu współistnieniu zwiększonego zapotrzebowania RV na tlen i zredukowanemu prawokomorowemu wieńcowemu gradientowi perfuzyjnemu. Oba te czynniki przyczyniają się do niedokrwienia i dysfunkcji prawej komory, uruchamiając prowadzące do zgonu błędne koło [48]. Istniejąca wcześniej choroba układu sercowo-naczyniowego może wpłynąć na wydajność mechanizmów kompensacyjnych i w rezultacie rzutować na rokowanie [17].

Niewydolność oddechowa w PE jest konsekwencją głównie zaburzeń hemodynamicznych. Do hipoksji występującej podczas epizodu PE mogą przyczyniać się liczne czynniki [49]. Niski rzut serca prowadzi do desaturacji mieszanej krwi żyłnej wpływającej do krążenia płucnego. Obecność stref zmniejszonego i zwiększonego przepływu w łożysku kapilarnym obszarów naczyń nieobjętych zatorami skutkuje niedostosowaniem wentylacji i perfuzji, co dodatkowo przyczynia się do wystąpienia hipoksemii. Prawo-lewy przeciek poprzez przetrzywy otwór owalny, spowodowany odwróconym gradientem ciśnień między prawnym i lewym przedsionkiem, może doprowadzić do ciężkiej hipoksemii oraz zwiększonego ryzyka zatoru paradoksalnego i udaru u ok. 1/3 chorych [50].

Zatory mniejsze i dystalne, mimo że nie wpływają na hemodynamikę, mogą powodować powstawanie obszarów krwawień pęcherzykowych, prowadzących do krwiopłucia, zapalenia opłucnej i umiarkowanego wysięku opłucnowego. Ta postać kliniczna znana jest pod nazwą „zawału płuca”. Jego wpływ na wymianę gazową jest zwykle niewielki, z wyjątkiem osób z istniejącym wcześniej schorzeniem krążeniowo-oddechowym.

## Ciężkość zatorowości płucnej

Pojęcie ciężkości przebiegu PE należy rozumieć jako indywidualną wysokość ryzyka wczesnej śmiertelności związanej z PE, nie zaś jako objętość czy kształt i dystrybucję zatorów wewnątrzplucnych. Dlatego też aktualne wytyczne

sugerują zastąpienie wprowadzających w błąd terminów „masywny”, „submasywny”, „niemasywny” szacunkowym ryzykiem wczesnego zgonu związanego z PE.

Stratyfikację PE można przeprowadzić, wyróżniając kilka poziomów ryzyka wczesnego zgonu (rozumianego jako śmiertelność wewnątrzszpitalna lub 30-dniowa), na podstawie obecności wykładników ryzyka. Dla celów praktycznych wykładniki ryzyka zaszerogowano do trzech grup (Tabela 4.).

Natychmiastowa przyłóżkowa ocena obecności klinicznych wykładników ryzyka pozwala na rozróżnienie PE wysokiego i niewysokiego ryzyka (Tabela 5.). Klasyfikacja ta powinna być także zastosowana w odniesieniu do osób z podejrzeniem PE, ponieważ pomaga w wyborze optymalnej strategii diagnostycznej i wstępnego postępowania.

Zatorowość płucna wysokiego ryzyka jest sytuacją nagłą, zagrażającą życiu i wymaga określonych działań diagnostycznych i terapeutycznych (śmiertelność wczesna >15%) [17, 51].

Zatorowość płucną niewysokiego ryzyka można następnie stratyfikować pod względem obecności wykładników RVD i/lub uszkodzenia miokardium, wyróżniając PE pośredniego i niskiego ryzyka. Zatorowość płucną pośredniego ryzyka rozpoznaje się w razie stwierdzenia co najmniej jednego wykładnika RVD lub jednego wykładnika uszkodzenia miokardium. Gdy wszystkie sprawdzone wykładniki RVD i uszkodzenia miokardium są ujemne, rozpoznaje się PE małego ryzyka (śmiertelność wczesna <1%) [zobacz również: *Ocena rokownicza* oraz Tabele A – E w materiałach uzupełniających na stronie poświęconej niniejszym wytycznym w witrynie internetowej ESC ([www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)); materiały te zawierają wartości odciąża dla podstawowych wykładników RVD i uszko-

**Tabela 4.** Główne objawy przydatne w stratyfikacji ryzyka w przebiegu ostrej zatorowości płucnej

Objawy kliniczne	Wstrząs Hipotonia <sup>a</sup>
Wykładniki dysfunkcji prawej komory	Powiększenie RV, hipokineza lub przeciążenie ciśnieniowe w echokardiografii Rozstrzeń RV w spiralnej tomografii komputerowej Wzrost stężenia BNP lub NT-proBNP Podwyższony poziom ciśnień w prawym sercu podczas RHC
Wykładniki uszkodzenia mięśnia sercowego	Podwyższone stężenie troponin T lub I <sup>b</sup>

BNP – mózgowy peptyd natriuretyczny, NT-proBNP – N-końcowe proBNP, RHC – cewnikowanie prawostronne, RV – prawa komora

<sup>a</sup> zdefiniowane jako ciśnienie skurczowe <90 mmHg lub spadek ≥40 mmHg trwający >15 min niespowodowany wystąpieniem arytmii, hipowolemii lub sepsy

<sup>b</sup> sercowe białko wiążące kwasy tłuszczowe (H-FABP) jest najnowszym wykładnikiem w tej kategorii, lecz nadal wymaga zatwierdzenia

dzienia miokardium stosowanych w badaniach klinicznych oceniających rokowanie u chorych z ZP].

## Rozpoznanie

W niniejszych wytycznych dla podkreślenia aspektu klinicznego „potwierdzonej ZP” rozumie się jako wystarczająco wysokie prawdopodobieństwo PE, wskazujące

**Tabela 5.** Stratyfikacja ryzyka wg spodziewanej wczesnej śmiertelności związanej z zatorowością płucną

Ryzyko wystąpienia wczesnego zgonu w przebiegu PE	Wskaźniki ryzyka wczesnej śmiertelności			Sugestie terapeutyczne
	Kliniczne (wstrząs lub hipotonia)	Dysfunkcja RV	Uszkodzenie mięśnia sercowego	
Wysokie >15%	+	(+) <sup>a</sup>	(+) <sup>a</sup>	Tromboliza lub embolektomia
Nie-wysokie	Pośrednie 3–15%	+	+	Przyjęcie do szpitala
		+	–	
		–	+	
Niskie <1%	–	–	–	Szybki wypis ze szpitala lub leczenie ambulatoryjne

<sup>a</sup> W razie wystąpienia wstrząsu lub hipotonii nie ma potrzeby potwierdzania uszkodzenia/dysfunkcji RV w celu zakwalifikowania chorego do grupy wysokiego ryzyka wczesnego zgonu w przebiegu PE

PE – zatorowość płucna, RV – prawa komora

na potrzebę zastosowania leczenia swoistego dla PE. Natomiast „wykluczona ZP” oznacza wystarczająco niskie prawdopodobieństwo PE, usprawiedliwiające powstrzymanie się od właściwego dla PE leczenia, przy akceptowalnym niskim ryzyku pomimo klinicznego podejrzenia PE. Terminy te nie oznaczają całkowitej pewności co do obecności lub braku zatoru w płucnym łożysku tętniczym.

## Obraz kliniczny

W interpretacji wyników badań i w wyborze właściwej strategii diagnostycznej najważniejsza jest wstępna ocena prawdopodobieństwa PE u danego chorego na podstawie objawów klinicznych. W 90% przypadków podejrzenie PE wynika z obecności objawów klinicznych, takich jak duszność, ból w klatce piersiowej czy omdlenie, występujących pojedynczo lub łącznie. W kilku seriach przypadków duszność, tachypnoe lub ból w klatce piersiowej były obecne u ponad 90% chorych z PE [52, 53]. Omdlenie jest rzadkim, lecz poważnym objawem klinicznym PE, ponieważ może wskazywać na ciężkie ograniczenie rezerwy hemodynamicznej. W najcięższych przypadkach może wystąpić wstrząs oraz spadek ciśnienia tętniczego. Jedną z częstszych manifestacji klinicznych PE jest opłucnowy ból w klatce piersiowej, któremu może towarzyszyć duszność (Tabela 6.). Ból ten jest wywołany podrażnieniem opłucnej z powodu zatorów obwodowych powodujących tak zwany zawał płuca – krwotok pęcherzykowy, czemu czasami towarzyszy krwioplucie [54]. Izolowana, nagle pojawiająca się duszność jest zwykle spowodowana bardziej centralną postacią PE, powodującą silniej wyrażone konsekwencje hemodynamiczne niż zespół zawału płuca. Może jej towarzyszyć zamostkowy ból w klatce piersiowej, odzwiercie-

dlający niedokrwienie prawej komory. Czasami duszność może stopniowo się nasilać w ciągu kilku tygodni, a rozpoznanie PE wysuwa się wobec braku innych klasycznych przyczyn pogarszającej się duszności. U chorych z istniejącą wcześniej niewydolnością serca lub chorobą płuc narastająca duszność może być jedynym objawem wskazującym na PE.

Duże znaczenie dla oceny prawdopodobieństwa wystąpienia PE ma wiedza, które z czynników predysponujących do VTE są obecne. Prawdopodobieństwo to wzrasta wraz ze wzrostem ich liczby, jednak w ok. 30% przypadków nie ma żadnych czynników predysponujących (niesprowokowana lub idiopatyczna PE). Z uwagi na niską czułość i swoistość, poszczególne kliniczne objawy podmiotowe i przedmiotowe nie są zbyt pomocne (Tabela 6.). Radiogram klatki piersiowej jest zwykle nieprawidłowy, a najczęściej występujące zmiany (niedodma płatkowa, płyn w jamie opłucnowej, wyższe ustawienie przepony) są nieswoiste [56]. Badanie rentgenowskie jest jednak użyteczne w wykluczaniu innych przyczyn duszności i bólu w klatce piersiowej. Zatorowość płucna jest z reguły związana z hipoksją, ale u ok. 20% chorych z PE stwierdza się prawidłowe ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej (PaO<sub>2</sub>) i prawidłowy gradient pęcherzykowo-tętniczy tlenu [D (A-a) O<sub>2</sub>] [57]. Przydatne mogą być elektrokardiograficzne (EKG) cechy przeciążenia RV, takie jak: ujemny załamek T w odprowadzeniach V<sub>1</sub>-V<sub>4</sub>, zespół QR w V<sub>1</sub>, typowe zmiany typu S<sub>1</sub>Q<sub>1</sub>T<sub>1</sub> oraz niepełny lub pełny blok prawej odnogi pęczka Hisa, zwłaszcza gdy są to zmiany nowo powstałe [58, 59]. Zmiany te jednak towarzyszą zwykle cięższymi postaciami PE oraz przeciążeniu RV o innej etiologii.

**Podsumowując**, objawy podmiotowe i przedmiotowe oraz rutynowe badania laboratoryjne nie pozwalają wykluczyć lub potwierdzić ostrej PE, ale jeśli są obecne wzmacniają jej podejrzenie.

## Oszacowanie prawdopodobieństwa klinicznego

Pomimo ograniczonej czułości i swoistości poszczególnych objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz wyników podstawowych badań dodatkowych, ich łączna subiektywna ocena przez lekarza [60–63] lub zastosowanie reguł predykcji [64–66] pozwala rozróżnić wśród chorych z podejrzeniem PE kategorie klinicznego, wstępnego (*pre-test probability*) prawdopodobieństwa, odpowiadającego częstości potwierdzenia PE. Jest to podstawowy element we wszystkich algorytmach diagnostycznych dotyczących PE. Prawdopodobieństwo *a posteriori* PE (*post-test probability*) zależy bowiem nie tylko od rodzaju wykonanych badań, ale również od prawdopodobieństwa wstępnego. Implikacje praktyczne zostaną omówione w późniejszych rozdziałach.

Wartość oceny klinicznej przedstawiono w kilku dużych badaniach klinicznych, [60–63] jednym z nich było *Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis* (PIOPED) [60]. Trzy główne wnioski tego badania były następujące: (i) klasyfikacja chorych do trzech kategorii kliniczne-

**Tabela 6.** Częstość występowania objawów podmiotowych i przedmiotowych wśród osób z podejrzeniem PE w zależności od końcowej diagnozy

	Potwierdzona PE (n=219)	Wykluczona PE (n=546)
<b>Objawy podmiotowe</b>		
Duszność	80%	59%
Ból w klatce piersiowej (opłucnowy)	52%	43%
Ból w klatce piersiowej (stenokardialny)	12%	8%
Kaszel	20%	25%
Krwioplucie	11%	7%
Omdlenia	19%	11%
<b>Objawy przedmiotowe</b>		
Tachypnoe (≥20/min)	70%	68%
Tachykardia (>100/min)	26%	23%
Objawy DVT	15%	10%
Gorączka (>38,5°C)	7%	17%
Sinica	11%	9%

Dane pochodzą z pozycji 53. i 55. piśmiennictwa.  
DVT – zakrzepica żył głębokich

Tabela 7. Zasady oceny prawdopodobieństwa klinicznego PE: skala Wellsa i zmodyfikowana skala genewska

Zmodyfikowana skala genewska [64]		Skala Wellsa [65]	
Parametr	Punkty	Parametr	Punkty
Czynniki predysponujące		Czynniki predysponujące	
Wiek >65 lat	+1	Przebyta DVT lub PE	+1,5
Przebyta DVT lub PE	+3	Operacja chirurgiczna lub unieruchomienie w ostatnim czasie	+1,5
Operacja chirurgiczna lub złamanie kości w ciągu miesiąca	+2	Choroba nowotworowa	+1
Aktywny nowotwór złośliwy	+2		
Objawy podmiotowe		Objawy podmiotowe	
Jednostronny ból kończyny dolnej	+3	Krwioplucie	+1
Krwioplucie	+2		
Objawy przedmiotowe		Objawy przedmiotowe	
Częstotliwość rytmu serca		Częstotliwość rytmu serca >100 uderzeń/min	+1,5
75–94 uderzeń/min	+3	Objawy kliniczne DVT	+3
≥95 uderzeń/min	+5		
Bolesność żył głębokich kończyny dolnej podczas palpacji lub jednostronny obrzęk	+4	Ocena kliniczna	
		Alternatywne rozpoznanie mniej prawdopodobne niż PE	+3
<b>Prawdopodobieństwo kliniczne</b>	<b>Razem</b>	<b>Prawdopodobieństwo kliniczne (3 poziomy)</b>	<b>Razem</b>
Niskie	0–3	Niskie	0–1
Pośrednie	4–10	Pośrednie	2–6
Wysokie	≥11	Wysokie	≥7
		<b>Prawdopodobieństwo kliniczne (2 poziomy)</b>	
		PE mało prawdopodobna	0–4
		PE prawdopodobna	>4

go prawdopodobieństwa PE pozwala na jego przybliżoną ocenę i występowanie PE wzrasta wraz ze wzrostem klinicznego prawdopodobieństwa (małe – 9%, pośrednie – 30%, duże – 68%); (ii) 90% chorych wykazuje małe lub umiarkowane (tj. nieduże) prawdopodobieństwo kliniczne; (iii) występowanie PE w grupie cechującej się podobnymi wynikami w scyntygrafii wentylacyjno-perfuzyjnej płuc (obraz V/Q) różni się znacząco w zależności od prawdopodobieństwa wstępnego wynikającego z danych klinicznych [60].

Głównym ograniczeniem subiektywnej oceny klinicznej jest brak standaryzacji i brak możliwości jej uzyskania. Dlatego też w ciągu ostatnich kilku lat opracowano wyraźne reguły predykcji, z których najczęściej stosowana jest opracowana przez Wellsa i wsp. skala kanadyjska (Tabela 7.) [65]. Została ona szeroko potwierdzona zarówno w schemacie obejmującym trzy (niskie, umiarkowane lub wysokie prawdopodobieństwo kliniczne), jak i dwie kategorie (PE prawdopodobna lub nie) [67–71]. Skala ta jest prosta i bazuje na łatwo uzyskiwanych informacjach, jednak powtarzalność wyników pomiędzy różnymi badaczami była zmienna z powodu istotności jednej subiektywnej pozycji (rozpoznanie alternatywne mniej prawdopodobne niż PE). W Europie stosowana jest również zmodyfikowana wersja skali genewskiej [64]. Ta prosta, wystandaryzowana skala opiera się w całości na zmiennych klinicznych. Została ona również poddana ocenie wewnętrznej i zewnętrznej [64], choć nie w tak du-

żym stopniu jak skala Wellsa. Bez względu na to, która z metod została zastosowana, odsetek chorych z PE wynosi 10% w kategorii niskiego prawdopodobieństwa, 30% w kategorii pośredniego oraz 65% w kategorii wysokiego prawdopodobieństwa klinicznego.

**Podsumowując**, ocena kliniczna umożliwia zaszeregowanie chorych do kategorii prawdopodobieństwa odpowiadających wzrastającemu występowaniu PE, czy to metodą subiektywnego oszacowania klinicznego, czy poprzez potwierdzoną skalę predykcyjną.

## Dimer D

W ostatnich latach szeroko badano osoczowy dimer D, produkt degradacji fibryny [75, 76]. W obecności ostrego zakrzepu jego stężenie wzrasta wskutek jednoczesnej aktywacji układu krzepnięcia i fibrynolizy. Dlatego prawidłowe stężenie dimeru D świadczy, że PE i VTE są mało prawdopodobne, tj. jego negatywna wartość predykcyjna jest wysoka (NPV). Z drugiej strony, mimo że dimer D jest wysoce swoisty dla fibryny, swoistość tej ostatniej dla VTE jest niska. Do wytworzenia fibryny dochodzi bowiem w wielu różnych sytuacjach, jak rak, stan zapalny, infekcja, martwica czy rozwarstwienie aorty, toteż pozytywna wartość predykcyjna (PPV) dimeru D jest niska. Nie jest on zatem użyteczny w potwierdzeniu PE. Dostępnych jest wiele testów różniących się charakterystyką [75, 76]. Ilościowy test

**Tabela 8.** Przydatność diagnostyczna różnych testów do oznaczania poziomu dimeru D w wykluczeniu ostrej PE na podstawie wyników leczenia

Rodzaj testu	Prawdopodobieństwo kliniczne	Chorzy (n)	Dimer D <500 µg/l [n (%)]	3-miesięczne ryzyko incydentu zakrzepowo-zatorowego [% (95% CI)]
Vidas D-dimer [63, 67, 77–79]	Niskie lub pośrednie <sup>a</sup>	3367	1184 (33%)	0,1 (0–0,5)
Tinaquant [67, 80]	Niskie <sup>a</sup>	2071	857 (32%)	0,6 (0,2–1,4)
SimpliRED [68]	Niskie	930	437 (47%)	0,2 (0–1,3)

<sup>a</sup> PE mało prawdopodobna, 67. pozycja piśmiennictwa  
CI – przedział ufności

immunoenzymatyczny (ang. *enzyme-linked immunoabsorbent assay*, ELISA) i testy będące jego pochodnymi osiągają czułość >95% i swoistość ok. 40%. Dlatego też testy te mogą być wykonane w celu wykluczenia PE u chorych z małym lub pośrednim prawdopodobieństwem PE. W izbie przyjęć ujemny wynik testu ELISA w kierunku dimeru D może wykluczyć PE bez przeprowadzenia dalszych badań u prawie 30% chorych [63, 68, 77, 78].

Badania wyników leczenia wykorzystujące test Vidas dla oznaczenia dimeru D wykazały, że ryzyko zdarzenia zakrzepowo-zatorowego podczas 3-miesięcznej obserwacji u chorych niepoddanych leczeniu na podstawie ujemnego wyniku testu było mniejsze niż 1% [63, 77–79] (Tabela 8.). Niższą czułość, w granicach 85–90%, mają ilościowe badania lateksowe i testy aglutynacji pełnej krwi, określane jako badania o umiarkowanej czułości [75, 76]. Spośród nich najszerszej dotychczas analizowanymi w badaniach wyników leczenia są testy Tinaquant i SimpliRED. Przy ich zastosowaniu wykazano ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych <1% w obserwacji 3-miesięcznej u chorych z niskim klinicznym prawdopodobieństwem wystąpienia PE niepoddanych leczeniu. Nie ustalono jednak bezpieczeństwa wykorzystywania tych testów do wykluczenia PE u chorych z pośrednim prawdopodobieństwem wystąpienia PE, sklasyfikowanych wg 3-stopniowej skali prawdopodobieństwa. W wypadku dychotomicznej skali Wellsa, która klasyfikuje chorych do grupy z „prawdopodobną” lub „mało prawdopodobną” PE, testy o umiarkowanej czułości można bezpiecznie wykorzystywać do wykluczenia PE u chorych z mało prawdopodobną PE, tj. u tych, którzy uzyskali ≤4 punkty.

Przydatność diagnostyczna płynąca z zastosowania dimeru D zależy od jego swoistości, która zmienia się w zależności od charakterystyki chorych. Swoistość dimeru D w przypadku podejrzenia PE maleje wraz z wiekiem i może osiągnąć wartość ≤10% u chorych powyżej 80. roku życia [81]. Podwyższone stężenie dimeru D obserwuje się u chorych z nowotworem [82, 83], chorych hospitalizowanych [84] oraz w czasie ciąży [85, 86]. Dlatego też liczba chorych wymagających pomiaru stężenia dimeru D w celu wykluczenia PE (określana także jako liczba chorych, któ-

rych należy poddać badaniu, aby wykluczyć jeden przypadek choroby – ang. *number needed to test*) waha się od 3 w izbie przyjęć do 10 lub więcej w wyżej wymienionych sytuacjach klinicznych. Należy zawsze rozważyć, czy pomiar stężenia dimeru D jest optymalny w danej sytuacji.

**Podsumowując**, negatywny wynik oznaczenia dimeru D za pomocą wysoce czułego testu wyklucza w sposób bezpieczny PE u chorych z niskim lub pośrednim prawdopodobieństwem jej wystąpienia, natomiast pomiar w teście umiarkowanie czułym wyklucza PE jedynie w przypadku niskiego prawdopodobieństwa. Według ostatnio wprowadzonego dwupoziomowego schematu oceny prawdopodobieństwa klinicznego, ujemny wynik oznaczenia dimeru D wyklucza w sposób bezpieczny PE u chorych z małym prawdopodobieństwem PE zarówno w testach wysoce, jak i umiarkowanie czułych.

### Ultrasonografia kompresyjna i flebografia metodą tomografii komputerowej

U 90% chorych źródłem pochodzenia PE jest DVT kończyn dolnych [87]. W klasycznym badaniu wykorzystującym wenografię DVT wykazano u 70% chorych z udowodnioną PE [88]. Obecnie ultrasonografia kompresyjna (ang. *compression venous ultrasonography*, CUS) kończyn dolnych w szerokim zakresie zastąpiła wenografię w diagnostyce DVT. Czuość CUS wobec proksymalnej DVT wynosi ponad 90%, natomiast swoistość ok. 95% [89, 90]. Technika ta wykazuje DVT u 30–50% chorych z PE [89, 90], zaś uwidocznienie proksymalnej DVT wystarczająco uzasadnia rozpoczęcie leczenia antykoagulacyjnego bez konieczności przeprowadzenia dalszych testów [91]. W sytuacji podejrzenia PE, CUS może ograniczać się do prostej oceny czterech miejsc (pachwiny i doły podkolanowe). Jedyne uznane kryterium diagnostycznym DVT jest, wskazująca na obecność zakrzepu, niecałkowita kompresja żyły, natomiast kryteria oparte na przepływie krwi są niewiarygodne. Korzyści diagnostyczne wynikające z zastosowania CUS w podejrzeniu PE można zwiększyć, wykonując kompletne badanie ultrasonograficzne obejmujące dystalne naczynia żyłne. W przeprowadzonym ostatnio badaniu odsetek chorych z PE, u których można było stwierdzić



DVT, wzrósł od wartości 22% w przypadku wykonania jedynie proksymalnej CUS, do 43% przy zastosowaniu całościowego badania CUS, przy czym odpowiednio do tego zmniejszyła się swoistość – od 92% do 84% [92]. Wysoką swoistość pozytywnego wyniku proksymalnej CUS potwierdziły dane pochodzące z dużego prospektywnego badania wyników leczenia, w którym 524 chorych poddano zarówno wielorzędowej tomografii komputerowej (ang. *multidetector computer tomography*, MDCT), jak i CUS. Czułość CUS wobec obecności PE w MDCT wynosiła 39%, natomiast swoistość 99% [91]. Prawdopodobieństwo pozytywnego wyniku proksymalnej CUS jest wyższe u chorych z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi w obrębie kończyny w porównaniu z chorymi bez objawów [89, 90].

Ostatnio sugerowano flebografię tomografii komputerowej (ang. *computed tomography*, CT) jako prosty sposób rozpoznawania DVT u chorych z podejrzeniem PE, jako że może być przeprowadzona łącznie z angiografią CT klatki piersiowej w ramach jednej procedury, z jedną iniekcją dożylną środka kontrastowego. W niedawnym badaniu PIOPED II połączenie flebografii CT z angiografią CT zwiększyło czułość wobec PE z 83% do 90%, przy niezmięnionej swoistości (ok. 95%). Odpowiadający temu wzrost w zakresie NPV nie był jednak istotny klinicznie. Dlatego też u chorych z podejrzeniem PE flebografia CT w niewielkim stopniu zwiększa całkowity wskaźnik wykrywalności, a obciąża w sposób istotny chorego napromieniowaniem, co może budzić obawy szczególnie u młodszych kobiet [95].

**Podsumowując**, poszukiwanie wykładników proksymalnej DVT u chorych z PE za pomocą CUS ustala rozpoznanie u ok. 20% chorych. Ultrasonografia kompresyjna może być stosowana jako badanie dodatkowe w celu redukcji całkowitej liczby wyników fałszywie negatywnych podczas stosowania jednorzędowej CT (zobacz: *Strategie diagnostyczne*) lub w celu uniknięcia CT w razie wyniku pozytywnego u chorych z przeciwwskazaniem do stosowania środków kontrastowych i/lub napromieniowania. Połączenie wenografii CT z angiografią CT istotnie zwiększa dawkę napromieniowania i nie jest przydatne w przypadku użycia MDCT.

## Scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna

Scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna jest wiarygodnym, solidnym i uznanym badaniem diagnostycznym w PE. Dowiedziono bezpieczeństwa jej zastosowania, 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 umożliwiających scyntygraficzną ocenę perfuzji płuc na poziomie tkankowym. W razie niedrożności jednej z gałęzi tętnicy płucnej cząstki albumin nie docierają do obwodowego łożyska kapilarnego, co jest widoczne jako tzw. „zimne” obszary w kolejnych skanach. Skany perfuzyjne są łączone z badaniem wentylacji, do której oceny używa się różnych znaczników,

jak ksenon (Xe)-133, aerozole znakowane technetem (Tc)-99 m czy mikrocząsteczki węgla znakowane technetem (Tc)-99 m (Technegas). Wykonywanie dodatkowych skanów wentylacyjnych ma na celu zwiększenie swoistości badania poprzez wykazanie hipowentylacji jako niezatorowej przyczyny hipoperfuzji, która wynika wówczas z reaktywnej wazokonstrykcji (zgodność wentylacyjno-perfuzyjna). W PE w obszarze hipoperfuzji wentylacja jest prawidłowa (niezgodność wentylacyjno-perfuzyjna) [96, 97]. Zwykle uzyskuje się planarne skany wentylacyjne i perfuzyjne w co najmniej sześciu projekcjach. Dopuszczalne do użytku klinicznego w Europie (w przeciwieństwie do Stanów Zjednoczonych) znaczniki znakowane technetem (Tc)-99 m są przedkładane nad gazy radioaktywne. Do oceny wentylacji w praktyce klinicznej w Europie wykorzystuje się je ze względu na pozostawanie w układzie oskrzelowo-pęcherzykowym i nieznaczne wyplukiwanie, dzięki czemu umożliwiają uzyskanie wielu projekcji i bardziej dokładne oszacowanie dostosowania perfuzji i wentylacji [98, 99]. Zgodnie z danymi Międzynarodowej Komisji Ochrony Radiologicznej (*International Commission on Radiological Protection*, ICRP) narażenie na promieniowanie podczas scyntygrafii płuc z użyciem albumin znakowanych technetem (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 otrzymanymi podczas spiralnej CT (2–6 mSv) [100]. Dla porównania, standardowe badanie klatki piersiowej dostarcza dawki promieniowania rzędu 0,05 mSv.

Wyniki scyntygrafii płuc często klasyfikuje się wg kryteriów ustalonych w północnoamerykańskim badaniu PIOPED [60] na cztery kategorie: prawidłowe lub prawie prawidłowe, niskie, pośrednie (niedyagnostyczne) i wysokie prawdopodobieństwo PE. Kryteria klasyfikacji były przedmiotem dyskusji i modyfikacji [101, 102], jednak wiarygodność prawidłowego wyniku scyntygrafii płuc była potwierdzona w kilku prospektywnych badaniach wyników leczenia, w których stwierdzono niski odsetek zdarzeń [103, 104], co sugeruje możliwość bezpiecznego odstąpienia od leczenia antykoagulacyjnego u osób z prawidłowym wynikiem scyntygrafii płuc. Rezultat ten został potwierdzony niedawno w badaniu z randomizacją porównującym scyntyografię wentylacyjno-perfuzyjną z CT [105]. W tej dużej grupie 247 (35%) chorych miało prawidłowy wynik scyntygrafii. Spośród nich tylko 2 (0,8%) chorych miało proksymalną DVT stwierdzoną w badaniu ultrasonograficznym i otrzymało leczenie antykoagulacyjne. U żadnego z pozostałych 245 chorych nie odnotowano epizodu zakrzepowo-zatorowego podczas obserwacji. Niektórzy radiolodzy przyjmują obecność pojedynczego segmentalnego ubytku perfuzji za wykładnik wysokiego prawdopodobieństwa PE. W istocie, u 350 chorych z przynajmniej jednym segmentalnym ubytkiem perfuzji przy współistniejącej prawidłowej wentylacji ogniskowej PPV wynosiła 88% (95% CI 84–91%) [60, 106–112]. Uzyskana PPV stanowi wystarczający dowód potwierdzający PE

i jednocześnie uzasadnia wdrożenie długoterminowego leczenia przeciwkrzepliwego u większości chorych. Bardziej rygorystyczne kryteria w badaniu PIOPED dla modelu wysokiego prawdopodobieństwa (dwa lub więcej niezgodne segmentalne ubytki perfuzji) mają wyższą PPV w kierunku PE i uzyskanie takiego wyniku jest uznawane za potwierdzenie PE. Analiza wyników badania PIOPED II potwierdziła znaczenie stwierdzenia wysokiego prawdopodobieństwa w scyntygrafii wentylacyjno-perfuzyjnej dla rozpoznawania PE, a także jej wykluczenia przy uzyskaniu prawidłowych skanów [113]. W niektórych ośrodkach wykonuje się tylko scyntyografię perfuzyjną oraz zdjęcie RTG klatki piersiowej zamiast oceny wentylacji. Strategia ta nie jest preferowana w razie nieprawidłowego wyniku scyntygrafii perfuzyjnej, ale jest akceptowana u chorych z prawidłowym obrazem RTG klatki piersiowej. W tej sytuacji jakiegokolwiek ubytek perfuzji będzie traktowany jako niezgodność wentylacyjno-perfuzyjna [114].

Ograniczeniem metody jest częste uzyskiwanie niediagnostycznych skanów świadczących o pośrednim prawdopodobieństwie, ponieważ wskazują one na konieczność dalszej diagnostyki. W celu przynajmniej częściowego rozwiązania tego problemu zaproponowano złożone strategie, uwzględniające zwłaszcza ocenę prawdopodobieństwa klinicznego [115–117] oraz uzyskiwanie danych tomograficznych [118–120]. Ostatnie badania pokazują wzrost dokładności diagnostycznej i zmniejszenie liczby niediagnostycznych wyników przy pozyskiwaniu danych z zastosowaniem technik tomograficznych, takich jak tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (ang. *single photon emission computed tomography*, SPECT) [118–120]. Obrazowanie SPECT może nawet umożliwić wykorzystanie automatycznych algorytmów diagnostyki PE [121].

**Podsumowując**, prawidłowy wynik scyntygrafii perfuzyjnej w sposób bezpieczny wyklucza PE. Akceptowalnym kryterium wykluczenia PE jest także niediagnostyczny wynik scyntygrafii perfuzyjno-wentylacyjnej płuc u chorych z niskim klinicznym prawdopodobieństwem, aczkolwiek jest ono w mniejszym stopniu potwierdzone w badaniach klinicznych. Wynik wysokiego prawdopodobieństwa scyntygrafii perfuzyjno-wentylacyjnej ustala diagnozę PE z dużym prawdopodobieństwem, jednakże u wybranych chorych z niskim prawdopodobieństwem klinicznym należy rozważyć wykonanie dodatkowych badań z uwagi na niską PPV scyntygrafii perfuzyjno-wentylacyjnej wysokiego prawdopodobieństwa u tych chorych. We wszystkich innych kombinacjach wyników scyntygrafii wentylacyjno-perfuzyjnej i prawdopodobieństwa klinicznego należy wykonać dodatkowe badania diagnostyczne.

## Tomografia komputerowa

Wartość diagnostyczna angiografii CT w wypadku podejrzenia PE zmieniła się wraz z rozwojem dostępnej technologii. Dwie analizy dotyczące wyników jednorzędowej spiralnej CT w wypadku podejrzenia PE wykazały duże roz-

bieżności w odniesieniu do czułości (53–100%) jak i swoistości (73–100%) badania [122, 123]. Dwa duże, dobrze zaplanowane badania kliniczne wykazały czułość i swoistość wynoszące odpowiednio ok. 70% i 90% jednorzędowej CT (ang. *single detector computer tomography*) [124, 125]. Odsetek niediagnostycznych angiogramów CT w wyniku artefaktów spowodowanych ruchem lub z powodu niewystarczającego zaciemnienia naczyń płucnych wyniósł 5–8%. Z tego względu ujemny wynik jednorzędowej CT nie wyklucza w sposób pewny PE. Z kolei połączenie ujemnego wyniku jednorzędowej CT i brak objawów proksymalnej DVT kończyn dolnych w badaniu ultrasonograficznym u chorych z niewysokim klinicznym prawdopodobieństwem wiązało się z zaledwie 1-procentowym ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych podczas 3-miesięcznej obserwacji w wielkoskalowych badaniach wyników leczenia [61, 78].

Od czasu wprowadzenia wielorzędowej CT (ang. *multi-detector computer tomography*, 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 [126–128]. Choć wcześniejsze badania wykazywały czułość i swoistość dla PE wynoszące ponad 90% [129], to w badaniu PIOPED II parametry te określono odpowiednio na poziomie 83% i 96% w odniesieniu do MDCT (głównie czterorzędowej) [94]. Wprawdzie krytykowano wybór zastosowanych w PIOPED II referencyjnych kryteriów diagnostycznych dla PE, ale badanie to naświetliło wpływ prawdopodobieństwa klinicznego na wartość predykcyjną nawet w przypadku wielorzędowej CT. Dla chorych z niskim i pośrednim klinicznym prawdopodobieństwem PE w skali Wellsa ujemny wynik CT miał wysoką NPV (odpowiednio 96% i 89%), podczas gdy dla chorych z wysokim klinicznym prawdopodobieństwem wstępnym wynosiła ona tylko 60%. Odwrotnie, PPV dodatniego wyniku CT wynosiła 92–96% dla chorych z wysokim i pośrednim klinicznym prawdopodobieństwem, a znacznie mniej (58%) dla chorych z niskim wstępnym prawdopodobieństwem PE. Klinicyści powinni więc zachować ostrożność w sporadycznych sytuacjach istotnej rozbieżności pomiędzy oceną kliniczną a wynikiem MDCT. Cztery ostatnie badania dostarczyły dowodów na korzyść CT jako samodzielnego testu do wykluczenia PE. W prospektywnym badaniu obejmującym 756 osób z klinicznym podejrzeniem PE przyjętych na oddział ratunkowy, wszyscy chorzy z wysokim lub niewysokim prawdopodobieństwem PE oraz z dodatnim wynikiem badania dimeru D metodą ELISA zostali poddani zarówno ultrasonografii kończyn dolnych, jak i MDCT [77]. Udział chorych, u których stwierdzono proksymalną DVT w badaniu ultrasonograficznym pomimo ujemnego wyniku MDCT, wyniósł jedynie 3/324 (0,9%, 95% CI 0,3–2,7%) [67]. W badaniu *Christopher* u wszystkich cho-

rych z prawdopodobną PE wg dychotomicznej skali Wellsa i u osób z dodatnim wynikiem badania dimeru D wykonano MDCT. Ryzyko wystąpienia powikłania zakrzepowo-zatorowego w ciągu 3 miesięcy obserwacji u 1505 osób niepoddanych leczeniu na podstawie ujemnego wyniku tomografii było niskie (1,1%; 95% CI 0,6–1,9%) [67]. Podobne wyniki uzyskano w dwóch badaniach klinicznych z randomizacją. W badaniu kanadyjskim porównującym scyntyografię wentylacyjno-perfuzyjną z CT (głównie MDCT) jedynie u 7 spośród 531 chorych z ujemnym wynikiem CT stwierdzono DVT, a u jednej odnotowano zdarzenie zakrzepowo-zatorowe podczas 3-miesięcznej obserwacji. Zatem przy zastosowaniu jedynie CT 3-miesięczne ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych wynosiłoby 1,5% (95% CI 0,8–2,9%) [105]. W europejskim badaniu porównano dwie strategie diagnostyczne oparte na ocenie dimeru D i wielorządowej CT, jedną z ultrasonograficznym testem uciskowym (ang. *compression venous ultrasonography*, CUS), a drugą bez niego [130]. W ramieniu dimeru D i MDCT 3-miesięczne ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych u osób niepoddanych leczeniu (n=627) na podstawie ujemnego wyniku badania dimeru D lub MDCT wynosiło 0,3% (95% CI 0,1–1,2%).

Zebrane razem powyższe dane sugerują, że ujemny wynik wielorządowej CT jest wystarczającym kryterium dla wykluczenia PE u chorych z niewysokim prawdopodobieństwem klinicznym PE. Nadal natomiast pozostaje kontrowersyjne, czy chorzy z negatywnym wynikiem CT, ale z wysokim prawdopodobieństwem klinicznym powinni być dalej diagnozowani z użyciem CUS i/lub scyntyigrafii wentylacyjno-perfuzyjnej. Wielorządowa CT wykazująca PE na poziomie tętnic segmentalnych lub bardziej proksymalnie jest wystarczającym dowodem na obecność PE u osób z niewysokim prawdopodobieństwem klinicznym. Ponieważ PPV wielorządowej CT jest niższa u osób z niskim klinicznym prawdopodobieństwem PE (58% w PIOPED II) [94], przynajmniej niektórzy chorzy z tej grupy powinni zostać poddani dalszym badaniom. Jako że swoistość i PPV wielorządowej CT zależą od prawdopodobieństwa klinicznego oraz od najbardziej proksymalnej lokalizacji skrzepliny [94], należy rozważyć wykonanie dodatkowych testów u osób z niskim prawdopodobieństwem klinicznym i skrzeplinami na poziomie tętnic segmentalnych. Natomiast uwidocznienie skrzepliny na poziomie tętnic płatowych lub w głównej tętnicy płucnej w MDCT może uzasadniać wdrożenie leczenia.

Istnieją kontrowersje na temat roli flebografii CT wykonywanej dodatkowo obok angiografii CT klatki piersiowej w celu diagnostyki PE. W badaniu PIOPED II czułość angiografii klatki piersiowej w technice CT i flebografii CT wykonywanych jednocześnie wynosiła 90% w porównaniu z czułością równą 83% w wypadku samej angiografii CT [67]. Całkowita korzyść z wykonanej flebografii CT była jednak niewielka (wykrycie 14 dodatkowych chorych z PE wśród 824 chorych z ustalonym rozpoznaniem), co odzwierciedlazaledwie 2-procentowy wzrost NPV (z 95%

do 97%). Połączenie flebografii CT z oceną kliniczną nie przyniosło istotnej różnicy w zakresie wartości predykcyjnych w porównaniu z samodzielnym badaniem CT klatki piersiowej. Informacje o braku przydatności klinicznej wykonywanej dodatkowo flebografii CT uzupełniają rezultaty omawianych powyżej badań wyników leczenia [67, 77]. Ponadto flebografia CT istotnie zwiększa całkowitą ekspozycję na promieniowanie, zwłaszcza w obrębie miednicy. Oszacowana przyjęta dawka promieniowania na poziomie miednicy różni się znacznie w zależności od zastosowanego protokołu flebografii CT. W badaniu z wykorzystaniem SDCT oszacowana dawka napromieniania wynosiła w przybliżeniu 2,2 mSv dla klatki piersiowej i 2,5 mSv dla [131], tj. 2-krotnie więcej w porównaniu ze scyntyografią wentylacyjno-perfuzyjną. Dawka promieniowania przypadająca na narządy rozrodcze podczas wenografii CT jest o dwa rzędy wielkości większa niż podczas wykonywania samej angiografii CT. Co ciekawe, analiza podgrupy 711 chorych z badania PIOPED II, u których wykonano ocenę ultrasonograficzną żył i wenografię CT, wykazała zgodność wyników obu testów wynoszącą 95,5% [93]. Co więcej, chorzy z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi DVT mają 8-krotnie większe prawdopodobieństwo stwierdzenia DVT, a chorzy z przebytą DVT 2-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia objawów choroby. Dlatego jeśli są wskazania, zamiast flebografii CT należy wykonać badanie ultrasonograficzne żył (zobacz również: *Strategie diagnostyczne*).

Inną kontrowersyjną sprawą jest znaczenie kliniczne izolowanej subsegmentalnej PE, tj. obecności pojedynczej skrzepliny na poziomie subsegmentalnym, którą stwierdza się w MDCT u 1–5% chorych z podejrzeniem PE poddanych temu badaniu [71, 132, 133]. W istocie PPV takiego wyniku jest niska, a rezultaty badań nad wynikami leczenia sugerują, że niewdrożenie antykoagulacji u tych chorych może nie wiązać się z wystąpieniem powikłań. W takich przypadkach przydatne w procesie decyzyjnym może być wykonanie CUS w celu wykluczenia DVT wymagającej zastosowania leczenia. Z uwagi na brak dowodów naukowych nie ma jednoznacznych wytycznych postępowania u chorych z izolowaną zmianą na poziomie tętnic subsegmentalnych bez potwierdzonej DVT.

**Podsumowując**, stwierdzenie zakrzepu w tętnicach płucnych aż do poziomu tętnic segmentalnych w jedno- lub wielorządowej CT można uznać za wystarczające potwierdzenie PE u większości chorych. Niejasna jest natomiast konieczność wdrożenia leczenia u osób bez DVT z izolowaną zmianą na poziomie tętnic subsegmentalnych. U chorych z niewysokim klinicznym prawdopodobieństwem negatywny wynik jednorządowej CT powinien być skojarzony z negatywnym wynikiem CUS w celu bezpiecznego wykluczenia PE, natomiast MDCT może być użyta jako test samodzielny. Nie ustalono, czy wskazana jest dalsza diagnostyka w nielicznej grupie osób z negatywnym wynikiem MDCT mimo wysokiego prawdopodobieństwa klinicznego.

## Arteriografia płucna

Od lat 60. ubiegłego wieku arteriografia płucna została udoskonalona i uznana za standard w praktyce klinicznej [134]. Era cyfrowej angiografii subtrakcyjnej przyniosła poprawę jakości obrazu. Ustalone prawie 40 lat temu kryteria diagnostyczne dla ostrej PE w bezpośredniej angiografii obejmują bezpośrednie dowody na obecność skrzepliny: ubytki wypełnienia lub amputację gałęzi tętnicy płucnej. Bezpośrednia angiografia pozwala uwidocznic nawet 1- lub 2-milimetrowe skrzepliny w tętnicach subsegmentalnych [135]. W odniesieniu do oceny tętnic subsegmentalnych istnieje jednak istotna rozbieżność między wynikami uzyskanymi przez różnych badaczy [60]. Inne, pośrednie oznaki obecności zakrzepu to wolny przepływ kontrastu, odcinkowa hipoperfuzja, a także opóźniony lub osłabiony przepływ żylny, lecz nie zostały one klinicznie zweryfikowane, a przez to są niediagnostyczne.

Do oceny wielkości zamknięcia światła naczyń stosowano skalę Millera w Europie [134] oraz Walsha w Stanach Zjednoczonych [136]. Jednak od czasu rozwoju i udoskonalenia angiografii CT naczyń płucnych, arteriografia płucna z podaniem środka kontrastowego do tętnicy płucnej jest rzadko stosowana jako samodzielna procedura diagnostyczna.

Arteriografia płucna jest badaniem inwazyjnym, niepozbawionym ryzyka powikłań. W sumarycznej analizie pięciu badań, obejmujących razem 5696 osób, śmiertelność z powodu arteriografii płucnej wynosiła 0,2% (95% CI 0–0,3%) [137]. Rzadkie przypadki zgonu związane z arteriografią płucną wystąpiły u chorych w ciężkim stanie, z zaburzeniami hemodynamicznymi lub ostrą niewydolnością oddechową. Pomimo że arteriografia płucna została złotym standardem w rozpoznawaniu lub wykluczaniu PE, obecnie jest stosowana rzadko, ponieważ podobne lub lepsze informacje można uzyskać, stosując nieinwazyjną angiografię CT. Wentrykulografia RV jest badaniem trudnym do oceny i obecnie ta przestarzała technika, służąca w praktyce do diagnostyki RVD w przebiegu ostrej PE, została zastąpiona przez badanie echokardiograficzne oraz oznaczanie biomarkerów. Co więcej, ryzyko miejscowego krwawienia zwiększa się istotnie w wypadku zastosowania leczenia trombolitycznego u chorych z PE zdiagnozowanych na podstawie standardowej arteriografii płucnej [138, 139]. W wypadku wykonania arteriografii płucnej należy wykorzystać ją do pełnej oceny hemodynamicznej i dokonać pomiarów ciśnień w tętnicy płucnej.

**Podsumowując**, arteriografia płucna jest pewnym, ale inwazyjnym badaniem, obecnie przydatnym w razie niejednoznacznych wyników badań nieinwazyjnych. W wypadku wykonania arteriografii płucnej należy dokonać bezpośrednich pomiarów hemodynamicznych.

## Echokardiografia

Powiększenie RV występuje u co najmniej 25% chorych z PE, a stwierdzenie tego objawu w badaniu echokardiogra-

ficznym lub CT jest przydatne w ocenie ryzyka. Kryteria echokardiograficzne stosowane w rozpoznawaniu PE były różne w różnych badaniach klinicznych, chociaż zwykle opierały się na ocenie maksymalnej prędkości fali niedomykalności zastawki trójdzielnej oraz wielkości RV. Ze względu na czułość badania oszacowaną na ok. 60–70%, uzyskanie wyniku negatywnego nie pozwala na wykluczenie PE [116, 140–145]. Z drugiej strony, cechy przeciążenia lub dysfunkcji RV mogą występować w przebiegu współistniejących chorób serca lub płuc, niezależnie od nieobecności ostrej PE [146]. Dane sugerujące większą swoistość niektórych objawów echokardiograficznych są ograniczone [147, 148]. Trzy różne zestawy kryteriów echokardiograficznych potencjalnie przydatnych do diagnozy ostrej PE porównywano w badaniach obejmujących 100 objawowych chorych, spośród których 62% było skierowanych z oddziałów intensywnej opieki medycznej. Wydaje się, że wyższą PPV, niezależnie od wcześniej występujących chorób układu oddechowego i serca, miały te kryteria, które opierały się albo na ocenie zaburzonego wyrzutu krwi z RV (objaw 60/60), albo na zaburzeniach kurczliwości wolnej ściany RV w porównaniu z zachowaną kurczliwością jej koniuszka – objaw McConnella (Tabela 9.) [148]. Aby uniknąć fałszywego rozpoznania ostrej PE u chorych z hipo- lub akinezą wolnej ściany RV w przebiegu jej zawału, co może naśladować objaw McConnella, wymagana jest obecność dodatkowych echokardiograficznych cech przeciążenia ciśnieniowego [149]. Doppler tkankowy był używany do oceny wskaźników globalnej funkcji skurczowej i rozkurczowej, dla których odnotowano czułość rzędu 85–92% oraz swoistość 78–92% dla PE, ale dane na ten temat są nadal ograniczone [150].

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 [116].

U chorych z podejrzeniem PE wysokiego ryzyka, z objawami wstrząsu lub hipotonią, brak echokardiograficznych cech przeciążenia lub dysfunkcji prawej komory praktycznie wyklucza PE jako przyczynę niestabilności hemodynamicznej. Co więcej, badanie echokardiograficzne może pomóc w ustaleniu innej przyczyny wstrząsu, wykazując obecność tamponady serca, ostrej niewydolności zastawkowej, ostrego zawału serca lub hipowolemii. Odwrotnie, wyraźne cechy przeciążenia i dysfunkcji RV u niewydolnego hemodynamicznie chorego z podejrzeniem PE są wysoce sugestywne i mogą usprawiedliwić wdrożenie agresywnego leczenia PE, zwłaszcza gdy ze względu na krytyczny stan chorego muszą wystarczyć przyłóżkowe badania diagnostyczne. Postępowanie takie przeprowadzono w jednej serii przypadków, w sytuacji współistnienia wysokiego klinicznego prawdopodobieństwa, wskaźnika wstrząsowego  $\geq 1$  (zdefiniowany jako stosunek częstotliwości pracy serca do skurczowego ciśnienia tętniczego) oraz cech RVD w badaniu echokardiograficznym i uzyskano akceptowalne wyniki w 30-dniowym okresie obserwacji. W określonych sytuacjach klinicznych

**Tabela 9.** Wartość diagnostyczna trzech zestawów objawów echokardiograficznych sugerujących obecność ostrej PE w podgrupach z i bez wcześniej rozpoznawanej choroby płucno-sercowej

	Chorzy bez wcześniej występującej choroby płucno-sercowej (n=46)			Chorzy z wcześniejszą chorobą płucno-sercową (n=54)		
	Cechy przeciążenia RV	Objaw 60/60	Objaw McConnella	Cechy przeciążenia RV	Objaw 60/60	Objaw McConnella
Swoistość (%)	78	100	100	21	89	100
Czułość (%)	81	25	19	80	26	20
PPV (%)	90	100	100	65	82	100
NPV (%)	64	37	35	36	40	40

Dane pochodzą ze 148. pozycji piśmiennictwa. Artykuł był opublikowany w *American Journal of Cardiology*, Vol. 90, Kurzyńska M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijałkowska A, Kober J, et al. Zaburzony kształt krzywej wyrzutu krwi z prawej komory jako nowy wskaźnik dopplerowski ostrej zatorowości płucnej. 507–511 © Elsevier 2002.

Cechy przeciążenia RV (140): obecność  $\geq 1$  z 4 objawów: (i) skrzeplina w prawym sercu; (ii) wymiar RV (w projekcji przymostkowej)  $>30$  mmHg lub stosunek RV/LV  $>1$ ; (iii) paradoksalny ruch przegrody międzykomorowej; oraz (iv) czas akceleracji  $<90$  ms lub gradient przez zastawkę trójdzielną  $>30$  mmHg bez współistniejącego przerostu RV.

Objaw 60/60 [148] stwierdza się, jeśli czas akceleracji wyrzutu z RV wynosi  $<60$  ms oraz gradient przez zastawkę trójdzielną  $\leq 60$  mmHg.

Objaw McConnella [147] charakteryzuje się normokinezą lub/i hiperkinezą koniuszkowego segmentu RV pomimo hipokinezy i/lub akinezy pozostałych części wolnej ściany RV. Aby zapobiec fałszywemu rozpoznaniu PE u chorych z zawałem RV, u których stwierdza się hipokinezę wolnych ścian RV, wymaga się stwierdzenia obecności innych echokardiograficznych cech przeciążenia ciśnieniowego [149].

PPV – pozytywna wartość predykcyjna, NPV – negatywna wartość predykcyjna

można rozważyć jednoczesne poszukiwanie zakrzepicy w proksymalnych odcinkach żył przy użyciu CUS [152] oraz poszukiwanie skrzepliny w głównych naczyniach płucnych przy użyciu echokardiografii przezprzełykowej [153, 154]. W istocie, ze względu na częste występowanie skrzeplin w głównych tętnicach płucnych u osób z hemodynamicznie istotną PE, w większości przypadków echokardiografia przezprzełykowa może potwierdzić rozpoznanie [155]. Rozpoczęcie leczenia może również uzasadnić stwierdzenie w badaniu przezklatkowym skrzepliny w prawym sercu, co obserwuje się u 4–18% chorych z ostrą PE [156–159].

**Podsumowując**, przyłóżkowe badanie echokardiograficzne jest szczególnie przydatne w podejmowaniu decyzji w sytuacjach nagłych u chorych w stanie krytycznym. Brak cech przeciążenia lub dysfunkcji RV w badaniu echokardiograficznym praktycznie wyklucza PE jako przyczynę niestabilności hemodynamicznej u chorych we wstrząsie lub z hipotonią. Główną rolą echokardiografii u chorych z PE niewysokiego ryzyka jest dalsza prognostyczna stratyfikacja do kategorii umiarkowanego lub niskiego ryzyka.

## Strategie diagnostyczne

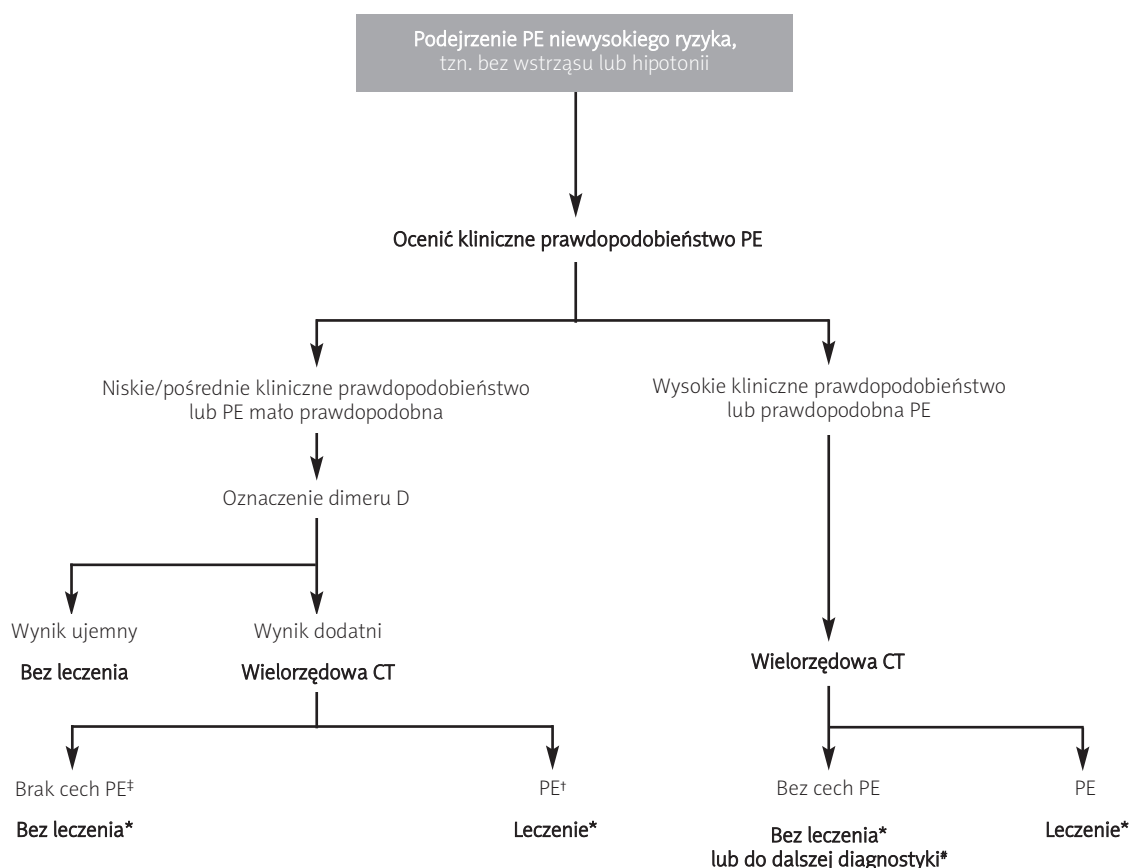
Podejrzenie PE wysokiego i niewysokiego ryzyka wczesnego zgonu to dwie odmienne sytuacje, które należy rozróżnić, ponieważ wymagają różnych strategii diagnostycznych. Ogólnie, przy zachowaniu odpowiedniej czujności diagnostycznej występowanie PE u chorych z jej podejrzeniem jest niskie (10–35% w ostatnich dużych seriach przypadków) [67, 68, 71, 77, 160]. Angiografia płucna, która mogłaby być rozstrzygającym kryterium diagnostycznym, ma charakter inwazyjny, jest kosztowna i czasami trudna do interpretacji [6, 161], co uzasadnia zastosowanie metod nieinwazyjnych. W celu uniknięcia konieczności wykonania

angiografii płucnej analizowano różne zestawienia oceny klinicznej, oznaczeń osoczowego poziomu dimeru D, CUS kończyn dolnych, scyntygrafii wentylacyjno-perfuzyjnej płuc, a także – ostatnio – tomografii komputerowej. Wymienione strategie stosowano u chorych z podejrzeniem PE zgłaszających się na izbę przyjęć [63, 68, 77, 160], w trakcie hospitalizacji [162], a także w obu wymienionych przypadkach [61, 67, 71]. Według niedawno przeprowadzonego rejestru, niestosowanie się do opartych na dowodach naukowych strategii diagnostycznych, skutkujące wstrzymaniem leczenia antykoagulacyjnego pomimo klinicznego podejrzenia PE, wiązało się z istotnym wzrostem liczby epizodów VTE oraz nagłych zgonów w 3-miesięcznym okresie obserwacji [1]. Należy uznać różnice w podejściu do podejrzonej PE w zależności od lokalnej dostępności testów diagnostycznych w określonych warunkach klinicznych. Najbardziej dostępne algorytmy diagnostyczne w przypadku podejrzenia PE przedstawiają Ryciny 1 i 2. W Tabeli 10. zawarto informacje niezbędne w konstruowaniu w razie konieczności alternatywnych algorytmów opartych na dowodach naukowych.

## Podejrzenie zatorowości płucnej wysokiego ryzyka

Pomimo że największa liczba danych naukowych dotyczy podejrzonej na podstawie kryteriów hemodynamicznych stabilnej PE niewysokiego ryzyka, zdecydowano najpierw zająć się zagadnieniem podejrzenia PE wysokiego ryzyka. Jest to bowiem sytuacja nagła, zagrażająca życiu, a chorzy z objawami wstrząsu i hipotonii stanowią osobne zagadnienie kliniczne. Prawdopodobieństwo kliniczne jest zazwyczaj wysokie, rozpoznanie różnicowe obejmuje zaś wstrząs kardiogeny, ostrą niewydolność zastawkową, tamponadę serca oraz rozwarstwienie aorty.





**Rycina 2.** Algorytm diagnostyczny u chorych z podejrzeniem PE niewysokiego ryzyka, np. bez wstrząsu lub hipotonii. Dwa alternatywne schematy klasyfikacji mogą być użyte do oceny klinicznego prawdopodobieństwa PE: trzypoziomowy schemat (niskie, pośrednie i wysokie prawdopodobieństwo) lub dwupoziomowy (mało prawdopodobna i prawdopodobna PE). Użycie testów do oznaczenia poziomu dimeru D o pośredniej czułości powinno być zarezerwowane dla chorych z niskim prawdopodobieństwem lub zaklasyfikowanych do grupy z mało prawdopodobną PE. Natomiast testy oznaczania dimeru D wysokiej czułości powinny być stosowane u chorych z niskim lub pośrednim prawdopodobieństwem PE. Ocena poziomu osoczowego dimeru D ma ograniczoną przydatność u chorych hospitalizowanych

\* Leczenie antykoagulacyjne wg wytycznych dla PE

† Za CT diagnostyczne dla PE uważa się takie, w którym najbardziej proksymalne zmiany obejmują przynajmniej tętnice segmentowe

‡ W celu bezpiecznego wykluczenia PE w wypadku ujemnego wyniku jednorzędowej CT wymagany jest ujemny wynik ultrasonografii proksymalnych żył kończyn dolnych

# W wypadku ujemnego wyniku wielorzędowej CT u chorego z wysokim prawdopodobieństwem PE, można rozważyć wykonanie dalszych badań przed powstrzymaniem się od leczenia PE  
PE – zatorowość płucna

NPV w tej populacji [166]. Oznaczenie to jest mniej użyteczne u chorych hospitalizowanych, albowiem liczba chorych, których należy poddać ocenie stężenia dimeru D, aby uzyskać klinicznie istotny wynik negatywny, jest wysoka. W większości ośrodków jako drugie badanie u chorych ze zwiększonym stężeniem dimeru D, a jako pierwsze u chorych z wysokim klinicznym prawdopodobieństwem wykonuje się MDCT (Rycina 2.). Wyniki SDCT lub MDCT uważa się za diagnostyczne dla PE, kiedy wykazują obecność skrzeplin w obrębie co najmniej segmentalnej części tętniczego drzewa płucnego. Jak wykazało kilka dużych badań, negatywny wy-

nik MDCT w bezpieczny sposób pozwala wykluczyć PE [67, 77, 167, 168].

Z uwagi na niższą NPV, aby bezpiecznie wykluczyć PE, SDCT należy skojarzyć z ultrasonografią naczyń żylnych [61, 78]. U chorych z wysokim klinicznym prawdopodobieństwem PE obserwowano wyniki fałszywie negatywne SDCT [61, 78] oraz MDCT [94]. Taka sytuacja nie zdarza się jednak często, a 3-miesięczne ryzyko zatorowo-zakrzepowe jest niskie w tej grupie chorych [67]. Dlatego też kontrowersyjna jest zarówno konieczność wykonywania u tych chorych dalszych testów, jak i ich charakter.

**Tabela 10.** Zweryfikowane kryteria diagnostyczne w wykluczeniu i potwierdzeniu PE u chorych bez wstrząsu kardiogenego i hipotonii (PE niewysokiego ryzyka) w zależności od prawdopodobieństwa klinicznego

Kryterium diagnostyczne	Prawdopodobieństwo kliniczne PE		
	Niskie	Pośrednie	Wysokie
<b>Wykluczenie zatorowości płucnej</b>			
Prawidłowy obraz angiograficzny naczyń płucnych	+	+	+
Dimer D			
Ujemny wynik, test wysokiej czułości	+	+	-
Ujemny wynik, test pośredniej czułości	+	-	-
Scyntygrafia V/Q			
Prawidłowy wynik scyntygrafii	+	+	+
Niediagnostyczny wynik scyntygrafii <sup>a</sup>	+	-	-
Niediagnostyczny wynik scyntygrafii <sup>a</sup> i ujemny wynik ultrasonografii kompresyjnej żył proksymalnych (CUS)	+	+	±
Angio-CT klatki piersiowej			
Prawidłowy wynik jednorzędowej CT i ujemny wynik ultrasonografii kompresyjnej żył proksymalnych	+	+	±
Prawidłowy wynik wielorzędowej CT	+	+	±
<b>Potwierdzenie zatorowości płucnej</b>			
Stwierdzenie PE w angiografii naczyń płucnych	+	+	+
Wysokie prawdopodobieństwo scyntygrafii V/Q	±	+	+
DVT stwierdzona w CUS	+	+	+
Angio-CT klatki piersiowej			
Stwierdzenie PE (przynajmniej na poziomie tętnic segmentalnych) w jedno- lub wielorzędowej spiralnej CT	±	+	+
Stwierdzenie PE tętnic subsegmentalnych w jedno- lub wielorzędowej CT	±	±	±

Kryterium wiarygodne (niewymagające dalszego potwierdzenia), +, zielony; kryterium niewiarygodne (konieczne dalsze testy), -, czerwony; kryterium dyskusyjne (należy rozważyć dalsze testy), ±, żółty  
<sup>a</sup> Niediagnostyczny wynik scyntygrafii: niskie lub pośrednie prawdopodobieństwo scyntygrafii płuc zgodnie z klasyfikacją PIOPED  
 CUS – ultrasonografia kompresyjna żył, DVT – zakrzepica żył głębokich, PE – zatorowość płucna, scyntygrafia V/Q – scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna

### Zastosowanie kompresyjnej ultrasonografii kończyn dolnych

Rola CUS kończyn dolnych nadal jest dyskutowana. Badanie to jest obowiązkowe w wypadku wykonania SDCT, z uwagi na jej niską czułość [124, 125]. Istotnie, CUS wykazuje wyraźnie DVT u wielu chorych z ujemnym wynikiem SDCT [61, 78]. Obecnie wiele ośrodków jest jednak wyposażonych w MDCT, a w kilku dużych badaniach wykazano, że negatywny wynik MDCT bezpiecznie wyklucza PE, przynajmniej u chorych z niewysokim prawdopodobieństwem

klinicznym [67, 77]. Pomimo to CUS nadal może być przydatna, nawet przy zastosowaniu MDCT. Ultrasonografia kompresyjna obrazuje DVT u 30–50% chorych z PE [89, 90], a uwidocznienie proksymalnej DVT u chorych z podejrzeniem PE wystarcza do wdrożenia leczenia antykoagulacyjnego bez dalszych badań [91]. Wykonanie CUS przed CT może być zasadne u chorych z względnymi przeciwwskazaniami do CT (niewydolność nerek, alergia na środki kontrastowe), bowiem pozwala na uniknięcie CT u chorych z proksymalną DVT (swoistość uwidocznienia dystalnej



DVT dla PE jest istotnie niższa) [92]. Ultrasonografia kompresyjna może być wykorzystana w stratyfikacji ryzyka, wykazano bowiem, że obecność proksymalnej DVT zwiększa ryzyko nawrotu VTE u chorych z PE [169].

### Rola scyntygrafii wentylacyjno-perfuzyjnej

W ośrodkach, gdzie scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna jest łatwo dostępna, technika ta stanowi uznaną opcję dla chorych z podwyższonym poziomem dimeru D oraz przeciwwskazaniami do wykonania CT, takimi jak uczulenie na jodowe środki kontrastowe lub niewydolność nerek. Scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna płuc jest diagnostyczna (zarówno norma, jak i wysokie prawdopodobieństwo) u prawie 30–50% pacjentów oddziałów ratunkowych z podejrzeniem PE [52, 60, 62, 107]. Uwzględnienie danych klinicznego prawdopodobieństwa może zredukować liczbę chorych z wynikami nierozstrzygającymi [60]. Istotnie, wśród chorych z scyntygramem płucnym świadczącym o niskim prawdopodobieństwie PE oraz z niskim prawdopodobieństwem PE wynikającym z danych klinicznych rozpowszechnienie PE jest bardzo małe [60, 62, 116]. W razie niewidocznienia DVT w CUS kończyn dolnych następuje dalsza redukcja niskiej NPV połączenia wyżej wymienionych metod. Według jednego z badań, łączne zastosowanie omawianych metod pozwoliło wykluczyć PE u dodatkowych 24% chorych, a 3-miesięczne ryzyko zatorowo-zakrzepowe u chorych niepoddanych leczeniu wynosiło zaledwie 1,7% [62]. W badaniu wyników leczenia zestawienie oznaczenia poziomu dimeru D, CUS, scyntygrafii płuc oraz oceny klinicznej pozwalało definitywnie potwierdzić lub wykluczyć PE u 89% badanych chorych [63]. Według ostatniego badania klinicznego z randomizacją porównującego dwie strategie diagnostyczne, 99% chorych było bezpiecznie diagnozowanych, bez konieczności angiografii płuc lub CT, przy wykorzystaniu kombinacji scyntygrafii wentylacyjno-perfuzyjnej, prawdopodobieństwa klinicznego oraz CUS (wstępna CUS u wszystkich chorych oraz ponowne badanie po tygodniu u wybranych chorych) [105]. Jedynie 6 z 611 chorych (1,0%, 95% CI 0,5–2,1%), u których wykluczono PE, rozwinęło DVT w okresie obserwacji. Wydajność powtórnej CUS była bardzo mała (jeden przypadek DVT na 78 badań) [105].

### Rola echokardiografii

Echokardiografia nie odgrywa głównej roli w potwierdzeniu podejrzonej PE niskiego ryzyka. Istotnie, cechuje ją ograniczona czułość (ok. 60–70%) [116, 143–145], a ujemny wynik badania nie pozwala wykluczyć PE. Swistość badania wynosi 90%, a echokardiogram wykazujący cechy dysfunkcji prawej komory u chorych z pośrednim lub wysokim prawdopodobieństwem PE teoretycznie stanowiłby wystarczające potwierdzenie PE, aby uważać leczenie za uzasadnione [116, 143–145]. Większość klinicystów prawdopodobnie wymagałoby jednak bardziej bezpośrednich dowodów obecności skrzepliny albo w kończynach dolnych, albo w tętnicach płucnych, aby potwierdzić rozpoznanie

przed podjęciem decyzji o wielomiesięcznym leczeniu przeciwkrzepliwym. Z tego też względu główne zadanie echokardiografii w PE niskiego ryzyka polega na stratyfikacji do kategorii niskiego lub umiarkowanego ryzyka.

### Obszary niepewności

Mimo znacznego postępu w diagnostyce PE, jest kilka zagadnień nierozstrzygniętych. Nadal dyskusyjna jest wartość diagnostyczna i znaczenie kliniczne pojedynczego subsegmentalnego defektu w MDCT [170]. Z tego względu wybór pomiędzy kontynuacją diagnostyki, rozpoczęciem leczenia lub wstrzymaniem się od działania musi być dokonany indywidualnie. Podobnie, pomimo że donosi się o fałszywie ujemnych wynikach MDCT u chorych z wysokim prawdopodobieństwem klinicznym [94], nie jest jasne, czy chorzy ci powinni być poddani dalszej diagnostyce. W szczególności angiografia płucna nie jest już jednogłośnie uznawana za złoty standard diagnostyki PE. Dalszych wyjaśnień wymaga rola i optycalność CUS.

## Ocena rokowania

### Ocena kliniczna zaburzeń hemodynamicznych

#### Hipotonia i wstrząs

W ostatnim czasie dokonano przeglądu dowodów dotyczących znaczenia prognostycznego wstrząsu i hipotonii w ostrej PE [33]. Pochodzą one w większości z badań obserwacyjnych, takich jak ICOPER, oraz z rejestru MAPPET (*Management and Prognosis in Pulmonary Embolism Trial*) [17, 51]. Jak wykazała analiza *post hoc* danych badania ICOPER, 90-dniowa śmiertelność z wszystkich przyczyn u chorych ze skurczowym ciśnieniem tętniczym (SBP) <90 mmHg wynosiła 52,4% (95% CI 43,3–62,1%), w porównaniu z 14,7% (95% CI 13,3–16,2%) u chorych normotensyjnych [171]. Zgodnie z danymi pochodzącymi z MAPPET, systemowa hipotensja, definiowana jako SBP <90 mmHg lub jego redukcja o co najmniej 40 mmHg trwająca co najmniej 15 min, może nieść nieznacznie niższe ryzyko w porównaniu ze wstrząsem (śmiertelność wewnątrzszpitalna odpowiednio 15,2 vs 24,5%) [51]. Spodziewana śmiertelność jest jednak nadal wysoka, co usprawiedliwia zaklasyfikowanie chorego do kategorii PE wysokiego ryzyka, wymagającej natychmiastowego agresywnego leczenia [172].

U chorych z PE może wystąpić utrata przytomności i zatrzymanie krążenia. W większości przypadków epizod taki jest związany z utrzymującą się hipotonią i/lub wstrząsem, będącymi wykładnikami wysokiego ryzyka. U mniej licznych chorych, którzy natychmiast odzyskują przytomność i stabilne ciśnienie krwi, oceny ryzyka należy dokonać indywidualnie. Trzeba wziąć pod uwagę nasilenie dysfunkcji prawej komory oraz zagrażającą zatorowość spowodowaną obecnością ruchomych skrzeplin w prawym sercu lub proksymalną zakrzepicą żylną.

Rekomendacje: rozpoznanie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>Podejrzanie PE wysokiego ryzyka</b>		
• W PE wysokiego ryzyka, ze wstrząsem lub hipotonią, zaleca się pilną CT lub echokardiografię przyłóżkową (zależnie od dostępności i sytuacji klinicznej) dla celów diagnostycznych	I	C
<b>Podejrzanie PE niewysokiego ryzyka</b>		
• W PE niewysokiego ryzyka zaleca się przeprowadzenie diagnostyki na podstawie prawdopodobieństwa klinicznego oszacowanego w sposób subiektywny albo na podstawie zweryfikowanej skali predykcji	I	A
• Ocena dimeru D jest zalecana w izbach przyjęć w celu zredukowania liczby niepotrzebnych badań obrazowych i napromieniowania; preferowane są testy wysokiej czułości	I	A
• U niektórych chorych z podejrzeniem PE należy rozważyć wykonanie CUS kończyn dolnych w celu wyeliminowania konieczności przeprowadzenia dalszych badań obrazowych w wypadku uzyskania wyniku pozytywnego	IIb	B
• Nie zaleca się stosowania echokardiografii w celach diagnostyki PE u stabilnych hemodynamicznie chorych z prawidłowym ciśnieniem krwi	III	C
• W razie rozbieżności pomiędzy oceną kliniczną a wynikami nieinwazyjnych badań obrazowych należy rozważyć wykonanie angiografii tętnic płucnych	IIa	C
• Zaleca się stosowanie zweryfikowanych kryteriów w diagnostyce PE. Poniżej zestawiono zweryfikowane kryteria w zależności od prawdopodobieństwa klinicznego (niskie, pośrednie, wysokie) (zobacz również: Tabela 10.)	I	B
<b>Podejrzanie PE niewysokiego ryzyka</b>		
<i>Niskie prawdopodobieństwo kliniczne</i>		
• Prawidłowy poziom dimeru D oznaczony w teście o wysokiej lub umiarkowanej czułości wyklucza PE	I	A
• Prawidłowy wynik scyntygrafii perfuzyjnej wyklucza PE	I	A
• Niediagnostyczna (prawdopodobieństwo niskie lub pośrednie) scyntygrafia V/Q może wykluczyć PE, zwłaszcza w zestawieniu z negatywnym wynikiem CUS	IIa	B
• Negatywny wynik MDCT w sposób bezpieczny wyklucza PE	I	A
• Negatywny wynik SDCT wyklucza PE tylko w zestawieniu z negatywnym CUS żył proksymalnych	I	A
• Wynik scyntygrafii V/Q wskazujący na wysokie prawdopodobieństwo może potwierdzić PE ale... u niektórych chorych mogą być konieczne dalsze badania	IIa	B
• Stwierdzenie proksymalnej DVT w CUS potwierdza PE	IIb	B
• W razie stwierdzenia dystalnej DVT w CUS należy rozważyć dalsze badania, aby potwierdzić PE	I	B
• SDCT lub MDCT wykazująca zator segmentalny lub położony bardziej proksymalnie potwierdza PE	IIa	B
• W razie stwierdzenia skrzepin na poziomie subsegmentalnym w SDCT lub MDCT należy rozważyć wykonanie kolejnych badań diagnostycznych w celu potwierdzenia PE	I	A
• W razie stwierdzenia skrzepin na poziomie subsegmentalnym należy rozważyć wykonanie kolejnych badań diagnostycznych w celu potwierdzenia PE	IIa	B
<b>Podejrzanie PE niewysokiego ryzyka</b>		
<i>Pośrednie prawdopodobieństwo kliniczne</i>		
• Prawidłowe stężenie dimeru D oznaczone w teście o wysokiej czułości wyklucza PE	I	A
• W razie stwierdzenia prawidłowego stężenia dimeru D oznaczonego testami o mniejszej czułości należy rozważyć wykonanie dodatkowych badań	IIa	B
• Prawidłowy wynik scyntygrafii perfuzyjnej wyklucza PE	I	A
• W wypadku niediagnostycznej scyntygrafii V/Q należy wykonać dalsze badania w celu potwierdzenia lub wykluczenia PE	I	B
• Negatywny wynik MDCT wyklucza PE	I	A
• Negatywny wynik SDCT wyklucza PE tylko w zestawieniu z negatywnym wynikiem CUS żył proksymalnych	I	A
• Wynik scyntygrafii wentylacyjno-perfuzyjnej wskazujący na wysokie prawdopodobieństwo potwierdza PE	I	A
• Stwierdzenie proksymalnej DVT w CUS potwierdza PE	I	B
• W razie stwierdzenia dystalnej DVT w CUS należy rozważyć dalsze badania, aby potwierdzić PE	IIa	B
• SDCT lub MDCT wykazująca zator segmentalny lub położony bardziej proksymalnie potwierdza PE	I	A
• W razie stwierdzenia zakrzepów na poziomie subsegmentalnym należy rozważyć wykonanie kolejnych badań diagnostycznych w celu potwierdzenia PE	IIb	B
<b>Podejrzanie PE niewysokiego ryzyka</b>		
<i>Wysokie prawdopodobieństwo kliniczne</i>		
• Pomiar stężenia dimeru D w PE wysokiego ryzyka wczesnej śmiertelności nie jest zalecany, ponieważ prawidłowy wynik nie wyklucza bezpiecznie PE nawet w przypadku testu o wysokiej czułości	III	C
• U części chorych z ujemnym wynikiem CT należy rozważyć wykonanie dalszych testów w celu wykluczenia PE	IIa	B
• Wynik scyntygrafii wentylacyjno-perfuzyjnej wskazujący na wysokie prawdopodobieństwo potwierdza PE	I	A
• Stwierdzenie proksymalnej DVT w CUS potwierdza PE	I	B
• W razie stwierdzenia dystalnej DVT w CUS należy rozważyć dalsze badania, aby potwierdzić PE	IIb	B
• SDCT lub MDCT wykazująca zator segmentalny lub położony bardziej proksymalnie potwierdza PE	I	A
• W razie stwierdzenia zakrzepów na poziomie subsegmentalnym należy rozważyć wykonanie kolejnych badań diagnostycznych	IIb	B

<sup>a</sup> klasa rekomendacji

<sup>b</sup> poziom wiarygodności dowodów

CUS – ultrasonografia kompresyjna żył

**Podsumowując**, wstrząs i hipotonia są głównymi wykładnikami wysokiego ryzyka wczesnego zgonu w ostrej PE.

## Markery dysfunkcji prawej komory

### Echokardiografia

Według doniesień obecność cech RVD obserwuje się u co najmniej 25% chorych z PE [173]. Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy stwierdzono, że u chorych z wykładnikami echokardiograficznymi dysfunkcji prawej komory śmiertelność związana z PE jest ponad dwa razy wyższa [174]. Spośród siedmiu badań, dwa uwzględniły ocenę ryzyka u normotensyjnych chorych z PE [140, 175]. U chorych tych RVD cechowała się czułością wynoszącą 56–61% i wiązała się z bezwzględny wzrostem wczesnej śmiertelności z powodu PE o 4–5% [174]. Co istotne, chorzy z prawidłowym wynikiem echokardiografii mieli bardzo dobre rokowanie, a w większości publikowanych serii przypadków śmiertelność wewnątrzszpitalna z powodu PE wynosiła <1% [140–142] (Tabela 11).

Niestety, kryteria RVD stosowane w opublikowanych badaniach są niejednakowe i obejmują poszerzenie RV, hipokinezę, zwiększony stosunek wymiarów RV/LV oraz wysoką prędkość fali zwrotnej przez zastawkę trójdzielną [173, 176] (Tabela 11.). Z tego względu, wobec braku uniwersalnej echokardiograficznej definicji RVD, jedynie całkowicie prawidłowy wynik powinien być brany pod uwagę jako wykładnik PE niskiego ryzyka. Jest to bardzo ważne, ponieważ w niektórych badaniach wyłącznie echokardiograficzne wykładniki przeciążenia ciśnieniowego RV (takie jak zwiększony szczytowy gradient niedomykalności trójdzielnej oraz zmniejszony czas akceleracji wyrzutu z prawej komory) były rozpatrywane jako wystarczające, aby zakwalifikować chorego do grupy z RVD [140]. Oprócz RVD, echokardiografia pozwala również na wykrycie obecności dwóch swoistych wykładników wskazujących na po-

dwojone ryzyko zgonu w przebiegu PE: prawo-lewego przecieku przez przetrwały otwór owalny oraz skrzepliny w jamach prawego serca [159, 177].

### Tomografia komputerowa

Wzmocniona kontrastem spiralna CT bez bramkowania sygnałem EKG zastosowana do angiografii płucnej pozwala na ocenę wskaźnika wielkości prawej do lewej komory, lecz nie daje bezpośrednich informacji dotyczących funkcji RV. Przy zastosowaniu SDCT identyfikacja największego wymiaru krótkiej osi RV i LV wymaga oceny określonych płaszczyzn poprzecznych klatki piersiowej. Wskaźnik RV/LV >1,0 obserwowano u 58% spośród 120 początkowo stabilnych chorych z potwierdzoną PE, PPV wynosiła 10% w odniesieniu do 30-dniowej śmiertelności z powodu PE (95% CI 2,9–17,4%). Połączenie wskaźnika RV/LV >1,0 oraz oznaczanego metodą CT wskaźnika okluzji łożyska płucnego >40% zwiększało PPV dla 3-miesięcznej śmiertelności z powodu PE do wartości 18,8%. Wartość predykcyjna wskaźnika RV/LV ≤1,0 dla pomyślnego rokowania wynosiła 100% (95% CI 94,3–100%) [178].

W dwóch badaniach przeprowadzonych przez ten sam zespół przedstawiono doświadczenia z zastosowaniem 16-rzędowej CT. Badanie pilotażowe ujawniło nieznaczną przewagę wskaźnika RV/LV >0,9 mierzonego w czterojamowej projekcji uzyskanej z reformatowanych, niebramkowanych EKG obrazów serca nad pomiarami w projekcjach osiowych w identyfikacji chorych z PE i z gorszym rokowaniem [179]. W długofalowym badaniu obejmującym 431 chorych wskaźnik RV/LV >0,9 występował u 64% chorych z PE, a jego NPV oraz PPV dla 30-dniowej śmiertelności wynosiły odpowiednio 92,3% oraz 15,6% (zobacz: portal ESC Tabela A). Ryzyko względne wskaźnika RV/LV >0,9 dla predykcji zgonu w ciągu 30 dni wynosiło 5,17 (95% CI 1,63–16,35; p=0,005) po uwzględnieniu

**Tabela 11.** Główne badania opisujące definicje i znaczenie dysfunkcji RV ocenianej w echokardiografii w ostrej zatorowości płucnej

Autor	n	Charakterystyka chorych	Kryteria echokardiograficzne	Śmiertelność wczesna RVD(+) RVD(-)
Goldhaber et al. [175]	101	Normotensyjni	Hipokineza i rozstrzeń RV	4,3 vs 0%
Ribeiro et al. [141]	126	Normotensyjni i hipotensyjni	RVD	12,8 vs 0%
Kasper et al. [142]	317	Normotensyjni i hipotensyjni	RV >30 mm lub TI >2,8 m/s	13 vs 0,9%
Grifoni et al. [140]	162	BP ≥100 mmHg	Przynajmniej jeden z następujących czynników: RV >30 mm lub RV/LV >1, paradoksalny ruch przegrody międzykomorowej, AcT <90 ms lub TIPG >30 mmHg	4,6 vs 0%
Kucher et al. [176]	1035	BP ≥90 mmHg	RVD	16,3 vs 9,4% <sup>a</sup>

Wszystkie dane dotyczą śmiertelności wewnątrzszpitalnej, z wyjątkiem <sup>a</sup>30-dniowej śmiertelności z wszystkich przyczyn

RVD(+) – chorzy z dysfunkcją RV, RVD(-) – chorzy z prawidłową funkcją RV

RV – prawa komora, BP – ciśnienie tętnicze, TI – niedomykalność zastawki trójdzielnej, LV – lewa komora, AcT – czas akceleracji wyrzutu z prawej komory, TIPG – szczytowy gradient niedomykalności trójdzielnej

dotychczasowych czynników ryzyka, jak zapalenie płuc, rak, przewlekła obturacyjna choroba płuc oraz wiek [180].

Większość badań, łącznie z doniesieniami z obserwacji poczynionych na mniej licznych populacjach chorych, sugeruje, że obrazowanie CT przyczynia się do stratyfikacji ryzyka u chorych z potwierdzoną PE [181]. Pozwala na identyfikację chorych niskiego ryzyka poprzez wykazanie braku poszerzenia prawej komory (zobacz: portal ESC Tabela A). Nie wykazano znaczenia prognostycznego innych wskaźników uzyskiwanych w CT, jak kształt przegrody międzykomorowej lub wymiar tętnicy płucnej, natomiast dowody dotyczące istotnie bardziej złożonego wskaźnika okluzji żołądka płucnego uzyskanego w badaniu CT nie są rozstrzygające [182–184].

### Mózgowy peptyd natriuretyczny

Dysfunkcja komór jest związana ze zwiększonym rozciągnięciem miokardium, co prowadzi do uwalniania mózgowego peptydu natriuretycznego (BNP). Rośnie liczba dowodów naukowych świadczących, że w ostrej PE poziom BNP lub N-końcowego proBNP (NT-proBNP) odzwierciedla nasilenie RVD oraz zaburzeń hemodynamicznych [185–188]. Ostatnie doniesienia wskazują, że BNP oraz NT-proBNP jako wykładniki RVD dostarczają dodatkowych informacji prognostycznych w stosunku do parametrów echokardiograficznych [188, 189].

Pomimo że podwyższone stężenia BNP oraz NT-proBNP wiążą się z gorszymi wynikami, ich PPV jest niska (12–26%) (zobacz: portal ESC Tabela B). Z drugiej strony, niskie stężenia BNP i NT-proBNP mogą być zastosowane do identyfikacji chorych o dobrym rokowaniu w odniesieniu do wczesnej śmiertelności lub powikłanego przebiegu klinicznego (NPV 94–100%) [186, 190–194].

### Inne markery dysfunkcji prawej komory

Wiarygodnym objawem RVD u chorych z PE może być poszerzenie żył szyjnych, jeżeli jego przyczyną nie jest tamponada serca lub guzy śródpiersia. Inne objawy kliniczne, jak osłuchowe: szmer fali zwrotnej zastawki trójdzielnej lub cwał prawokomorowy, mają charakter bardziej subiektywny i mogą być mylące. Pojawienie się w zapisie EKG oznak przeciążenia RV, takich jak odwrócenie załamka T w odprowadzeniach  $V_1$ – $V_4$ , zespół QR w  $V_1$ , typowe zmiany typu  $S_1Q_3T_3$  oraz niepełny lub pełny blok prawej odnogi pęczka Hisa są użyteczne, ale ich czułość jest ograniczona [59, 195–197]. Cewnikowanie prawego serca pozwala na bezpośrednią ocenę ciśnienia napętniania RV i rzutu serca, lecz nie zaleca się rutynowego zastosowania tej metody w stratyfikacji ryzyka ostrej PE.

**Podsumowując**, dysfunkcja RV związana jest z umiarkowanym ryzykiem wczesnej śmiertelności w ostrej PE. Ocena rokownicza oparta na oznakach RVD jest ograniczona brakiem ogólnie akceptowanych kryteriów, które w niektórych badaniach obejmowały izolowane wykładniki nadciśnienia płucnego.

## Markery uszkodzenia miokardium

### Troponiny sercowe

Pełnościenny zawład RV mimo drożnych tętnic wieńcowych stwierdzano w czasie autopsji u osób, które zmarły z powodu masywnej PE [198, 199]. Kilka badań obserwacyjnych wykazało zwiększone stężenia sercowej troponiny w przebiegu PE [189, 193, 200–207]. Podczas gdy miokardium RV nie musi być jej jedynym źródłem, wielokrotnie donoszono o związku zwiększonego stężenia troponin z gorszym rokowaniem u chorych z PE [208] (zobacz: portal ESC Tabela 3.).

Według jednego z wczesnych badań, pozytywny wynik testu oznaczenia troponiny T, definiowany jako jej stężenie  $>0,1$  ng/ml, uzyskano u 0%, 35% oraz u 50% chorych z odpowiednio niemasywną, submasywną oraz klinicznie masywną PE [202]. Dodatni wynik oznaczenia troponiny T wiązał się 44-procentową śmiertelnością wewnątrzszpitalną, w porównaniu z 3-procentową w grupie, gdzie wynik testu był ujemny [iloraz szans (OR 15,2; 95% CI 1,2–190,4)]. W innym badaniu stężenia troponiny I oraz T korelowały zarówno ze śmiertelnością wewnątrzszpitalną, jak i powikłanym przebiegiem klinicznym [204]. Donoszono również o zwiększonej śmiertelności wewnątrzszpitalnej u normotensyjnych chorych z PE, po przyjęciu jako wartości odcięcia tak niskiego stężenia troponiny T, jak 0,01 ng/ml (OR 21,0; 95% CI 1,2–389,0) [206]. Należy rozważyć ponowne jej oznaczenie w 6–12 godz. po przyjęciu, ponieważ wynik początkowo ujemny może ulec konwersji do dodatniego, co ma implikacje prognostyczne [206]. W kolejnej pracy pochodzącej z dużego badania terapeutycznego przeanalizowano dane 458 kolejnych chorych z submasywną PE. U 13,5% z nich stężenia sercowej troponiny I oznaczone w ciągu 24 godz. od manifestacji klinicznej wynosiły  $>0,5$  ng/ml. Wzrost stężenia sercowej troponiny wiązał się z 3,5-krotnie wyższym ryzykiem zgonu z wszystkich przyczyn w ciągu 3-miesięcznego okresu obserwacji (95% CI 1,0–11,9) [201]. Częstość występowania stężeń cTnl  $>2,3$  mg/l, odpowiadających wartościom wskazującym na zawład mięśnia sercowego, wynosiła 3,5% (95% CI 2,0–5,6). W większości badań PPV w odniesieniu do podwyższonego stężenia troponin dla wczesnej śmiertelności w przebiegu PE zostały określone w zakresie 12–44% przy bardzo wysokiej NPV (99–100%), niezależnie od zastosowanych metod i przyjętych wartości odcięcia. Ostatnio przeprowadzona metaanaliza potwierdziła, że podwyższone stężenie troponin wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością w podgrupie chorych hemodynamicznie stabilnych (OR 5,9; 95% CI 2,7–12,9) [208].

### Nowe markery uszkodzenia miokardium

Niewiele jest doniesień dotyczących wartości prognostycznej innych biomarkerów uszkodzenia miokardium w ostrej PE (zobacz: witryna sieciowa Tabela C). Ostatnio donoszono o przewodze wczesnego markera uszkodzenia miokardium, jakim jest sercowe białko wiążące kwasy

łuszczowe (ang. *heart – type fatty acid binding protein*, H-FABP), nad troponiną i mioglobina w stratyfikacji ryzyka PE przy przyjęciu do szpitala. W odniesieniu do wcześniejszej śmiertelności spowodowanej PE wartość H-FABP >6 ng/ml cechuje się PPV i NPV wynoszącą odpowiednio 23–37% oraz 96–100% [209, 210].

#### Łączna ocena markerów uszkodzenia miokardium oraz wykładników dysfunkcji prawej komory

Stwierdzono, że jednoczesne oznaczenie troponiny oraz NT-proBNP pozwalało w sposób bardziej precyzyjny stratyfikować normotensyjnych chorych z PE (zobacz: witryna sieciowa Tabela D). Związana z PE 40-dniowa śmiertelność w grupie chorych z wysokimi stężeniami zarówno troponiny T, jak i NT-proBNP przekraczała 30%. Umiarkowana śmiertelność wynosząca 3,7% występowała w grupie chorych z izolowanym wzrostem NT-proBNP, podczas gdy niskie stężenie obu biomarkerów wskazywało na dobre rokowanie wczesne [189].

Alternatywne podejście obejmuje połączenie oznaczeń troponiny i oceny echokardiograficznej. W jednym badaniu łączne występowanie stężenia sercowej troponiny I >0,1 ng/ml oraz RV/LV >0,9 w badaniu echokardiograficznym identyfikowało podgrupę obarczoną śmiertelnością 30-dniową z wszystkich przyczyn wynoszącą 38% [211]. Zachowana funkcja RV bez wykładników biochemicznych uszkodzenia miokardium była wykładnikiem doskonałego rokowania (zobacz: portal ESC Tabela E) [193, 211, 212].

Dostępne dane nie pozwalają ustalić wartości odcięcia stężeń markerów do podejmowania decyzji terapeutycznych u chorych z PE niewysokiego ryzyka. Trwające obecnie wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją ocenia potencjalne korzyści z leczenia trombolitycznego u normotensyjnych chorych z echokardiograficznymi oznakami RVD oraz nieprawidłowymi stężeniami troponin.

**Podsumowując**, uszkodzenie miokardium u chorych z PE może być wykrywane poprzez oznaczenia stężeń troponiny T i I. Wyniki dodatnie związane są z umiarkowanym ryzykiem wczesnej śmiertelności w ostrej PE. Ocena prognostyczna oparta na wykładnikach uszkodzenia miokardium jest ograniczona brakiem ogólnie przyjętych kryteriów. Nowe markery uszkodzenia, łącznie z oceną wykładników RVD, mogą polepszyć dokładność prognostycznej oceny chorych z ostrą PE.

### Dodatkowe markery ryzyka

#### Badanie kliniczne oraz rutynowe oznaczenia laboratoryjne

Kilka parametrów uzyskiwanych w trakcie badania klinicznego oraz rutynowych oznaczeń laboratoryjnych ma prognostyczne znaczenie w PE. Wiele z nich odzwierciedla raczej dotychczasowy stan zdrowia i chorób współistniejących niż ciężkość epizodu PE. Przykładowo, w rejestrze ICOPER wiek >70 lat, chorobą nowotworową, zastoinową

niewydolność serca oraz przewlekłą obturacyjną chorobę płuc zidentyfikowano jako czynniki prognostyczne [17]. Analizie poddano kilka innych cech klinicznych i laboratoryjnych, na podstawie których zaproponowano [169, 213] i prospektywnie zweryfikowano [214, 215] skale ryzyka służące do stratyfikacji rokowniczej. Skale te posługują się zmiennymi klinicznymi i/lub markerami biochemicznymi w ustalaniu rokowania. Niektóre z nich ukierunkowane są na identyfikację chorych z grupy niskiego ryzyka [169, 214–216], którzy są potencjalnymi kandydatami do wczesnego wypisu ze szpitala i dalszego leczenia ambulatoryjnego, podczas gdy inne modele starają się wykryć chorych wysokiego ryzyka [193, 206], którzy mogą odnieść korzyści z bardziej intensywnego leczenia.

Genewska skala rokownicza wykorzystuje 8-punktowy system oceny oraz określa 6 niekorzystnych rokowniczo czynników predykcyjnych: choroba nowotworowa i hipotonia (<100 mmHg) – każdy punktowany po 2; niewydolność serca, wcześniejsza DVT, hipoksemia w krwi tętniczej (PaO<sub>2</sub> <8 kPa), ultrasonograficznie potwierdzona DVT – każdy punktowany po 1 [169]. Płeć męska, tachykardia, hipotermia, zaburzony stan psychiczny oraz niska saturacja tętnicza tlenem również zostały zidentyfikowane jako markery rokownicze i znalazły zastosowanie w klinicznym modelu oceny ryzyka [213]. Według tej skali, 11 punktowanych zmiennych klinicznych pozwala podzielić chorych na pięć klas ryzyka pod względem 30-dniowej śmiertelności z wszystkich przyczyn, od bardzo niskiego do bardzo wysokiego ryzyka (Tabela 12.).

**Tabela 12.** Rutynowo dostępne kliniczne predyktory 30-dniowej śmiertelności ze wszystkich przyczyn u chorych z ostrą PE

Parametr	Punkty
Wiek	1/rok
Płeć męska	10
Nowotwór	30
Niewydolność serca	10
Przewlekła choroba płuc	10
Częstotliwość rytmu >110/min	20
Skurczowe ciśnienie tętnicze <100 mmHg	30
Częstość oddechów ≥30/min	20
Temperatura ciała <36°C	20
Dezorientacja, letarg, stupor, śpiączka	60
SaO <sub>2</sub> <90%	20

*Dane pochodzą z pozycji 214. piśmiennictwa*

*Kategorie ryzyka (30-dniowa śmiertelność ze wszystkich przyczyn, %): klasa I, <65 punktów (0%); klasa II, 66–85 punktów (1%); klasa III, 86–105 punktów (3,1%); klasa IV, 106–125 punktów (10,4%); klasa V, >125 punktów (24,4%)*

*Niskie ryzyko – klasy I i II (0–1%)*

*SaO<sub>2</sub> – pulsoksymetria*

Stwierdzono również, że zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy ma istotne znaczenie prognostyczne u chorych z ostrą PE [17, 189]. W innej pracy donoszono, że poziom dimeru D poniżej 1500 µg/l wykazuje 99% NPV 3-miesięcznej śmiertelności z wszystkich przyczyn [217].

**Podsumowując**, liczne zmienne uzyskiwane w trakcie oceny klinicznej oraz wyniki rutynowych badań laboratoryjnych wiążą się z rokowaniem w ostrej PE. Rozważenie występujących wcześniej u danej osoby czynników związanych ze zdrowiem może być użyteczne w ostatecznej stratyfikacji ryzyka.

## Strategia oceny rokowania

Jednocześnie z rozpoznaniem PE należy przeprowadzić ocenę rokowniczą, niezbędną do stratyfikacji ryzyka oraz podejmowania decyzji terapeutycznych. Stratyfikacja ryzyka w PE odbywa się etapowo: rozpoczyna się wraz z oceną kliniczną stanu hemodynamicznego i dalej przebiega z zastosowaniem badań laboratoryjnych (zobacz: Tabele 4. i 5. w podrozdziale *Ciężkość przebiegu zatorowości płucnej*).

Zatorowość płucną wysokiego ryzyka rozpoznaje się w obecności wstrząsu lub utrzymującej się hipotonii (definiowanej jako skurczowe ciśnienie krwi <90 mmHg lub spadek ciśnienia  $\geq$ 40 mmHg przez >15 min, po wykluczeniu nowo powstałej arytmii, hipowolemii lub sepsy). Jest to nagły stan zagrożenia życia wymagający odpowiedniego leczenia [33, 171].

U pozostałych normotensyjnych chorych z PE niewysokiego ryzyka, obecność wykładników RVD [173] i/lub uszkodzenia miokardium [208] identyfikuje PE umiarkowanego ryzyka. Prawdopodobnie chorzy z PE umiarkowanego ryzyka, u których obecne są łącznie wykładniki uszkodzenia, jak i dysfunkcji RV, mają wyższe ryzyko niż chorzy z rozbieżnymi wynikami. Pomimo doniesień o wczesnej ponad 30-procentowej śmiertelności, materiał dowodowy jest wciąż niewystarczający do sformułowania ostatecznego wniosku w tej sprawie [189, 211].

Zatorowość płucna niskiego ryzyka występuje u chorych hemodynamicznie stabilnych, bez wykładników RVD lub uszkodzenia miokardium. Chory z PE niewysokiego ryzyka może zostać zaklasyfikowany do grupy PE niskiego ryzyka, jeżeli oceniany był co najmniej jeden z markerów uszkodzenia miokardium i co najmniej jeden z wykładników dysfunkcji miokardium.

Implikacje prognostyczne w ostrej PE mogą mieć również rutynowo uzyskiwane dane kliniczne i laboratoryjne, po ich połączeniu w określoną skalę punktową (Tabela 12.). Skala taka, biorąca pod uwagę również wcześniejszy stan zdrowia oraz choroby współwystępujące, może być pomocna przy podjęciu decyzji o wcześniejszym wypisaniu ze szpitala i leczeniu ambulatoryjnym chorych z PE niskiego ryzyka.

Anatomiczne rozmieszczenie i nasilenie okluzji zatorą płucnego łożyska naczyniowego może być oceniane za pomocą angiografii (skale Millera i Walsh) [134, 136], spiralnej CT (wskaźnik zatorowości) [178] oraz scyntygra-

Rekomendacje: ocena prognostyczna	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
• W celu zaklasyfikowania chorych do grupy wysokiego lub niewysokiego ryzyka wczesnej śmiertelności w przebiegu PE zaleca się przeprowadzenie wstępnej stratyfikacji ryzyka podejrzewanej i/lub potwierdzonej PE na podstawie obecności wstrząsu lub hipotonii	I	B
• Wśród chorych z PE niewysokiego ryzyka zaleca się przeprowadzenie dalszej stratyfikacji do grup pośredniego lub niskiego ryzyka na podstawie obrazowych lub biochemicznych wykładników RVD i uszkodzenia mięśnia sercowego	IIa	B

<sup>a</sup> klasa rekomendacji

<sup>b</sup> poziom wiarygodności dowodów

fii płucnej [218]. Ocena anatomiczna wydaje się jednak mniej istotna dla stratyfikacji ryzyka w porównaniu z oceną opartą na czynnościowych (hemodynamicznych) skutkach PE i obecnie nie jest zalecana w celach rokowniczych.

**Podsumowując**, analiza stanu hemodynamicznego, oznak RVD oraz uszkodzenia miokardium, a także ocena dodatkowych czynników są użyteczne w optymalnej stratyfikacji ryzyka.

## Leczenie

### 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 chorych z PE i niewydolnością RV.

Badania eksperymentalne wskazują, że agresywna podaż płynów może pogorszyć funkcję RV poprzez mechaniczne rozciągnięcie i/lub mechanizmy odruchowe działające depresyjnie na kurczliwość [219]. Z drugiej strony w niewielkim badaniu klinicznym zaobserwowano wzrost indeksu sercowego z 1,6 do 2,0 l/min/m<sup>2</sup> po infuzji 500 ml dekstranu u normotensyjnych chorych z ostrą PE oraz niskim indeksem sercowym [220]. Wydaje się, że niewielka podaż płynów może pomóc zwiększyć indeks sercowy u chorych z PE, niskim indeksem sercowym oraz prawidłowym ciśnieniem krwi.

Izoproterenol jest inotropowym lekiem powodującym również wazodylatację w łożysku płucnym, ale nad korzystnym efektem jego działania często przeważa obwodowe rozszerzenie naczyń. Powstająca w ten sposób hipotonia może prowadzić do zmniejszonej perfuzji RV i niedokrwienia [221]. Norepinefryna poprawia funkcję RV poprzez bezpośredni efekt inotropowy, równocześnie poprawia perfuzję wieńcową w obrębie RV poprzez stymulację obwodowych receptorów alfa oraz wzrost systemowego ciśnienia tętniczego. Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących efektów działania norepinefryny w PE, a jej zastosowanie powinno być prawdopodobnie ograni-

czone do chorych z hipotonią [222]. W badaniach obejmujących nieliczne grupy chorych wymagających hospitalizacji na oddziałach intensywnej opieki medycznej z powodu PE, dobutamina powodowała wzrost rzutu serca oraz poprawę transportu tlenu i utlenowania tkanek przy stałym tętnicznym  $PO_2$  [223]. W innym badaniu, do którego włączono 10 chorych z PE, niskim wskaźnikiem sercowym i prawidłowym ciśnieniem krwi, zaobserwowano 35-procentowy wzrost wartości indeksu sercowego w czasie dożylnego wlewu dobutaminy w dawkach umiarkowanych, bez istotnych zmian częstotliwości akcji serca, systemowego ciśnienia tętniczego oraz średniego tętniczego ciśnienia płucnego [224]. Zastosowanie dobutaminy i/lub dopaminy można zatem rozważyć u chorych z PE, niskim rzutem serca oraz prawidłowym ciśnieniem krwi. Zwiększenie wartości wskaźnika sercowego powyżej wartości fizjologicznych może jednak nasilić rozkojarzenie wentylacji i perfuzji poprzez dalszą redystrybucję przepływu z (częściowo) zamkniętych do niezamkniętych naczyń [221, 223]. Epinefryna łączy korzystne właściwości norepinefryny i dobutaminy, nie powoduje systemowego efektu wazodylatoryjnego, jaki cechuje drugi z wymienionych leków [221]. Korzystne efekty działania epinefryny mogą wystąpić u chorych z PE będących we wstrząsie [225].

Wazodylatory zmniejszają płucne ciśnienie tętnicze i płucny opór naczyniowy u zwierząt oraz, w mniejszym stopniu, u ludzi chorych na PE [40, 42]. Zasadniczym problemem jest brak swoistości tych leków w stosunku do krążenia płucnego po podaniu systemowym (dożylnym). Można pokonać to ograniczenie, podając wazodylatory drogą wziewną [226]. Zgodnie z danymi pochodzącymi z małych badań klinicznych, inhalacja tlenu azotu może poprawić stan hemodynamiczny i wymianę gazową u chorych z PE [227–229]. Niewiele jest danych odnoszących się do inhalowanego aerozolu prostacykliny w leczeniu nadciśnienia płucnego wtórnego do PE [226, 230, 231].

Wstępne dane eksperymentalne sugerują, że lewosimendan może przywrócić prawidłowe dynamiczne sprzężenie pomiędzy prawą komorą i tętnicą płucną w ostrej PE, dzięki mechanizmowi wazodylacji płucnej i zwiększonej kurczliwości RV [232].

Wzrasta zainteresowanie antagonistami endoteliny oraz inhibitorami fosfodiesterazy-5 w PE. W badaniach eksperymentalnych działanie antagonizujące wobec receptorów endoteliny łagodziło nadciśnienie płucne spowodowane masywną PE [233, 234]. Również sildenafil osłabiał wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej w PE wywołanej eksperymentalnie [235, 236].

U chorych z PE często obserwuje się hipoksemię i hipokapnię, choć w większości przypadków ich nasilenie jest umiarkowane. Przetrzywały otwór owalny może nasilać hipoksemię na skutek przecieku, który powstaje, gdy ciśnienie w prawym przedsionku przewyższa ciśnienie w lewym przedsionku [177, 237]. Hipoksemia zwykle ustępuje po podaniu tlenu przez cewnik donosowy, rzadko koniecz-

na jest wentylacja mechaniczna. Należy ograniczyć zużycie tlenu, przeciwdziałając gorączce i pobudzeniu chorego, oraz stosując wentylację mechaniczną w przypadkach nadmiernego wysiłku oddechowego. Kiedy wymagana jest wentylacja mechaniczna, należy zadbać o ograniczenie jej niekorzystnych efektów hemodynamicznych. W szczególności dodatnie ciśnienie w klatce piersiowej powstałe w jej następstwie może zredukować powrót żylny i nasilić niewydolność RV u chorych z masywną PE. Z tego też względu należy ostrożnie stosować dodatnie ciśnienie końcowowdechowe. W celu utrzymania *plateau* końcowowdechowego ciśnienia poniżej 30 cmH<sub>2</sub>O, należy stosować niskie wartości objętości oddechowych (ok. 6 ml/kg beztłuszczowej masy ciała) [238].

**Podsumowując**, wsparcie hemodynamiczne i oddechowe jest niezbędne u chorych z podejrzaną lub potwierdzoną PE, z objawami wstrząsu lub hipotonii.

## Leczenie trombolityczne

Badania kliniczne z randomizacją [175, 218, 239–244] zgodnie wykazały, że leczenie trombolityczne szybko usuwa przeszkodę zatorowo-zakrzepową i wywiera korzystny wpływ na parametry hemodynamiczne. W małym, jednym z pierwszych, badań klinicznych zaobserwowano 80-procentowy wzrost indeksu sercowego oraz 40-procentowy spadek ciśnienia w tętnicy płucnej po 72 godz. od leczenia streptokinazą [245]. Według *Plasminogen Activator Italian Multicenter Study 2*, 100 mg rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu (rtPA) spowodowało zmniejszenie o 12% niedrożności naczyń na końcu 2-godzinnej wlewu, co zaobserwowano na podstawie seryjnych angiogramów. Podobnych zmian nie stwierdzono u chorych otrzymujących heparynę [239]. Działanie rtPA wiązało się z redukcją średniego ciśnienia w tętnicy płucnej o 30% oraz ze wzrostem wskaźnika sercowego o 15%. Jedno z większych badań klinicznych dotyczących leczenia trombolitycznego wykazało istotne zmniejszenie średniego pola powierzchni RV w fazie końcoworozkurczowej mierzonego echokardiograficznie 3 godz. po leczeniu rtPA [175].

Badanie USPET, w którym porównywano różne leki trombolityczne, udokumentowało jednakową skuteczność urokinazy i streptokinazy podawanej w infuzji przez 12–24 godz. [246]. W nowszych badaniach klinicznych z randomizacją [247, 248] 100 mg rtPA podane w 2-godzinnej infuzji powodowało szybszą poprawę hemodynamiczną i angiograficzną w porównaniu z urokinazą podawaną przez 12 lub 24 godz. w dawce 4400 IU/kg/godz., chociaż wyniki nie różniły się już po zakończeniu wlewu urokinazy. Podobnie, 2-godzinny wlew 100 mg rtPA okazał się lepszy w porównaniu z 12-godzinnym wlewem streptokinazy (w dawce 100 000 IU/godz.), lecz nie zaobserwowano różnic, kiedy ta sama dawka streptokinazy została podana w ciągu 2 godz. [249, 250]. Ponadto, dwa badania porównujące schemat podawania rtPA w dawce 100 mg w ciągu 2 godz.

z szybką (15-minutową) infuzją 0,6 mg/kg wykazały nieistotne statystycznie tendencje do nieznacznie szybszej poprawy oraz nieznacznie wyższego odsetka krwawień w przypadku schematu 2-godzinnego [251, 252]. Bezpośrednia miejscowa infuzja rtPA (w zmniejszonej dawce) do tętnicy płucnej przez cewnik nie przyniosła żadnych korzyści w porównaniu z systemową trombolizą dożylną [253]. W zasadzie należy unikać tego sposobu podawania, jako że niesie on także ryzyko krwawienia w miejscu wkłucia.

Uznane schematy leczenia trombolitycznego z zastosowaniem streptokinazy, urokinazy i rtPA przedstawia Ta-

**Tabela 13.** Zalecane schematy dawkowania leków trombolitycznych w przebiegu PE

Streptokinaza	250 000 IU jako dawka wstępna we wlewie przez 30 min, następnie przez 12–24 godz. w dawce 100 000 IU/godz. Przyspieszony schemat podawania: 1,5 mln IU przez 2 godz.
Urokinaza	4400 IU/kg jako dawka wstępna we wlewie przez 10 min, następnie przez 12–24 godz. w dawce 4400 IU/kg/godz. Przyspieszony schemat podawania: 3 mln IU przez 2 godz.
rtPA	100 mg przez 2 godz. lub 0,6 mg/kg przez ponad 15 min (maksymalna dawka 50 mg)

rtPA – rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu

**Tabela 14.** Przeciwwskazania do terapii fibrynolitycznej

<p><b>Bezwzględne przeciwwskazania<sup>a</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przebyty kiedykolwiek udar krwotoczny lub udar o nieznaną etiologię</li> <li>• Udar niedokrwienny przebyty w ciągu ostatnich 6 miesięcy</li> <li>• Uraz lub nowotwór centralnego układu nerwowego</li> <li>• Przebyty duży uraz/operacja/uraz głowy (w ciągu ostatnich 3 tygodni)</li> <li>• Krwawienie z przewodu pokarmowego w ciągu ostatniego miesiąca</li> <li>• Znane zaburzenia układu krzepnięcia</li> </ul>
<p><b>Względne przeciwwskazania</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przemijające niedokrwienie mózgu w ciągu ostatnich 6 miesięcy</li> <li>• Doustna terapia antykoagulacyjna</li> <li>• Ciąża lub pierwszy tydzień potęgu</li> <li>• Punkcja okolicy bez możliwości zastosowania ucisku</li> <li>• Resuscytacja urazowa</li> <li>• Nadciśnienie odporne na działanie leków (ciśnienie skurczowe &gt;180 mmHg)</li> <li>• Zaawansowana choroba wątroby</li> <li>• Infekcyjne zapalenie wsierdza</li> <li>• Czynna choroba wrzodowa</li> </ul>

Dane pochodzą z pozycji 263. piśmiennictwa

<sup>a</sup> Przeciwwskazania do leczenia trombolitycznego określone jako bezwzględne, np. ostry zawał mięśnia sercowego, mogą stać się względne u chorego z zagrażającą życiu PE wysokiego ryzyka

bela 13. Satysfakcjonujące efekty hemodynamiczne uzyskiwano, stosując bolus reteplazy podawany 2-krotnie w odstępie 30-minutowym [254]. Wstępne niesprawdzone dane wydają się potwierdzać skuteczność i bezpieczeństwo tenekteplazy w ostrej PE [255]. W trakcie infuzji streptokinazy lub urokinazy nie należy równocześnie podawać heparyny, można ją natomiast stosować u chorych otrzymujących alteplazę.

Na podstawie poprawy klinicznej i echokardiograficznej w ciągu pierwszych 36 godz. można wywnioskować, że w sumie ok. 92% chorych odpowiada na leczenie trombolityczne [256]. Największe korzyści obserwuje się, kiedy leczenie jest rozpoczęte w ciągu 48 godz. od wystąpienia objawów [243], lecz tromboliza może być użyteczna u chorych z objawami utrzymującymi się 6–14 dni [257].

Chociaż bardzo szybko uzyskiwane korzyści hemodynamiczne z leczenia trombolitycznego w porównaniu z heparyną wydają się ograniczać do pierwszych kilku dni. Po tygodniu leczenia stopień niedrożności naczyń oraz cofania RVD [258] nie różniły się już pomiędzy chorymi leczonymi trombolizą a otrzymującymi heparynę.

Leczenie trombolityczne niesie ze sobą ryzyko krwawienia, zwłaszcza w obecności czynników predysponujących i chorób współistniejących. Zestawione dane z badań klinicznych z randomizacją [218, 239, 241, 247, 248, 252, 253, 259–261] wykazały skumulowany wskaźnik dużych krwawień wynoszący 13% oraz odsetek krwotoków wewnątrzczaszkowych prowadzących do zgonu wynoszący 1,8%. W najnowszych z wymienionych badań [175, 259] częstość zagrażających życiu krwawień była mniejsza. Fakt ten jest zgodny z obserwacjami, że odsetek krwawień związanych z leczeniem trombolitycznym jest niższy przy zastosowaniu nieinwazyjnych metod obrazowania w celu potwierdzenia PE [262] w ramach coraz częściej stosowanej w ostatnich 10 latach strategii.

Ostateczne efekty trombolizy w aspekcie wyników leczenia chorych z PE są trudne do oceny. Poza jednym wyjątkiem [259], badania kliniczne dotyczące trombolizy nie miały klinicznych punktów końcowych. Rozważając ryzyko krwawień wobec potencjalnych korzyści klinicznych płynących z leczenia trombolitycznego, należy pamiętać o naturalnym przebiegu i rokowaniu w PE wysokiego, umiarkowanego i niskiego ryzyka. Dlatego przeciwwskazania do leczenia trombolitycznego, uważane za bezwzględne w przypadku zawału serca, takie jak zabieg chirurgiczny w poprzedzających 3 tygodniach lub krwawienie z przewodu pokarmowego w ciągu ostatniego miesiąca (Tabela 14.), u chorych z ostrą zagrażającą życiu PE wysokiego ryzyka mogą mieć charakter względny.

**Podsumowując**, terapia trombolityczna jest leczeniem pierwszego rzutu u chorych z PE wysokiego ryzyka z objawami wstrząsu kardiogenego i/lub z utrzymującą się hipotonią, mającą w takiej sytuacji bardzo małą liczbę przeciwwskazań bezwzględnych. Nie zaleca się rutynowego stosowania leczenia trombolitycznego u chorych z grupy



niewysokiego ryzyka, lecz można je rozważyć u wybranych chorych z PE umiarkowanego ryzyka po uważnej analizie czynników zwiększających ryzyko krwawienia. Leczenia trombolitycznego nie należy stosować u chorych z PE niskiego ryzyka.

### Chirurgiczna embolektomia płucna

Pierwsza zakończona sukcesem embolektomia płucna została przeprowadzona w 1924 r., kilka dekad przed wprowadzeniem leczenia zachowawczego PE [264]. Przez długi czas embolektomia płucna pozostawała rzadko wykonywaną operacją ratującą życie, liczba danych dotyczących jej bezpieczeństwa i skuteczności była niewielka. W ostatnim czasie w wielu ośrodkach zaczęto się kształtować interdyscyplinarne podejście terapeutyczne do PE, w którym swój udział ma również kardiochirurg [265, 266].

Tradycyjnie embolektomia płucna zarezerwowana była dla chorych z PE z pogranicza resuscytacji krążeniowo-oddechowej. Wykonuje się ją również u chorych, u których istnieją przeciwwskazania do trombolizy lub jest ona nieskuteczna, a także u chorych z przetrwałym otworem owalnym i skrzepliną wewnątrzsercową [256, 265]. W sytuacjach krytycznych pomocne mogą być przenośne aparaty do krążenia pozaustrojowego z przezskórną kaniulacją naczyń udowych, zapewniając krążenie oraz utlenowanie krwi, co daje dodatkowy czas na ustalenie ostatecznego rozpoznania [267–269]. W jednej serii przypadków embolektomia płucna została wykonana także u chorych z PE i RVD bez utrzymującego się wstrząsu i hipotonii [270].

W ośrodkach z intensywnie działającymi oddziałościami kardiochirurgicznymi embolektomia płucna jest prostą operacją. Po szybkim wprowadzeniu znieczulenia i pośredkowej sternotomii rozpoczyna się normotermiczne krążenie pozaustrojowe. Jeśli nie ma skrzepliny wewnątrzsercowej i przetrwałego otworu owalnego, należy unikać zaklemania zaciskiem aorty oraz kardioplegicznego zatrzymania krążenia [266, 270]. Skrzepy z obu tętnic płucnych można usunąć za pomocą tępo zakończonych narzędzi chwytających, pod kontrolą wzroku po przecięciu pnia płucnego i zwykle dodatkowej arteriotomii prawej tętnicy płucnej. W okresie pooperacyjnym konieczne może być przedłużone utrzymanie krążenia pozaustrojowego, aż do powrotu funkcji RV. U chorych, którzy przed operacją otrzymywali leczenie trombolityczne, problemem może być krwawienie, choć wcześniejsza tromboliza nie jest przeciwwskazaniem do embolektomii [270]. Kontrowersyjne pozostaje rutynowe umieszczanie filtra w żyłę główną dolną w okresie okołoperacyjnym.

W przeszłości, z powodu wysokiej wczesnej śmiertelności, wyniki embolektomii płucnej były uważane za złe [271–273]. Wraz z poszerzeniem wskazań do embolektomii u chorych z RVD, ale bez objawów ciężkiego wstrząsu, opisuje się 6–8-procentową wczesną śmiertelność [256, 266, 270].

Chorzy z objawami PE, z długotrwałym wywiadem duszności i ciężkim nadciśnieniem płucnym cierpią raczej na przewlekłe nadciśnienie płucne o podłożu zatorowo-zakrzepowym. Chorzy ci nie są kandydatami do embolektomii, wymagają natomiast swoistej endarterektomii płucnej, przeprowadzanej w wyspecjalizowanych ośrodkach [274].

**Podsumowując**, w dobie współczesnych technik chirurgicznych embolektomia płucna jest wartościową opcją terapeutyczną dla chorych z PE wysokiego ryzyka, u których leczenie trombolityczne jest bezwzględnie przeciwwskazane lub jest nieskuteczne.

### Przezskórna embolektomia i fragmentacja z użyciem cewnika

Techniki przezskórne mające na celu udrożnienie zamkniętego częściowo pnia płucnego lub głównych tętnic płucnych mogą uratować życie w niektórych sytuacjach krytycznych PE wysokiego ryzyka [275, 276]. Pomimo że dostępne dowody naukowe ograniczają się do opisów pojedynczych lub ich krótkich serii przypadków, metody te mogą być stosowane jako alternatywa leczenia trombolitycznego, gdy jest ono bezwzględnie przeciwwskazane, jako leczenie wspomagające, kiedy tromboliza nie przyniosła poprawy hemodynamicznej, lub też jako alternatywa zabiegu operacyjnego, jeśli nie ma natychmiastowego dostępu do krążenia pozaustrojowego.

Wprowadzony do użytku w 1969 r. [277] aspiracyjny cewnik do embolektomii Greenfielda pozostaje jedynym tego typu urządzeniem mającym aprobatę FDA. Od późnych lat 80. ubiegłego wieku miał miejsce techniczny rozwój metod fragmentacji i pulweryzacji konwencjonalnymi cewnikami sercowymi lub specjalnie zaprojektowanymi cewnikami płucnymi zaopatrzonymi w urządzenia rotacyjne lub macerujące innego typu [278]. Opisano zmiennie dobre wyniki stosowania współczesnych narzędzi, lecz nie były one nigdy poddane rygorystycznej ocenie w badaniach klinicznych.

Umieszczenie niektórych z tych urządzeń (które mogą być wprowadzone przez koszulki o średnicy 6–11 F) wewnątrz tętnic płucnych może wymagać zręczności, zwłaszcza przy zamknięciu prawej tętnicy płucnej. Techniki z zastosowaniem cewników należy stosować tylko w głównych tętnicach, ponieważ jest mało prawdopodobne, że fragmentacja w obrębie mniejszych odgałęzień przynosi korzyści, może natomiast doprowadzić do uszkodzenia bardziej delikatnych struktur, z ryzykiem perforacji włącznie [279].

Po skutecznej fragmentacji skrzepliny może nastąpić radykalna poprawa hemodynamiczna. Co najistotniejsze, zabieg należy przerwać natychmiast w momencie wystąpienia poprawy hemodynamicznej, niezależnie od wyniku angiograficznego. Istotną poprawę płucnego przepływu krwi może spowodować efekt, który w ocenie angiograficznej jawi się jako niewielki.

Powikłania zabiegów przezskórnych obejmują uszkodzenia lokalne w miejscu wkłucia, zwykle dotyczące żyły

udowej, perforację struktur serca, tamponadę i odczyn po środkach kontrastowych. Można dokonać jednocześnie oceny angiograficznej przepływu w żyłach biodrowej i głównej dolnej, lecz niedrożność na skutek obecności skrzepliny zdarza się rzadko.

**Podsumowując**, przeprowadzoną metodą cewnikowania embolektomię lub fragmentację proksymalnie zlokalizowanych skrzeplin w tętnicach płucnych można rozpatrywać jako metodę alternatywną w stosunku do leczenia chirurgicznego u chorych z PE wysokiego ryzyka, u których tromboliza jest bezwzględnie przeciwwskazana lub nieskuteczna.

## Wstępne leczenie przeciwkrzepliwe

Leczenie antykoagulacyjne odgrywa zasadniczą rolę w postępowaniu z chorymi z PE. Potrzeba natychmiastowego wdrożenia antykoagulacji w tej grupie chorych opiera się na przetomowym badaniu przeprowadzonym w latach 60. ubiegłego wieku, które wykazało korzyści z zastosowania heparyny niefrakcjonowanej w porównaniu z brakiem leczenia [280]. Celem wstępnego leczenia antykoagulacyjnego chorych z PE jest prewencja zgonu oraz nawrotów przy akceptowalnym ryzyku powikłań krwotocznych.

Szybkie działanie antykoagulacyjne można osiągnąć tylko poprzez parenteralne podanie leków, takich jak podawana dożylnie heparyna niefrakcjonowana, podawane podskórnie heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH) lub również podskórnie podany fondaparynuks [281]. Ze względu na wysoką śmiertelność wśród chorych nieleczonych, leczenie antykoagulacyjne należy rozważyć u chorych z podejrzeniem zakrzepicy w trakcie oczekiwania na ostateczne potwierdzenie rozpoznania.

**Tabela 15.** Dawkowanie dożylnie heparyny niefrakcjonowanej w zależności od osiągniętego czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji

Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji	Zmiana dawkowania
<35 s (<1,2-krotność wartości kontrolnej)	80 U/kg w bolusie; zwiększenie dawki o 4 U/kg/godz.
35–45 s (1,2–1,5-krotność wartości kontrolnej)	40 U/kg w bolusie; zwiększenie dawki o 2 U/kg/godz.
46–70 s (1,5–2,3-krotność wartości kontrolnej)	Bez zmian
71–90 s (2,3–3,0-krotność wartości kontrolnej)	Redukcja dawki o 2 U/kg/godz.
>90 s (>3,0-krotność wartości kontrolnej)	Wstrzymać wlew na 1 godz., następnie zmniejszyć dawkę o 3 U/kg/godz.

*Dane z 283. pozycji piśmiennictwa. Artykuł był opublikowany w Arch Intern Med, Vol. 156, Raschke RA, Gollihare B, Peirce JC. The effectiveness of implementing the weight-based heparin nomogram as a practice guideline. 1645-9. Copyright © (1996) American Medical Association. Wszystkie prawa zastrzeżone*

Po leczeniu antykoagulantami parenteralnymi kontynuuje się terapię z użyciem doustnych antagonistów witaminy K (VKA). Wymóg wstępnego leczenia heparyną dodatkowo do VKA, zamiast rozpoczęcia wyłącznie lekami z drugiej grupy, został ustalony na podstawie badania klinicznego z randomizacją, które wykazało 3-krotnie większy odsetek nawrotów VTE u chorych otrzymujących wyłącznie VKA [282]. W przypadku heparyny niefrakcjonowanej preferuje się schemat dożylnego dawkowania dostosowanego do masy ciała, składający się z pojedynczego wstrzyknięcia 80 U/kg oraz następczego wlewu w tempie 18 U/kg/godz. w celu utrzymania stałego poziomu heparyny [283]. Kolejne dawki heparyny niefrakcjonowanej powinny być podawane zgodnie z nomogramem opartym na oznaczeniach czasu aktywowanej częściowej tromboplastyny (aPTT), w celu szybkiego osiągnięcia i utrzymania wydłużenia jego wartości (pomiędzy 1,5 a 2,5 wielokrotności normy), odpowiadającej poziomowi terapeutycznemu heparyny (Tabela 15.). Pomiar aPTT należy przeprowadzić 4–6 godz. po pojedynczej iniekcji, a następnie 3 godz. po każdej modyfikacji dawki lub raz dziennie po osiągnięciu docelowych wartości terapeutycznych.

Należy zaznaczyć, że aPTT nie jest idealnym wskaźnikiem nasilenia działania antykoagulacyjnego heparyny. Dlatego też nie jest konieczne zwiększenie tempa infuzji powyżej 1667 U/godz. (co odpowiada 40 000 U/dobę), pod warunkiem że poziom aktywności anty-Xa heparyny wynosi co najmniej 0,35 IU/ml, nawet jeśli aPTT jest poniżej wartości terapeutycznych [284].

Heparyny drobnocząsteczkowe powinny być podawane ostrożnie u chorych z niewydolnością nerek, a ich dawka musi być ustalona wg poziomu aktywności anty-Xa. Dożylne podawanie heparyny niefrakcjonowanej jest preferowanym sposobem wstępnej antykoagulacji u chorych z ciężkim upośledzeniem funkcji nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), jako że nie jest ona eliminowana z ustroju przez nerki, a także u chorych z wysokim ryzykiem krwawienia, ponieważ jej efekt antykoagulacyjny może być szybko odwrócony. We wszystkich innych przypadkach ostrej PE heparyna niefrakcjonowana może być zastąpiona przez LMWH podawane podskórnie w dawkach dostosowanych do masy ciała, bez konieczności monitorowania.

Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa LMWH i heparyny niefrakcjonowanej było tematem kilku badań klinicznych. Większe badania [285–293] obejmujące łącznie 1951 chorych z objawową PE niewysokiego ryzyka lub bezobjawową PE skojarzoną z objawową DVT zostały objęte metaanalizą [294]. Po zakończeniu objętego badaniem okresu leczenia (5–14 dni) LMWH okazały się co najmniej tak samo skuteczne jak heparyna niefrakcjonowana pod względem odsetka nawrotów DVT (OR 0,63; 95% CI 0,33–1,18) oraz co najmniej tak samo bezpieczne pod względem wystąpienia dużych krwawień (OR 0,67; 95% CI 0,36–1,27). Śmiertelność ze wszystkich przyczyn była podobna w obu grupach (OR 1,20; 95% CI 0,59–2,45).

Tabela 16. wylicza heparyny drobnocząsteczkowe zatwierdzone do leczenia PE. Inne LMWH, zatwierdzone do leczenia DVT, czasami również stosuje się w leczeniu PE. Stosowania LMWH nie zaleca się w PE wysokiego ryzyka z niestabilnością hemodynamiczną, ponieważ tacy chorzy byli wykluczeni z randomizowanych badań klinicznych nad bezpieczeństwem i skutecznością LMWH w PE. Rutynowo nie jest wymagane oznaczenie aktywności anty-Xa u chorego otrzymującego LMWH, badanie to należy rozważyć u chorych z niewydolnością nerek i u ciężarnych [295]. W celu oznaczenia aktywności anty-Xa pobiera się krew 4 godz. po porannej iniekcji, kiedy jej poziom jest najwyższy. Jeśli lek jest podawany w iniekcjach dwukrotnie w ciągu doby, zalecany zakres terapeutyczny aktywności anty-Xa wynosi 0,6–1,0 IU/ml, jeśli natomiast jest podawany raz w ciągu doby wartości te mieszczą się w zakresie 1,0–2,0 IU/ml, aczkolwiek żadna z rekomendacji dotyczących tego zagadnienia nie jest jednoznacznie udokumentowana [295].

W trakcie leczenia zarówno heparyną niefrakcjonowaną, jak i drobnocząsteczkową konieczne jest monitorowanie liczby płytek krwi z uwagi na ryzyko trombocytopenii indukowanej heparyną (HIT) (zobacz: *Zagadnienia szczególne*).

Wartościową alternatywą dla LMWH jest fondaparynuks, selektywny inhibitor czynnika Xa, podskórnie podawany w dawkach dostosowanych do masy ciała. Z uwagi na okres półtrwania wynoszący 15–20 godz., lek ten może być podawany podskórnie raz dziennie (Tabela 16.). Badanie przeprowadzone metodą otwartej próby obejmujące 2213 chorych z ostrą PE bez wskazań do leczenia trombolitycznego wykazało, że leczenie fondaparynuksiem podawanym w stałej dawce dostosowanej do masy ciała wiązało się z podobnym odsetkiem nawrotów VTE (3,8 vs 5,0% po 3 miesiącach) oraz dużych krwawień (1,3 vs 1,1%) w porównaniu z dożylnie podawaną heparyną niefrakcjonowaną [296]. Ponieważ nie odnotowano żadnego przypadku HIT w trakcie terapii fondaparynuksiem, nie jest konieczne monitorowanie liczby płytek krwi podczas jego stosowania. Fondaparynuks jest przeciwwskazany w ciężkiej niewydolności nerek z kliresem kreatyniny <20 ml/min.

Leczenie antykoagulacyjne heparyną niefrakcjonowaną, LMWH lub fondaparynuksiem należy kontynuować przynajmniej 5 dni. Dwa badania kliniczne z randomizacją obejmujące chorych z proksymalną DVT wykazały, że heparyna niefrakcjonowana podawana przez 5–7 dni jest tak samo skuteczna jak podczas terapii trwającej 10–14 dni, pod warunkiem że następuje po niej odpowiednie długoterminowe leczenie antykoagulacyjne [297, 298]. Podawanie VKA należy rozpocząć tak wcześnie, jak tylko jest to możliwe, najlepiej w dniu rozpoczęcia antykoagulacji wstępnej. Po osiągnięciu wartości INR pomiędzy 2,0 a 3,0 przez co najmniej 2 kolejne dni, należy przerwać podawanie antykoagulantów parenteralnych. W razie zastosowania warfaryny, zamiast wyższych dawek preferuje się dawkę początkową wynoszącą 5 lub 7,5 mg. W dwóch badaniach klinicznych

**Tabela 16.** Podskórne dawkowanie heparyn drobnocząsteczkowych i fondaparynuksu zalecane w leczeniu zatorowości płucnej

	Dawka	Częstość
Enoksaparyna	1,0 mg/kg lub 1,5 mg/kg <sup>a</sup>	co 12 godz. raz dziennie <sup>a</sup>
Tinzaparyna	175 U/kg	raz dziennie
Fondaparynuks	5 mg (masa ciała <50 kg) 7,5 mg (masa ciała 50–100 kg) 10 mg (masa ciała >100 kg)	raz dziennie

*U chorych z nowotworem dozwolone jest przewlekłe stosowanie dalteparyny w objawowej VTE (proksymalna DVT lub PE), dawka wstępna 200 U/kg s.c. raz dziennie (szczegółowe dawkowanie należy sprawdzić w ulotce leku)*

<sup>a</sup> *W Stanach Zjednoczonych i niektórych (ale nie wszystkich) krajach europejskich u hospitalizowanych chorych z PE dozwolone są pojedyncze wstrzyknięcie enoksaparyny w dawce 1,5 mg/kg na dobę*

przeprowadzonych z udziałem pacjentów hospitalizowanych wykazano, że początkowa dawka warfaryny wynosząca 5 mg wiązała się z mniejszym nadmiernym działaniem antykoagulacyjnym w porównaniu z dawką 10 mg. Zebrane dane wskazują, że u osób młodszych (tj. <60. roku życia), bez chorób współistniejących i leczonych ambulatoryjnie terapię warfaryną można rozpoczynać zwykle od dawki 10 mg, natomiast u osób starszych i hospitalizowanych – od dawki 5 mg. Kolejne dawki należy dostosować tak, aby utrzymać docelową wartość INR wynoszącą 2,5.

Nie ma dowodów klinicznych co do korzyści płynących z unieruchomienia chorych z zatorowością płucną w odniesieniu do wyniku leczenia. Istotnie więcej danych dotyczy chorych z DVT. Jak ujawniły ostatnie badania przeprowadzone u tych chorych, częstość nowej PE stwierdzonej w rutynowym kontrolnym obrazowaniu płuc była podobna w przypadku wczesnego uruchomienia i stosowania pończoch o stopniowym ucisku, jak i w przypadku unieruchomienia [299–301]. Ostatni przegląd bazy danych *Cochrane* obejmujący wyniki ostatnich badań wykazał, że noszenie uciskowych pończoch znacząco zmniejszyło częstość zespołu pozakrzepowego u chorych z proksymalną DVT 2 lata po incydencie (OR 0,3; 95% CI 0,2–0,5) [302].

W ostatnich badaniach analizowano możliwość ambulatoryjnego (domowego) leczenia chorych z PE, lecz w żadnym z nich nie randomizowano chorych z ostrą PE do grupy leczonej w szpitalu albo w domu. Nie jest wykluczone, że podejście to mogłoby być zarezerwowane dla wybranych chorych niskiego ryzyka.

Szybko działające antykoagulanty doustne mogłyby zastąpić leki stosowane parenteralnie we wstępnym leczeniu DVT. Obecnie ocenie klinicznej podlega duża liczba nowych antykoagulantów, zwłaszcza niewymagających monitorowania inhibitorów czynników Xa i IIa.

**Podsumowując**, leczenie antykoagulacyjne heparyną niefrakcjonowaną, LMWH lub fondaparynuksiem należy rozpocząć bezzwłocznie u chorych z potwierdzoną PE,

a także u chorych z pośrednim lub wysokim prawdopodobieństwem klinicznym PE jeszcze w trakcie procesu diagnostycznego. Do leczenia wstępnego należy rozważyć zastosowanie raczej LMWH lub fondaparynuksu podawanych podskórnie niż heparyny niefrakcjonowanej, z wyjątkiem chorych z wysokim ryzykiem krwawienia oraz chorych z ciężkim upośledzeniem funkcji nerek.

## Strategie terapeutyczne

### Zatorowość płucna wysokiego ryzyka

Chorzy z PE zgłaszający się z objawami wstrząsu i hipotonią (wcześniej określani jako chorzy z klinicznie „masywną” PE) są obarczeni wysokim ryzykiem zgonu wewnątrzszpitalnego, szczególnie w czasie pierwszych godzin od przyjęcia [303]. U tych chorych preferowanym lekiem we wstępnej antykoagulacji powinna być heparyna niefrakcjonowana, ponieważ fondaparynuks i LMWH nie były badane w warunkach wstrząsu i hipotonii. Dotąd tylko jedno małe badanie z randomizacją w sposób szczególny porównywało korzyści z leczenia trombolitycznego (streptokinaza) w stosunku do heparyny u chorych z PE wysokiego ryzyka [199]. Sumaryczne dane pochodzące z pięciu badań obejmujących chorych z PE wysokiego ryzyka wskazują na istotną redukcję śmiertelności lub nawrotu PE po leczeniu trombolitycznym (Tabela 17.) [139]. Dlatego u chorych z PE wysokiego ryzyka należy podjąć leczenie trombolityczne, o ile nie występują bezwzględne przeciwwskazania do jego zastosowania. Niesprawdzone dane sugerują również, że leczenie trombolityczne może być bezpieczną i skuteczną alternatywą dla leczenia operacyjnego u chorych z PE i ruchomymi skrzeplinami w prawym sercu [304, 305].

U chorych z bezwzględnymi przeciwwskazaniami do trombolizy lub jeżeli metoda ta okazała się nieskuteczna, preferowanym sposobem leczenia jest embolektomia chirurgiczna. Jeżeli operacja nie jest możliwa w trybie natychmiastowym, można rozważyć przeprowadzenie embolektomii z użyciem cewnika lub rozfragmentowania materiału zato-

rowego, ale skuteczność i bezpieczeństwo wymienionych interwencji nie zostały dostatecznie udokumentowane.

### Zatorowość płucna niewysokiego ryzyka

Krótkoterminowe rokowanie u normotensyjnych chorych z PE niewysokiego ryzyka zwykle jest pomyślne. W większości przypadków ostrej PE niewysokiego ryzyka bez ciężkiej dysfunkcji nerek leczeniem z wyboru jest podawanie podskórne LMWH lub fondaparynuksu w dawkach dostosowanych do masy ciała, bez konieczności monitorowania. Zebrane dane pochodzące z sześciu badań klinicznych nie wykazały korzyści klinicznych z leczenia trombolitycznego w tej grupie chorych (Tabela 17.) [139].

*Zatorowość płucną umiarkowanego ryzyka* rozpoznaje się u chorych stabilnych hemodynamicznie w chwili przyjęcia, lecz z wykładnikami RVD i/lub uszkodzenia miokardium. W ostatnim badaniu przeprowadzonym w celu porównania terapii rTPA z zastosowaniem heparyny randomizacji poddano 256 chorych z PE umiarkowanego ryzyka i bez względnych przeciwwskazań do leczenia trombolitycznego [259]. Główny złożony punkt końcowy, zgon w trakcie hospitalizacji lub pogorszenie stanu klinicznego wymagające zintensyfikowania leczenia, obserwowano istotnie rzadziej w grupie poddanej trombolizie w porównaniu z chorymi leczonymi heparyną. Różnica wynikała z częstszej potrzeby wtórnej (ratunkowej) trombolizy w grupie leczonej heparyną w trakcie pobytu w szpitalu, podczas gdy leczenie trombolityczne nie wpływało na całkowitą śmiertelność. Wydaje się, że stosunek ryzyko/zysk płynący z leczenia trombolitycznego może być korzystny u wybranych chorych z PE umiarkowanego ryzyka, szczególnie u chorych bez podwyższonego ryzyka krwawień (Tabela 14.). Nadal istniejące kontrowersje wokół leczenia tej grupy chorych ma rozstrzygnąć rozpoczęte duże europejskie badanie kliniczne o charakterze międzynarodowym.

*Zatorowość płucną niskiego ryzyka* stwierdza się u chorych bez głównych czynników ryzyka zgonu zależnego

**Tabela 17.** Metaanaliza badań dotyczących leczenia trombolitycznego u chorych z zatorowością płucną

Wyniki	Badania obejmujące chorych z masywną PE			Badania wykluczające chorych z masywną PE		
	Tromboliza (n/N)	Heparyna (n/N)	Iloraz szans (95% CI)	Tromboliza (n/N)	Heparyna (n/N)	Iloraz szans (95% CI)
Nawracająca PE lub zgon	12/128 (9,4%)	24/126 (19,0%)	0,45 (0,22–0,92)	13/246 (5,3%)	12/248 (4,8%)	1,07 (0,50–2,30)
Nawracająca PE	5/128 (3,9%)	9/126 (7,1%)	0,61 (0,23–1,62)	5/246 (2,0%)	7/248 (2,8%)	0,76 (0,28–2,08)
Zgon	8/128 (6,2%)	16/126 (12,7%)	0,47 (0,20–1,10)	8/246 (3,3%)	6/248 (2,4%)	1,16 (0,44–3,05)
Masywne krwawienie	28/128 (21,9%)	15/126 (11,9%)	1,98 (1,00–3,92)	6/246 (2,4%)	8/248 (3,2%)	0,67 (0,24–1,86)

Dane z pozycji 139. piśmiennictwa. Artykuł opublikowany w *Circulation* Vol. 110, Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Porównanie stosowania trombolizy i heparyny jako leczenia wstępnego zatorowości płucnej: metaanaliza randomizowanych badań, 744-9. © (2004) American Heart Association, INC

n – liczba chorych, którzy osiągnęli końcowy punkt badania, N – całkowita liczba chorych

od PE i u nich można rozważyć wczesne wypisanie ze szpitala, jeżeli można zapewnić właściwą opiekę i leczenie antykoagulacyjne w warunkach ambulatoryjnych. Zawsze należy wówczas rozważyć nieswoiste czynniki ryzyka zgonu związane z chorym, a także ryzyko krwawień.

### Długoterminowe leczenie przeciwkrzepliwe i profilaktyka wtórna

Długoterminowe leczenie antykoagulacyjne chorych z PE ma na celu prewencję nawrotów VTE, zakończonych bądź niezakończonych zgonem. U większości chorych stosuje się VKA, podczas gdy u chorych z nowotworami skuteczną i bezpieczną alternatywą może być LMWH [306, 307]. Dawki VKA muszą być dostosowane tak, aby utrzymać terapeutyczną wartość INR wynoszącą 2,5 (zakres 2,0–3,0).

Większość badań skupiających się na długoterminowej antykoagulacji z powodu VTE obejmowało chorych z DVT, a tylko jedno dotyczyło w szczególności chorych z PE [308]. Jakkolwiek implikacje leczenia DVT i PE są podobne, istnieje zasadnicza różnica polegająca na tym, że jeśli pierwszym epizodem jest PE, nawroty występują 3-krotnie częściej także w postaci PE, w porównaniu z sytuacją, kiedy pierwszym epizodem jest DVT [10].

Potrzeba długotrwałego leczenia antykoagulacyjnego w DVT oparta jest na trzech liniach dowodowych wy-

wodzących się z badań klinicznych z randomizacją. Jedno z tych badań wykazało 20-procentowy odsetek objawowego powiększenia rozległości i/lub nawrotu zakrzepicy w ciągu 3 miesięcy u chorych z zakrzepicą żyły odstrzałkowej nieotrzymujących długotrwałego leczenia antykoagulacyjnego [309]. W innym natomiast stwierdzono brak skuteczności małych dawek heparyny niefrakcjonowanej jako alternatywy dla VKA u chorych po proksymalnej DVT [310]. Kolejne badania dowiodły, że skrócenie czasu leczenia do 4–6 tygodni skutkowało zwiększonym odsetkiem nawrotów w porównaniu z konwencjonalnym czasem terapii wynoszącym 3–6 miesięcy [311, 312].

Badania kliniczne oceniające różne długości trwania leczenia antykoagulacyjnego można podzielić na trzy kategorie ze względu na porównywany czas prowadzenia terapii: (i) krótki vs umiarkowany; (ii) różne umiarkowane czasy leczenia; (iii) leczenie przewlekłe vs umiarkowany czas leczenia. Główne wyniki tych badań są następujące: (i) u chorych z idiopatyczną DVT nie należy ograniczać czasu trwania leczenia antykoagulacyjnego do 4–6 tygodni; (ii) oczekuje się podobnego odsetka nawrotów, jeżeli antykoagulację odstawia się po 6 lub 12 miesiącach, jak i po 3 miesiącach; (iii) leczenie przewlekłe redukuje ryzyko nawrotu DVT o ok. 90%, lecz korzyść ta jest równoważo-

Zalecenia: pilne leczenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>Zatorowość płucna wysokiego ryzyka</b>		
• Antykoagulacja przy zastosowaniu heparyny niefrakcjonowanej powinna być niezwłocznie wdrożona u chorych z PE wysokiego ryzyka	I	A
• Hipotonia systemowa powinna być korygowana w celu uniknięcia progresji niewydolności RV i zgonu w przebiegu PE	I	C
• Zaleca się stosowanie leków wazopresyjnych u chorych z hipotonią w przebiegu PE	I	C
• Dopamina i dobutamina może być stosowana u chorych z PE oraz z niskim rzutem serca i prawidłowym ciśnieniem tętniczym	Ila	B
• Intensywne nawadnianie nie jest zalecane	III	B
• Chorzy z hipoksemią powinni otrzymywać tlen	I	C
• Terapia trombolityczna powinna być wdrożona u chorych z PE wysokiego ryzyka, u których stwierdza się wstrząs kardiogeny i/lub utrzymującą się hipotonię	I	A
• Chirurgiczna embolektomia jest zalecana jako alternatywne leczenie u chorych z PE wysokiego ryzyka, u których istnieją bezwzględne przeciwwskazania do stosowania trombolizy lub gdy była ona nieskuteczna	I	C
• Embolektomia przeszskórna lub fragmentacja skrzepin zlokalizowanych w proksymalnych odcinkach tętnic płucnych może być rozważana jako leczenie alternatywne dla chirurgicznej embolektomii u chorych wysokiego ryzyka, kiedy istnieją bezwzględne przeciwwskazania do stosowania trombolizy lub gdy była ona nieskuteczna	Ilb	C
<b>Zatorowość płucna niewysokiego ryzyka</b>		
• Antykoagulacja powinna być wdrożona niezwłocznie u chorych z wysokim lub pośrednim klinicznym prawdopodobieństwem PE jeszcze podczas trwania diagnostyki	I	C
• U chorych z PE niewysokiego ryzyka zaleca się LMWH lub fondaparinyksu jako leczenie wstępne	I	A
• U chorych z wysokim ryzykiem krwawienia i z ciężką niewydolnością nerek zaleca się leczenie wstępne heparyną niefrakcjonowaną w dawce z docelowym aPTT rzędu 1,5–2,5 razy norma	I	C
• Leczenie wstępne heparyną niefrakcjonowaną, LMWH lub fondaparinyksem powinno być kontynuowane przez 5 dni i następnie może być zastąpione doustną antykoagulacją tylko po utrzymaniu terapeutycznej wartości INR przez co najmniej 2 kolejne dni	I	A
• Nie zaleca się trombolizy u chorych z PE niewysokiego ryzyka, ale można rozważyć jej zastosowanie u określonych chorych z PE pośredniego ryzyka	Ilb	B
• Tromboliza nie powinna być stosowana u chorych z PE niskiego ryzyka	III	B

<sup>a</sup> klasa rekomendacji

<sup>b</sup> poziom wiarygodności dowodów

na częściowo przez ryzyko dużych krwawień [38, 311, 313, 314]. Zasadniczo VKA są wysoce skuteczne w zapobieganiu nawrotom DVT w trakcie leczenia, lecz nie eliminują ryzyka późniejszych nawrotów po jego zaprzestaniu [38, 314]. Tak więc czas trwania leczenia antykoagulacyjnego u konkretnego chorego jest wynikiem bilansu pomiędzy szacunkowym ryzykiem nawrotu po zaprzestaniu leczenia a ryzykiem powikłań krwotocznych w trakcie jego trwania. Dodatkowym czynnikiem może być niedo-  
godność leczenia z zastosowaniem VKA u chorych z wyjściowym INR 2–3, włączając potrzebę regularnej kontroli laboratoryjnej.

Aktywna choroba nowotworowa jest głównym czynnikiem ryzyka nawrotu DVT, a odsetek nawrotów wynosi ok. 20% w trakcie pierwszych 12 miesięcy od pierwszego epizodu [315, 316]. Jako czynnik ryzyka nawrotu, choroba nowotworowa przeważa nad wszystkimi innymi czynnikami ryzyka związanymi z chorem. Z tego też względu chorzy z nowotworami są kandydatami do stałego leczenia antykoagulacyjnego po pierwszym epizodzie PE. W badaniu klinicznym z randomizacją u chorych z DVT i nowotworem, należąca do LMWH dalterparyna podawana w dawce 200 U/kg przez 4–6 tygodni, a następnie 75% dawki wstępnej jeden raz dziennie przez okres do 6 miesięcy, okazała się bardziej skuteczna w zapobieganiu nawrotu DVT niż warfaryna [317]. Zgodnie z tym, u osób z DVT i z chorobą nowotworową zaleca się przynajmniej 6-miesięczne leczenie LMWH, a następnie jego kontynuację także przy użyciu LMWH lub VKA, trwającą tak długo, jak długo chorobę nowotworową uznaje się za aktywną [306].

Z wyjątkiem osób z chorobą nowotworową, ryzyko nawrotu VTE po zaprzestaniu leczenia wiąże się z naturą pierwszego epizodu VTE. Badanie śledzące losy chorych po pierwszym epizodzie PE wykazało, że odsetek nawrotów po zaprzestaniu leczenia wynosił ok. 2,5% rocznie w przypadku PE związanej z odwracalnymi czynnikami ryzyka, w porównaniu z 4,5% w przypadku idiopatycznej (niesprowokowanej) PE [308]. Podobne obserwacje poczyniono w innych prospektywnych badaniach klinicznych obejmujących chorych z DVT [311]. Odwracalne czynniki ryzyka obejmują zabieg chirurgiczny, uraz, choroby wewnętrzne, estrogenoterapię i ciążę. U chorych z PE na podłożu przejściowych (odwracalnych) czynników ryzyka preferowanym leczeniem jest 3-miesięczna terapia VKA, z dopuszczalnym wyjątkiem chorych z dystalną DVT związaną z przejściowymi czynnikami ryzyka. Nie zaleca się leczenia dłuższego niż 3 miesiące, pod warunkiem że czynnik wywołujący został usunięty.

Stratyfikacja ryzyka u chorych z idiopatyczną PE jest bardziej złożona i pozostaje zagadnieniem nierozstrzygniętym. Następujące czynniki ryzyka mogą być pomocne w identyfikacji chorych podwyższonego ryzyka odległego (ryzyko względne 1,5–2,0) nawrotu VTE: (i) jeden lub więcej wcześniejszych epizodów VTE; (ii) zespół przeciwciał antyfosfolipidowych; (iii) trombofilia wrodzona; (iv) płęć

męska vs żeńska; (v) rezydualna zakrzepica w żyłach proksymalnych. Dodatkowym czynnikiem ryzyka nawrotu VTE u chorych z PE może być RVD oceniana w badaniu echokardiograficznym w momencie wypisania ze szpitala [318]. Z drugiej strony wydaje się, że negatywny wynik oznaczenia dimeru D miesiąc po wycofaniu terapii VKA jest czynnikiem ochronnym wobec nawrotu VTE (ryzyko względne 0,4) [319].

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

Ustalając czas trwania leczenia antykoagulacyjnego, oprócz ryzyka nawrotu, należy rozpatrzyć również ryzyko powikłań krwotocznych. Wydaje się, że spośród czynników ryzyka dużych krwawień w trakcie leczenia antykoagulacyjnego, najistotniejsze znaczenie kliniczne mają następujące: (i) starszy wiek, szczególnie powyżej 75 lat; (ii) wywiad krwawienia z przewodu pokarmowego, zwłaszcza niezwiązany z przyczyną odwracalną; (iii) wcześniejszy udar zatorowy pochodzenia pozasercowego; przewlekła choroba nerek lub wątroby; (iv) równoczesne leczenie przeciwplatekowe (unikać, jeśli to możliwe); (v) inna poważna ostra lub przewlekła choroba; (vi) niedostateczna antykoagulacja; (vii) suboptymalne monitorowanie terapii antykoagulacyjnej.

Z powyższych rozważań wynika, że chorzy z idiopatyczną PE muszą być leczeni VKA przez okres co najmniej 3 miesięcy. U wszystkich chorych należy dokonać analizy ryzyka i korzyści z przewlekłego leczenia antykoagulacyjnego. Jest ono zalecane u chorych po pierwszym epizodzie idiopatycznej PE lub DVT i z małym ryzykiem krwawień, jeśli jest to zgodne z preferencjami chorego. Leczenie przewlekłe jest zalecane u większości chorych z drugim idiopatycznym epizodem DVT lub PE.

Wykazano, że zmniejszone dawki VKA stosowane przez dłuższy okres u chorych z idiopatyczną VTE są bezpieczne i skuteczne w porównaniu z placebo [320], lecz skuteczność ich była mniejsza, a bezpieczeństwo stosowania nie było większe w porównaniu z konwencjonalną, intensywną antykoagulacją [321]. Nie należy uogólniać tego podejścia, lecz zarezerwować dla wybranych przypadków.

Nieznana jest skuteczność przewlekłego leczenia antykoagulacyjnego o różnym czasie trwania w prewencji rozwoju nadciśnienia płucnego na podłożu zakrzepowozatorowym.

Trwają poszukiwania doustnego antykoagulantu do długotrwałego leczenia PE, niewymagającego monitorowania laboratoryjnego oraz dostosowania dawki. Obec-

Zalecenia: leczenie długoterminowe	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
• U chorych z PE wtórną do przejściowej (odwracalnej) obecności czynnika ryzyka zaleca się stosowanie VKA przez 3 miesiące	I	A
• U chorych z idiopatyczną PE zaleca się stosowanie VKA przynajmniej przez 3 miesiące	I	A
• U chorych z pierwszym epizodem idiopatycznej PE i niskim ryzykiem krwawienia, u których można utrzymać stabilną antykoagulację, można rozważyć stosowanie długotrwałej antykoagulacji	IIb	B
• U chorych z drugim epizodem idiopatycznej PE zaleca się długoterminowe leczenie antykoagulacyjne	I	A
• U chorych otrzymujących długotrwałą antykoagulację stosunek ryzyko/korzyści kontynuacji leczenia powinien być regularnie oceniany	I	C
• U osób z PE i chorobą nowotworową LMWH powinna być stosowana przez pierwsze 3–6 miesięcy...	IIa	B
po tym okresie, leczenie antykoagulacyjne VKA lub LMWH powinno być kontynuowane nieprzerwanie lub do czasu wyleczenia choroby nowotworowej	I	C
• U chorych z PE VKA powinny być dawkowane w celu utrzymania poziomu INR rzędu 2,5 (2,0–3,0) niezależnie od czasu trwania leczenia	I	A

<sup>a</sup> klasa zaleceń

<sup>b</sup> poziom wiarygodności

nie badane są co najmniej dwa typy leków doustnych do długoterminowego leczenia PE: dabigatran – selektywny inhibitor trombiny, oraz inhibitory czynnika Xa – riwaroksaban i apiksaban.

### Filtry żyłne

Przerwanie ciągłości żyły głównej dolnej jako metodę prewencji PE po raz pierwszy zaproponował Trousseau w roku 1868. Filtry żyłne stały się dostępne w późnych latach 60. ubiegłego wieku, a od prawie 30 lat możliwe jest ich wprowadzanie metodą przezskórną [322]. Filtry te umieszcza się zwykle w żyłę główną dolną (IVC). W przypadku lokalizacji zakrzepu w IVC poniżej spływu żył nerkowych może być konieczne wyższe umieszczenie filtra.

Stałe filtry w IVC mogą zapewnić dożywniłą ochronę przed PE; niemniej jednak ich obecność może się wiązać z wystąpieniem powikłań i następstw odległych, włączając nawrotowe epizody VTE i rozwój zespołu pozakrzepowego.

Powikłania związane z obecnością stałych filtrów w IVC są powszechne, lecz rzadko mają charakter śmiertelny [323]. Powikłania wczesne, obejmujące zakrzepicę w miejscu założenia filtra, występują u 10% chorych. Częściej obserwowane są powikłania późne, obejmujące nawrót VTE u prawie 20% oraz zespół pozakrzepowy u 40% chorych. W sumie okluzja IVC dotyka prawie 22% chorych po 5 latach oraz 33% chorych po 9 latach, niezależnie od zastosowania i czasu trwania antykoagulacji [324–326]. Inne rodzaje filtrów wprowadzanych do IVC zaprojektowano z założeniem, że zostaną usunięte po upłynięciu wymaganego okresu stosowania. Zaleca się usuwanie filtrów

czasowych w ciągu 2 tygodni po implantacji, jakkolwiek dostępne dane wskazują, że urządzenia te często pozostawia się *in situ* na okresy dłuższe. Częstość późnych powikłań wynosi wówczas 10%, a obejmują one przemieszczenie i zakrzepicę w obrębie filtra [327]. Dokładny stosunek korzyści do ryzyka przy stosowaniu filtrów w IVC jest trudny do ustalenia z uwagi na niekompletne obserwacje poszpitalne w większości serii przypadków, a także z uwagi na fakt, że opisy nawrotów choroby nie opierały się na obiektywnych badaniach w kierunku PE. W jedynym dotąd badaniu klinicznym z randomizacją 400 chorych z DVT (z lub bez PE) było leczonych albo jedynie antykoagulantami (heparyna niefrakcjonowana vs drobnocząsteczkowa plus antykoagulant doustny), albo antykoagulantami w połączeniu z umieszczeniem filtra w IVC. Podczas pierwszych 12 dni odsetek PE wynosił 1,1% w grupie z filtrem w IVC, natomiast 4,8% u chorych leczonych wyłącznie antykoagulantami ( $p=0,03$ ). Jednakże w trakcie 2-letniego okresu obserwacji różnica nie była istotna statystycznie. Pomimo że po 12 dniach nie stwierdzono różnic pod względem całkowitej śmiertelności (2,5% w każdej z grup), w grupie bez filtra cztery z pięciu zgonów spowodowanych było PE, natomiast żaden ze zgonów u chorych z filtrem nie był spowodowany PE [291]. Obecnie dostępne są dane z 8-letniego okresu obserwacji [324], które pokazują zmniejszone ryzyko nawrotu PE kosztem zwiększonego ryzyka nawrotu DVT, bez sumarycznego wpływu na przeżycie u chorych ze stałym filtrem w IVC.

Obecnie nie zaleca się systematycznego stosowania filtrów żylnych w populacji ogólnej z VTE. Z drugiej strony filtry żyłne mogą być użyte u chorych z bezwzględnie

Zalecenia: filtry żyłne	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
• Filtry IVC mogą być stosowane w przypadku istnienia absolutnych przeciwwskazań do antykoagulacji i wysokiego ryzyka nawrotu VTE	IIb	B
• Nie zaleca się rutynowego stosowania filtrów IVC u chorych z PE	III	B

<sup>a</sup> klasa rekomendacji

<sup>b</sup> poziom wiarygodności dowodów

IVC – żyła główna dolna, VTE – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

przeciwwskazaniami do leczenia antykoagulacyjnego i z wysokim ryzykiem nawrotu VTE, przykładowo w okresie bezpośrednio po operacji neurochirurgicznej lub innym większym zabiegu chirurgicznym. Użycie filtrów można również rozważyć u ciężarnych, u których w tygodniach przed porodem wystąpiła rozległa zakrzepica. Czasowe filtry powinny być usunięte, kiedy tylko możliwe jest rozpoczęcie leczenia antykoagulacyjnego; jednakże nie ma danych pochodzących z prospektywnych badań klinicznych z randomizacją wskazujących optymalny okres stosowania filtra w IVC.

Nie ma danych uzasadniających rutynowe zastosowanie filtrów żylnych u chorych z proksymalną balotującą zakrzepicą żył głębokich. W jednej serii przypadków odsetek nawrotów PE wśród chorych, którzy otrzymali odpowiednie leczenie antykoagulacyjne, był niski (3,3%) [328]. Również planowane leczenie trombolityczne nie jest wskazaniem do profilaktycznego założenia filtra.

## Zagadnienia szczególne

### Ciąża

Częstość występowania PE w ciąży waha się od 0,3 do 1 na 1000 porodów [329]. Zatorowość płucna jest główną przyczyną związanych z ciążą zgonów matek w krajach rozwiniętych [330]. Ryzyko PE jest wyższe w okresie potogu, szczególnie po cięciu cesarskim. Cechy kliniczne PE w ciąży nie różnią się w porównaniu ze stanem poza ciążą [331]. Ciężarne często zgłaszają uczucie braku tchu, a objaw ten powinien być interpretowany z rozwagą, zwłaszcza kiedy jest izolowany, a jego wystąpienie nie ma charakteru ciężkiego lub ostrego. W czasie ciąży PaO<sub>2</sub> jest prawidłowe, jednakże krew tętnicza powinna być pobierana w pozycji pio-

nowej, ponieważ w trzecim trymestrze PaO<sub>2</sub> może być niższe w pozycji horyzontalnej [332].

### Rozpoznanie zatorowości płucnej w ciąży

W diagnostyce podejrzewanej PE u ciężarnej obawy budzi ekspozycja płodu na promieniowanie jonizujące. Ryzyko przeoczenia potencjalnie zagrażającego śmiercią rozpoznania przeważa jednak nad obawami. Co więcej, błędne przypisanie rozpoznania PE ciężarnej jest także nacechowane ryzykiem, ponieważ niepotrzebnie naraża płód i matkę na niebezpieczeństwo wynikające z leczenia antykoagulacyjnego. Dlatego badania diagnostyczne powinny zmierzać do jednoznacznego rozpoznania.

Osoczowe stężenie dimeru D fizjologicznie wzrasta w przebiegu ciąży, jednakże w przeprowadzonym badaniu prospektywnym ok. 50% kobiet w 20. tygodniu ciąży miało prawidłowe stężenie dimeru D [85]. Prawidłowe stężenie dimeru D u kobiet ciężarnych ma podobną wartość wykluczającą jak u innych chorych. Dlatego należy je oznaczyć, nawet gdy prawdopodobieństwo uzyskania wyniku negatywnego jest niższe niż u innych chorych z podejrzeniem PE, w celu uniknięcia niepotrzebnej ekspozycji płodu na promieniowanie rentgenowskie. Podwyższone stężenie dimeru D powinno skłonić do wykonania CUS, ponieważ wynik pozytywny tego badania uzasadnia rozpoczęcie antykoagulacji bez konieczności obrazowania klatki piersiowej. W razie uzyskania negatywnego wyniku badania ultrasonograficznego, należy kontynuować proces diagnostyczny.

Tabela 18. prezentuje dawkę promieniowania pochłoniętą przez płód podczas różnych badań diagnostycznych. Za górną granicę w odniesieniu do niebezpieczeństwa uszkodzenia płodu uważa się wartość 50 mSv (50 000 µGy) [333]; wszystkie wymienione typy badań radiologicznych znajdują się poniżej tej granicy. Ostatnie dane dotyczące CT klatki piersiowej sugerują, że w pierwszym i drugim trymestrze dawka promieniowania pochłonięta przez płód jest niższa niż podczas scyntygrafii perfuzyjnej płuc [334], dlatego można ją przeprowadzić z zachowaniem bezpieczeństwa. Jednakże scyntygrafia perfuzyjna płuc jest również rozsądnym wyborem; cechuje ją wysoka częstość jednoznacznych rozpoznań (75%), a retrospektywne badania wykazały doskonałe wyniki u kobiet ciężarnych pozostawionych bez leczenia na podstawie prawidłowych skanów perfuzyjnych [331]. Scyntygrafia perfuzyjna wypada korzystnie w porównaniu z CT, w odniesieniu do ekspozycji tkanek sutka na promieniowanie. Wydaje się, że faza wentylacyjna nie wnosi informacji uzasadniających dodatkowe napromieniowanie. Preferowaną metodą diagnostyczną u kobiet, u których nie uzyskano rozpoznania metodą scyntygrafii perfuzyjnej jest CT; dające w porównaniu z angiografią płucną, istotnie mniejszą ekspozycję płodu na promieniowanie rentgenowskie (2,2–3,7 mSv) [333].

### Leczenie zatorowości płucnej w ciąży

Leczenie PE u ciężarnych opiera się na heparynie – niefrakcjonowanej albo drobnocząsteczkowej; żadna z nich

**Tabela 18.** Szacowana dawka promieniowania pochłonięta przez płód podczas diagnostycznych procedur w kierunku zatorowości płucnej

Badanie	Szacowane napromieniowanie	
	µGy	mSv
Zdjęcie RTG klatki piersiowej	<10	0,01
Scyntygrafia perfuzyjna płuc z użyciem technetu 99 m – związanego z albuminą	60–120	0,06–0,12
Scyntygrafia wentylacyjna płuc	200	0,2
Angiografia CT		
Pierwszy trymestr	3–20	0,003–0,02
Drugi trymestr	8–77	0,008–0,08
Trzeci trymestr	51–130	0,051–0,13
Angiografia płucna z dostępu udowego	2210–3740	2,2–3,7
Angiografia płucna z dostępu ramieniowego	<500	<0,5

Dane z pozycji 333. i 334. piśmiennictwa



nie przechodzi przez łożysko oraz do mleka matki w istotnych ilościach. Rosnące doświadczenie sugeruje, że LMWH są bezpiecznym lekiem w ciąży [335, 336], a ich stosowanie jest poparte licznymi doniesieniami [337, 338]. Ponieważ brakuje swoistych danych dla warunków ciąży, leczenie opiera się na dawkach LMWH dostosowanych do masy ciała. U kobiet z wybitnie nieprawidłową masą ciała, niewydolnością nerek lub w innych przypadkach, kiedy uznaje się to za konieczne, należy rozważyć modyfikację dawki wg oznaczeń aktywności anty-Xa. Terapię heparyną należy prowadzić przez cały okres ciąży. Z uwagi na brak danych w ciąży, fondaparynuks nie może być stosowany w tej sytuacji. Leki z grupy VKA przechodzą przez łożysko, opisano związane z ich stosowaniem w pierwszym trymestrze występowanie embriopatii [339], podawane zaś w trzecim trymestrze mogą 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.

Pomimo że niektórzy eksperci zalecają ostrożne stosowanie warfaryny w drugim trymestrze ciąży, poprzez analogię do często stosowanego schematu u ciężarnych z mechaniczną zastawką serca [340], należy unikać takiego podejścia terapeutycznego, jeśli tylko jest to możliwe. Szczególnej uwagi wymaga postępowanie w trakcie porodu. Nie można przeprowadzić znieczulenia zewnątrzoponowego, jeżeli nie zaprzestano podawania LMWH co najmniej 12 godz. przed założeniem cewnika zewnątrzoponowego, a wznowienie leczenia antykoagulacyjnego możliwe jest po 12–24 godz. od usunięcia cewnika. W każdym przypadku zalecana jest ścisła współpraca położnika, anestezjologa i lekarza prowadzącego.

Po porodzie heparynę można zastąpić lekami z grupy VKA. Leczenie antykoagulacyjne należy kontynuować co najmniej 3 miesiące po porodzie. VKA mogą być przyjmowane przez matki karmiące.

Opublikowano dane o 36 kobietach leczonych lekami trombolitycznymi, z czego u ok. 1/3 wskazaniem była masywna PE [341]. Najczęściej stosowanym związkami były streptokinaza, która nie przechodzi – podobnie jak prawdopodobnie i inne leki trombolityczne – przez łożysko. Jednakże całkowita częstość krwawień u matek wynosi ok. 8%, głównie są to krwawienia z dróg rodnych. Powyższe ryzyko nie wydaje się wysokie w porównaniu z śmiertelnością wśród chorych z masywną zatorowością płucną leczonych wyłącznie heparyną. W okresie okołoporodowym nie należy stosować leczenia trombolitycznego, z wyjątkiem niezwykle ciężkich przypadków oraz jeśli nie ma możliwości natychmiastowego przeprowadzenia embolektomii chirurgicznej. Wskazania do stosowania filtrów żylnych są podobne jak u innych chorych z PE.

**Podsumowując**, u ciężarnych z klinicznym podejrzeniem PE niezbędne jest postawienie ścisłego rozpoznania z uwagi na konieczność przedłużonego leczenia heparyną.

Wszystkie techniki diagnostyczne, włączając CT, mogą być stosowane bez istotnego ryzyka dla płodu. W potwierdzonej PE zaleca się użycie heparyn drobnocząsteczkowych; VKA nie są zalecane w pierwszym i trzecim trymestrze ciąży, w drugim natomiast można rozważyć ich zastosowanie z zachowaniem ostrożności.

Leczenie antykoagulacyjne należy kontynuować co najmniej 3 miesiące po porodzie.

## Nowotwór złośliwy

Związek między PE a chorobą nowotworową jest dobrze udokumentowany. Zarówno badania kohortowe, jak i próby kliniczne wskazują, że u 10% chorych z idiopatyczną lub niesprowokowaną PE w czasie 5–10-letniego okresu obserwacji rozwija się nowotwór [342–344].

Ryzyko zakrzepicy wśród chorych z nowotworami jest ok. 4-krotnie większe niż w populacji ogólnej i wzrasta do wartości ok. 6,7-krotnie większej w trakcie chemioterapii [345]. Liczne leki przeciwnowotworowe, podobnie jak leki stosowane w terapii wspomagającej, wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń zatorowo-zakrzepowych w układzie żylnym. Wydaje się, że w rozwoju zakrzepicy u osób z chorobą nowotworową połączenie terapii hormonalnej i chemioterapii ma działanie synergistyczne [346]. Także zastosowanie leków hamujących angiogenezę, jak talidomid, często jest powikłane wystąpieniem zakrzepicy [347, 348].

U chorych z nowotworami z VTE bardziej prawdopodobne jest wystąpienie nawrotowych powikłań zatorowych oraz dużych krwawień w porównaniu z chorymi bez współistniejącego procesu złośliwego [315, 316]. Ryzyko tych powikłań koreluje z zaawansowaniem choroby nowotworowej. Zastosowanie mniej lub bardziej zaawansowanych technik obrazowych, takich jak ultrasonografia, badania endoskopowe przewodu pokarmowego, obrazowanie CT i metodą rezonansu magnetycznego oraz badania z dziedziny medycyny nuklearnej do rutynowych badań przesiewowych w kierunku choroby nowotworowej u chorych z tak zwaną idiopatyczną PE nadal jest kontrowersyjne mimo intensywnych badań [76, 82, 349, 350]. Większość autorów uważa, że gruntowne badanie należy przeprowadzić tylko wtedy, kiedy szczegółowy wywiad, badanie fizykalne, rutynowe badanie krwi lub zdjęcie RTG klatki piersiowej sugerują duże prawdopodobieństwo nowotworu [351–353].

Związek pomiędzy nowotworem a aktywacją układu krzepnięcia znany jest od czasów Trousseau. Stan nadkrzepliwości, często spotykany u chorych z nowotworem, nie jest jedynie istotnym czynnikiem ryzyka zakrzepicy, może odgrywać bowiem rolę również w progresji guza i tworzeniu przerzutów. Donoszono o przeciwnowotworowym działaniu heparyny i innych antykoagulantów [354, 355]. Wyniki badania z randomizacją [307] wskazującego na korzystne efekty działania LMWH na biologię guza wspierają tę koncepcję, która nadal podlega aktywnym badaniom.

Opublikowano kilka prac dotyczących korzystnego działania LMWH w porównaniu do pochodnych kumaryny. W badaniu CLOT (*Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin Versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent VTE In Patients With Cancer*) [306] zastosowanie dalteparyny w porównaniu do antykoagulantów doustnych wiązało się z poprawą przeżycia u chorych z guzami litymi bez przerzutów w momencie wystąpienia ostrego zdarzenia zatorowo-zakrzepowego w układzie żylnym. W badaniu FAMOUS (*Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study*) [307] opisywane korzyści dotyczące przeżycia zaobserwowano jedynie w podgrupie chorych z lepszym rokowaniem, natomiast u chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową nie stwierdzono podobnego zjawiska. Wszystkie badania wydają się wskazywać na duży profil bezpieczeństwa stosowania LMWH u osób z chorobą nowotworową, co sugeruje, że w tym kontekście leki te są bezpieczniejsze niż VKA. U chorych z nowotworem i PE należy rozważyć stosowanie LMWH przez pierwsze 3–6 miesięcy, a po tym okresie wskazana jest kontynuacja leczenia antykoagulacyjnego z użyciem LMWH lub VKA, przewlekłe lub do momentu uznania chorego za wyleczonego z choroby nowotworowej.

**Podsumowując**, nowotwór złośliwy jest istotnym czynnikiem predysponującym do rozwoju i nawrotów VTE. Nie zaleca się jednak przeprowadzania rutynowych badań przesiewowych w kierunku nowotworu u chorych z pierwszym epizodem idiopatycznej PE. U chorych z nowotworem z potwierdzoną PE należy rozważyć zastosowanie LMWH przez pierwsze 3–6 miesięcy leczenia antykoagulacyjnego, które powinno być kontynuowane przewlekłe lub do czasu pełnego wyleczenia.

## Skrzepliny w prawym sercu

U chorych z PE nie jest rzeczą niezwykłą stwierdzenie skrzepliny w prawym sercu podczas badania echokardiograficznego. Chorzy ze skrzepliną w prawym sercu mają niższe systemowe ciśnienie krwi, częściej występuje u nich hipotonia, mają wyższą częstotliwość akcji serca, a także częściej obserwuje się u nich hipokinezę RV w porównaniu z innymi chorymi z PE [157, 159]. Powyższe niekorzystne zależności tłumaczą względnie wysoką częstość występowania skrzeplin w prawym sercu (7–18%) u chorych z PE przyjmowanych na oddziały intensywnej opieki medycznej [156, 305, 356]. Rozpowszechnienie skrzeplin w prawym sercu u niewyselekcjonowanych chorych z PE wynosi poniżej 4% i prawdopodobnie nie uzasadnia rutynowego wykonywania echokardiografii u stabilnych klinicznie chorych [159].

U chorych z PE obecność skrzeplin w prawym sercu, zwłaszcza ruchomych, znajdujących się tam przejściowo w drodze z żył obwodowych do płuc, wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością wczesną [159, 304, 305, 357]. Nie jest jasne, czy skrzeplina w prawym sercu jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu. Dostępne dane wskazują jednak, że obecność ruchomych skrzeplin w prawym sercu na-

leży rozpatrywać jako stan zagrożenia życia związany z wysokim ryzykiem nawrotu PE. Odsetek zgonów wśród chorych z pozostawioną bez leczenia ruchomą skrzepliną w prawym sercu osiąga wg doniesień wartość 80–100% [304, 358]. U chorych tych rodzaj leczenia z wyboru pozostaje kontrowersyjny. Według danych pochodzących z rejestru ICOPER, preferowaną opcją było leczenie trombolityczne, lecz śmiertelność 14-dniowa wynosiła ponad 20% [159]. Doskonałe wyniki takiego leczenia obserwowano natomiast w ostatniej serii przypadków obejmujących 16 chorych, u których zarejestrowano zniknięcie 50, 75 oraz 100% skrzeplin w czasie odpowiednio 2, 12 oraz 24 godz. po zastosowaniu trombolizy [157]. Wszyscy chorzy przeżyli 30 dni, pomimo że zniknięcie skrzeplin było raczej wynikiem embolizacji krążenia płucnego niż lizy skrzepu *in situ*. Należy jednak wziąć pod uwagę preferowanie przez wydawców publikacji „pozytywnych”, dostępne obecnie dane nie pozwalają nam określić u poszczególnych chorych wskaźnika przeżycia po zastosowaniu leczenia trombolitycznego w porównaniu z leczeniem chirurgicznym.

Zastosowanie wyłącznie heparyny może być niewystarczające nawet u chorych, których stan kliniczny wydaje się dobry [159, 304, 357]. Metodami alternatywnymi są embolektomia chirurgiczna lub przy użyciu cewnika, lecz dane na ten temat są skąpe. Embolektomia chirurgiczna wydaje się leczeniem z wyboru w przypadku skrzepliny „jeźdźca” w obrębie otworu owalnego [359], choć donoszono również o dobrych wynikach uzyskanych za pomocą leczenia zachowawczego [359, 360]. Jakikolwiek rodzaj leczenia zostanie wybrany, nie należy opóźniać wdrożenia terapii: w przypadku bezdyskusyjnego uwidocznienia ruchomej skrzepliny w prawym sercu nie są konieczne dalsze badania diagnostyczne.

**Podsumowując**, skrzepliny w prawym sercu, szczególnie gdy są ruchome, tj. znajdują się tam przejściowo przemieszczając się z żył systemowych, wiążą się z istotnie zwiększonym ryzykiem wczesnej śmiertelności u chorych z ostrą PE. Niezbędne jest natychmiastowe leczenie, lecz z uwagi na brak badań klinicznych z randomizacją jego optymalny rodzaj jest kontrowersyjny. Skuteczne wydają się zarówno embolektomia, jak i tromboliza, mniejszą efektywność wykazuje natomiast leczenie wyłącznie heparyną.

## Trombocytopenia indukowana heparyną

Trombocytopenia indukowana heparyną (ang. *heparin induced thrombocytopenia*, HIT) to potencjalnie groźne powikłanie leczenia heparyną. Rodzaj HIT, w którego patogenie pośredniczy układ odpornościowy, określa się jako typ II, w celu odróżnienia go od innych, nieimmunologicznych, łagodniejszych postaci. U jego podłoża leżą immunoglobuliny klasy G skierowane przeciwko kompleksowi heparyna-czynnik płytkowy 4 [361, 362]. HIT typu II występuje zwykle pomiędzy 5. a 14. dniem ekspozycji na heparynę lub wcześniej w sytuacji ponownego podawania. Paradoksalnie, pomimo umiarkowanego do znacznego spadku liczby

platek krwi, chorzy z HIT należą do grupy wysokiego ryzyka epizodów zatorowo-zakrzepowych w obrębie naczyń żylnych i tętnicznych.

Wiele czynników wpływa na częstość występowania HIT: rodzaj heparyny (heparyna niefrakcjonowana > LMWH > fondaparynuks); typ choroby (chory chirurgiczny > internistyczny); oraz płeć (kobiety > mężczyźni). Częstość HIT waha się od 1 do 3% u chorych leczonych heparyną niefrakcjonowaną oraz 1% u chorych otrzymujących LMWH. Ostatnia metaanaliza nie potwierdziła jednak rzadszego występowania HIT wśród chorych z VTE leczonych LMWH w porównaniu z heparyną niefrakcjonowaną [363]. HIT typu II pojawia się u ok. 2% chorych poddanych zabiegom kardio- lub torakochirurgicznym wymagającym krążenia pozaustrojowego [361, 364].

HIT typu II należy podejrzewać u wszystkich chorych z wcześniej prawidłową liczbą płytek, u których wystąpił jej spadek do wartości poniżej 100 000/mm<sup>3</sup> lub poniżej 50% wartości wyjściowej. Rozpoznanie HIT zawsze wymaga potwierdzenia poprzez wykluczenie innych przyczyn trombocytopenii, a także za pomocą testów immunologicznych [362].

W razie podejrzenia HIT typu II należy przerwać leczenie heparyną, a chory nadal wymagający antykoagulacji musi zostać przestawiony na leczenie alternatywne, do momentu powrotu liczby płytek krwi do wartości 100 000/mm<sup>3</sup>. Lekami skutecznymi w terapii powikłań HIT są bezpośrednio inhibitory trombiny, jak lepirudyna i argatroban [365]. Izolowana antykoagulacja doustna jest przeciwwskazana w ostrej fazie choroby, lecz można ją rozpatrywać jako leczenie długoterminowe epizodów zatorowo-zakrzepowych.

Nie było formalnego doniesienia o przypadku HIT po leczeniu fondaparynuksem [366], który z kolei opisywany był anegdotycznie jako środek zastosowany w leczeniu HIT typu II.

**Podsumowując**, HIT jest zagrażającym życiu powikłaniem terapii heparyną na tle immunologicznym. Istotne dla jego wczesnego wykrywania jest monitorowanie liczby płytek krwi. Leczenie obejmuje zaprzestanie podawania heparyny i włączenie leku alternatywnego, jeżeli nadal wymagana jest antykoagulacja.

## Przewlekłe zatorowo-zakrzepowe nadciśnienie płucne

Przewlekłe zatorowo-zakrzepowe nadciśnienie płucne (CTEPH) jest względnie rzadkim powikłaniem PE [367]. U chorych z CTEPH pierwotny materiał zatorowy jest zastępowany przez okres miesięcy i lat tkanką włóknistą włączoną w błonę środkową i wewnętrzną tętnic płucnych. Materiał ten może rozciągać się do segmentalnych lub subsegmentalnych gałęzi tętnic płucnych. Może zachodzić częściowa rekanalizacja lub całkowita okluzja zajętych naczyń płucnych.

Przewlekłe zwężenie płucnego łóżyska naczyniowego skutkuje postępującym wzrostem oporu w tętnicy płucnej, ostatecznie prowadzącym do niewydolności prawego

serca [274]. Początkowa faza choroby jest bezobjawowa, po czym pojawia się postępująca duszność i hipoksemia. W późnym stadium choroby mogą być obecne wszystkie objawy zaawansowanej niewydolności prawej komory serca. CTEPH należy podejrzewać u każdego chorego z nadciśnieniem płucnym [368]. Strategia diagnostyczna opiera się na echokardiografii, scyntygrafii perfuzyjnej, CT, cewnikowaniu prawego serca oraz angiografii płucnej [369]. Postępowanie terapeutyczne ma na celu leczenie niewydolności prawej komory serca oraz obniżenie oporu w tętnicy płucnej. Doniesienia wstępne sugerują pewną poprawę hemodynamiczną i czynnościową po zastosowaniu analogów prostacyklin, antagonistów receptora endotelinowego oraz inhibitorów fosfodiesterazy-5. Skuteczność jakiegokolwiek leczenia zachowawczego jest jednak ograniczona substratem morfologicznym zwężenia tętnicy płucnej. Dlatego też potencjalni kandydaci do przewlekłego leczenia zachowawczego CTEPH to chorzy nieoperacyjni oraz tacy, u których nie zdołano przywrócić hemodynamiki zbliżonej do prawidłowej.

Płucna tromboendarterektomia (endarterektomia) została wprowadzona w 1957 r. i od tego czasu stała się względnie powszechnym sposobem leczenia CTEPH. Opracowane przez Amerykańskie Kolegium Chirurgów Klatki Piersiowej [370] kryteria selekcji chorych do tej operacji są następujące: (i) niewydolność serca w stopniu III lub IV wg NYHA (*New York Heart Association*); (ii) naczyniowy opór płucny większy niż 300 dyn s cm<sup>-5</sup>; (iii) dostępne chirurgicznie skrzepliny w głównych, płatowych bądź segmentalnych tętnicach płucnych; (iv) brak ciężkich schorzeń współistniejących.

W przeciwieństwie do prostej embolektomii, chirurgiczne usunięcie materiału zawężającego wymaga prawdziwej endarterektomii [371]. Z tego powodu operacja jest przeprowadzana przy użyciu krążenia pozaustrojowego, w głębokiej hipotermii oraz z całkowitym zatrzymaniem pracy serca w celu zapewnienia odpowiedniej widoczności. Wykonuje się nacięcie głównych tętnic płucnych i ustala się właściwy poziom endarterektomii w obrębie ściany. Następnie płaszczyzna endarektomii zostaje przedłużona do segmentalnych, a czasami subsegmentalnych odgałęzień każdej z tętnic płatowych, co wykonuje się z użyciem specjalnych narzędzi ssących [372].

Jako że nie istnieje obecnie system klasyfikacji przedoperacyjnej CTEPH, osoby z tym schorzeniem mogą być klasyfikowane po zabiegu wg lokalizacji i typu zmian znalezionych w trakcie operacji [373]. Typ 1 charakteryzuje się obecnością skrzepliny w głównych tętnicach płatowych; typ 2 – pogrubieniem i włóknieniem błony wewnętrznej proksymalnie w stosunku do tętnic segmentalnych; typ 3 – zajęciem wyłącznie dystalnych tętnic segmentalnych; typ 4 – zajęciem tętniczek dystalnych bez widocznej choroby zatorowo-zakrzepowej.

Śmiertelność okołoperacyjna wiąże się z ciężkością choroby i wynosi 4% u chorych z płucnym oporem naczyniowym poniżej 900 dyn s cm<sup>-5</sup> przed operacją oraz

20% u chorych z płucnym oporem naczyniowym ponad 1200 dyn s cm<sup>-5</sup>. Wyniki czynnościowe tromboendarterektomii płucnej są doskonałe i w zasadzie długotrwale stabilne [374, 375], a odsetek 3-letniego przeżycia wynosi 80% [376]. Pomimo że ostatnie dane wykazały, iż 2-letnia skumulowana częstość występowania CTEPH po objawowej PE wynosi 3,8% [377], nie można jeszcze sformułować zaleceń dotyczących badań przesiewowych w kierunku CTEPH u chorych, którzy przeżyli PE.

**Podsumowując**, CTEPH jest ciężkim, choć rzadkim powikłaniem PE. Przynosząca doskonałe wyniki endarterektomia płucna powinna być rozpatrywana jako leczenie z wyboru, gdy tylko jest możliwa. Leki działające na krążenie płucne dla chorych, u których nie jest możliwe przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego lub okazał się on nieskuteczny, są obecnie poddawane badaniom klinicznym.

## Niezakrzepowa zatorowość płucna

### Zatorowość septyczna

Zatorowość septyczna w krążeniu płucnym jest stosunkowo rzadkim schorzeniem. Septyczne zatory płucne najczęściej wiążą się z zapaleniem wsierdza w obrębie zastawki trójdzielnej, co spotyka się głównie u narkomanów [378], ale także u chorych z zakażonymi cewnikami założonymi na stałe i elektrodami rozruszników serca [379], u chorych z obwodowym septycznym zakrzepowym zapaleniem żył oraz po przeszczepie narządów [380]. Typowe objawy to gorączka, kaszel i krwioplucie. Zasadniczo leczenie antybiotykami jest skuteczne; czasem źródło zatoru musi być usunięte chirurgicznie [381].

### Wewnątrznaczyniowe ciała obce

Zator w tętnicach płucnych może być spowodowany obecnością różnych typów wewnątrznaczyniowych ciał obcych. Są to złamane cewniki, przewodnice, filtry na żyłę główną dolną [382–384], a ostatnio także spirale embolizacyjne i elementy stentów wewnątrznaczyniowych. Większość wewnątrznaczyniowych ciał obcych znajdująca się w tętnicach płucnych, reszta zaś w prawym sercu lub żyłę główną dolną [385]. Często udaje się je usunąć przy użyciu pętli [386, 387].

### Zator tłuszczowy

Zespół zatoru tłuszczowego jest powiązaniem objawów i oznak oddechowych, hematologicznych, neurologicznych i skórnych związanych z urazem oraz kilkoma innymi stanami chirurgicznymi i internistycznymi. Częstość występowania tego zespołu klinicznego jest niska (<1%), podczas gdy zatorowość tkanką tłuszczową szpiku wydaje się prawie nieuniknioną konsekwencją złamań kości długich [388]. Manifestacja kliniczna może być piorunująca, z płucną i systemową zatorowością tłuszczem, niewydolnością prawej komory i zapaścią sercowo-naczyniową [389]. Częściej wy-

stąpienie objawów ma charakter stopniowy, z hipoksemią, objawami neurologicznymi, gorączką i wybroczynową wysypką, typowo 12–36 godz. po urazie [390]. Donoszono o wystąpieniu zatoru tłuszczowego w innych sytuacjach [388], takich jak liposukcja [391], infuzje propofolu lub preparatów lipidowych [392], a także u chorych z martwicą i stłuszczeniem wątroby [393].

Patogeneza zespołu zatoru tłuszczowego nie została całkowicie zrozumiana [394], a leczenie nie jest swoiste i ma charakter podtrzymujący.

### Żyłny zator powietrzny

Żyłny zator powietrzny jest następstwem przedostania się powietrza (lub innego gazu pochodzenia egzogenego) z pola operacyjnego lub innego miejsca kontaktu z otoczeniem do naczyniowego łóżyska żylnego i tętniczego, co prowadzi do następstw systemowych [395]. Śmiertelność i zachorowalność z powodu naczyniowego zatoru powietrznego jest bezpośrednio związana z objętością uwięzionego gazu oraz szybkością gromadzenia. W opisach przypadków nieumyślnego donaczyniowego podania powietrza śmiertelna objętość dla osoby dorosłej wahała się między 200 a 300 ml lub 3–5 ml/kg wstrzykiwanych z szybkością 100 ml/s [397].

Głównym skutkiem żylnego zatoru powietrznego jest zablokowanie płucnej drogi odpływu z prawej komory lub zablokowanie arterioli płucnych mieszaniną pęcherzyków powietrza i powstałymi w sercu fibrynolizycznymi skrzepami. Następstwem jednej i drugiej sytuacji jest dysfunkcja i niewydolność sercowo-naczyniowa. Zasadnicze cele postępowania obejmują: zabezpieczenie przed dalszym przedostawaniem się powietrza do krwioobiegu, zmniejszenie objętości uwięzionego gazu, jeżeli jest to możliwe, a także wsparcie hemodynamiczne [395].

Chorych z podejrzeniem zatoru powietrznego należy ułożyć w pozycji lewobocznej z głową skierowaną w dół. Sporadycznie wykonuje się śródoperacyjną aspirację igłową w celu usunięcia dużych pęcherzy powietrza [394, 395].

Istnieją liczne opisy przypadków i opisy serii przypadków ilustrujące potencjalne korzyści z tlenowej terapii hiperbarycznej, zwłaszcza w obecności tętniczego zatoru mózgowego [395].

### Zator płynem owodniowym

Jest to rzadkie, lecz katastrofalne w skutkach powikłanie specyficzne dla ciąży. Zator płynem owodniowym występuje w 1/8000–1/80 000 ciąż, jednak wiąże się z wysoką śmiertelnością matek i płodów (wynoszącą odpowiednio 80% i 40%). Jest to złożone zjawisko, począwszy od umiarkowanej dysfunkcji narządowej, aż do zaburzeń krzepnięcia, zapaści sercowo-naczyniowej i zgonu.

Stan ten występuje, kiedy płyn owodniowy przedostaje się do strumienia krwi poprzez małe rozdzarcia żył macicznych w trakcie porodu fizjologicznego. Nagle pojawiające się duszność, sinica oraz objawy wstrząsu postępują szybko aż do rozwinięcia się objawów zapaści krążeni-

wo-oddechowej i ciężkiego obrzęku płuc. Patofizjologia zatoru płynem owodniowym jest wieloczynnikowa i słabo poznana. Rozpoznanie stawia się drogą wykluczenia, a leczenie ma charakter podtrzymujący [398].

### Zator talkiem

Wiele substancji, takich jak trójkrzemian magnezowy (talk), skrobia i celuloza, jest wykorzystywanych jako substancja wypełniająca do wytwarzania leków. Wiele leków przygotowanych jako leki doustne, jak amfetamina, metylfenidat, hydromorfon, dekstropropoksyfen, jest rozdrabnianych i przekształcanych w formę płynną przez narkomanów, a następnie przyjmowanych dożylnie. Częsteczki wypełniacza zostają następnie uwięzione w płucnym łożysku naczyniowym, co prowadzi do zakrzepicy i tworzenia wewnątrznaczyniowych ziarniników.

### Zator nowotworowy

W badaniach pośmiertnych wewnątrznaczyniowe nowotworowe zatory płucne obserwowane są do 26% przypadków, lecz znacznie rzadziej stwierdza je się przyżyciowo [399]. Nowotworowy zator płucny radiologicznie naśladuje zapalenie płuc, gruźlicę lub chorobę śródmiąższową płuc. Stosując odpowiednie metody obrazowania, można zidentyfikować wewnątrzsercowe źródło zatoru. Analizując mikroskopowe płucne zatory nowotworowe związane z dusznością, Kane i wsp. stwierdzili, że najczęstszą ich przyczyną były raki piersi i prostaty, a następnie

rak wątroby oraz rak żołądka i trzustki [400]. Ponieważ w większości przypadków rozpoznanie jest stawiane *post mortem*, nie prowadzono intensywnych prac nad leczeniem tej jednostki chorobowej. Są jednak doniesienia o ograniczonej skuteczności chemioterapii.

### Przypadki rzadkie

Znane są doniesienia opisujące rzadkie niezakrzepowe przyczyny PE, jak: zator bawełną, bąblowcem, olejem jodowanym, metaliczną rtęcią, cementem (polimetylometakrylan), które mogą tłumaczyć przypadki mniej lub bardziej ciężkiej PE o różnej manifestacji klinicznej.

**Podsumowując**, niezakrzepowa PE nie jest odrębnym zespołem objawów klinicznych. Może być spowodowana różnymi rodzajami materiału zakrzepowego i skutkować szerokim spektrum objawów klinicznych, co utrudnia rozpoznanie. Konsekwencje hemodynamiczne zatorów niezakrzepowych są zwykle łagodne, z wyjątkiem ciężkich zatorów powietrznych i tłuszczowych. Leczenie ma charakter głównie podtrzymujący, lecz może różnić się z uwagi na rodzaj materiału zatorowego i ciężkość przebiegu.

## Materiały uzupełniające

Materiały uzupełniające dostępne są na stronie internetowej czasopisma *European Heart Journal*, na stronach poświęconych niniejszym wytycznym oraz w witrynie ESC ([www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)).

Tekst CME „Wytyczne dotyczące diagnostyki i postępowania w ostrej zatorowości płucnej” uzyskał akredytację the *European Board for Accreditation in Cardiology* (EBAC) na 2 godziny External CME. Każdy uczestnik powinien zwrócić się tylko o tyle godzin kredytu, ile faktycznie poświęcił na aktywność edukacyjną. EBAC współpracuje z the *European Accreditation Council for Continuing Medical Education* (EACCME), który jest instytucją the *European Union of Medical Specialists* (UEMS). Zgodnie z wytycznymi EBAC/EACCME, wszyscy autorzy biorący udział w tym programie ujawnili możliwe konflikty interesów, które mogły spowodować wyrażenie tendencyjnej opinii w tym artykule. *Organizing Committee* jest odpowiedzialny za zagwarantowanie, że wszystkie możliwe konflikty interesów istotne dla realizacji tego programu są deklарowane przez uczestników jeszcze przed aktywnością w ramach CME. Zapytania CME dotyczące tego artykułu są dostępne na stronach internetowych *European Heart Journal* ([http://cme.oxfordjournals.org/cgi/hierarchy/oup\\_cme\\_node; ehj](http://cme.oxfordjournals.org/cgi/hierarchy/oup_cme_node; ehj)) i *European Society of Cardiology* (<http://www.escardio.org/knowledge/guidelines>).

### Piśmiennictwo

- Roy PM, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F et al. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2006; 144: 157–164.
- Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107(23 Suppl. 1): 19–16.
- Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107(23 Suppl. 1): 122–130.
- White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107(23 Suppl. 1): 14–18.
- Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest* 2002; 122: 1440–1456.
- van Beek EJ, Brouwerst EM, Song B, Stein PD, Oudkerk M. Clinical validity of a normal pulmonary angiogram in patients with suspected pulmonary embolism – a critical review. *Clin Radiol* 2001; 56: 838–842.
- Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301–1336.
- Moser KM, Fedullo PF, Littejohn JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA* 1994; 271: 223–225.
- Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107(23 Suppl. 1): 122–130.
- Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2002; 88: 407–414.

11. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Estimated case fatality rate of pulmonary embolism, 1979 to 1998. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1197–1199.
12. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Trends in the incidence of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized patients. *Am J Cardiol* 2005; 95: 1525–1526.
13. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975; 17: 259–270.
14. Nordstrom M, Lindblad B. Autopsy-verified venous thromboembolism within a defined urban population—the city of Malmo, Sweden. *APMIS* 1998; 106: 378–384.
15. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 2000; 83: 657–660.
16. Karwinski B, Svendsen E. Comparison of clinical and postmortem diagnosis of pulmonary embolism. *J Clin Pathol* 1989; 42: 135–139.
17. 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.
18. Alikhan R, Peters F, Wilmott R, Cohen AT. Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review. *J Clin Pathol* 2004; 57: 1254–1257.
19. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1245–1248.
20. Hansson PO, Welin L, Tibblin G, Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. 'The Study of Men Born in 1913'. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1665–1670.
21. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008; 371: 387–394.
22. Becattini C, Agnelli G, Prandoni P, Silingardi M, Salvi R, Taliani MR et al. A prospective study on cardiovascular events after acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2005; 26: 77–83.
23. Sorensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet* 2007; 370: 1773–1779.
24. Kakkar VV, Howe CT, Flanc C, Clarke MB. Natural history of postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet* 1969; 2: 230–232.
25. Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992; 326: 1240–1245.
26. Douketis JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998; 279: 458–462.
27. Goldhaber SZ, Morpurgo M. Diagnosis, treatment, and prevention of pulmonary embolism. Report of the WHO/International Society and Federation of Cardiology Task Force. *JAMA* 1992; 268: 1727–1733.
28. Goldhaber SZ, Hennekens CH, Evans DA, Newton EC, Godleski JJ. Factors associated with correct antemortem diagnosis of major pulmonary embolism. *Am J Med* 1982; 73: 822–826.
29. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J. Prophylaxis of venous thromboembolism. An overview. *Chest* 1986; 89(5 Suppl.): 374S–383S.
30. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982; 81: 151–158.
31. Hume M, TD, Sevitt S, Thomas DP. Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. Cambridge, MA: *Harvard Medical Press* 1970. p 206–207.
32. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002; 121: 877–905.
33. Konstantinides S. Pulmonary embolism: impact of right ventricular dysfunction. *Curr Opin Cardiol* 2005; 20: 496–501.
34. Nijkeuter M, Hovens MM, Davidson BL, Huisman MV. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review. *Chest* 2006; 129: 192–197.
35. Laporte S, Mismetti P, Decousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL 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.
36. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257–2264.
37. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, Silingardi M, Poggio R, Taliani MR et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest* 2006; 130: 172–175.
38. Douketis JD, Gu CS, Schulman S, Ghirarduzzi A, Pengo V, Prandoni P. The risk for fatal pulmonary embolism after discontinuing anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2007; 147: 766–774.
39. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 1971; 28: 288–294.
40. Delcroix M, Melot C, Lejeune P, Leeman M, Naeije R. Effects of vasodilators on gas exchange in acute canine embolic pulmonary hypertension. *Anesthesiology* 1990; 72: 77–84.
41. Harris P, Heath D. Pulmonary embolism. In: Harris P, Haeth D, eds. *Pulmonary Circulation*. London: *Churchill Livingstone*, 1996. p 552–554.
42. Huet Y, Brun-Buisson C, Lemaire F, Teisseire B, Hosten F, Rapin M. Cardiopulmonary effects of ketanserin infusion in human pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 114–117.
43. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res* 2000; 48: 23–33.
44. Morpurgo M, Marzagalli M. Death in pulmonary embolism. In: Morpurgo M, ed. *Pulmonary Embolism*. New York: *Marcel Dekker*, 1994. p 107–114.
45. Jardin F, Dubourg O, Bourdarias JP. Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale. *Chest* 1997; 111: 209–217.
46. Molloy WD, Lee KY, Girling L, Schick U, Prewitt RM. Treatment of shock in a canine model of pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 870–874.
47. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, Jay RM, Leclerc JR, Geerts WH 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.
48. Wiedemann HP, Matthay RA. Acute right heart failure. *Crit Care Clin* 1985; 1: 631–661.
49. Sergysels R. Pulmonary gas exchange abnormalities in pulmonary embolism. In: Morpurgo M, ed. *Pulmonary Embolism*. New York: *Marcel Dekker*, 1994. p 89–96.

50. Kasper W, Geibel A, Tiede N, Just H. Patent foramen ovale in patients with haemodynamically significant pulmonary embolism. *Lancet* 1992; 340: 561–564.
51. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1165–1171.
52. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 997–1005.
53. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 864–871.
54. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 1997; 112: 974–979.
55. Stein PD, Saltzman HA, Weg JG. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1723–1724.
56. 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.
57. 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.
58. Rodger M, Makropoulos D, Turek M, Quevillon J, Raymond F, Rasuli P et al. Diagnostic value of the electrocardiogram in suspected pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2000; 86: 807–9, A10.
59. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2005; 25: 843–848.
60. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. *JAMA* 1990; 263: 2753–2759.
61. Musset D, Parent F, Meyer G, Maitre S, Girard P, Leroyer C et al. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet* 2002; 360: 1914–1920.
62. Perrier A, Miron MJ, Desmarais S, de Moerloose P, Slosman D, Didier D 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.
63. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999; 353: 190–195.
64. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006; 144: 165–171.
65. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000; 83: 416–420.
66. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med* 2001; 161: 92–97.
67. van Belle A, Buller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW 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.
68. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D 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.
69. Anderson DR, Kovacs MJ, Dennie C, Kovacs G, Stiell I, Dreyer J 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.
70. 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.
71. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, Turpie AG, Bates SM, Lee AY et al. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144: 812–821.
72. Rodger MA, Maser E, Stiell I, Howley HE, Wells PS. The interobserver reliability of pretest probability assessment in patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Res* 2005; 116: 101–107.
73. Wolf SJ, McCubbin TR, Feldhaus KM, Faragher JP, Adcock DM. Prospective validation of Wells Criteria in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 2004; 44: 503–510.
74. 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.
75. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, GhaliWA, Brant R et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004; 140: 589–602.
76. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Buller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 296–304.
77. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdier AL et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005; 352: 1760–1768.
78. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdier AL 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.
79. Kruij MJ, Slob MJ, Schijen JH, van der HC, Buller HR. 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.
80. Leclercq MG, Lutsan JG, Van Marwijk KM, Kuipers BF, Oostdijk AH, van der Leur JJ 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.

81. 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.
82. 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.
83. Righini M, Le Gal G, De Lucia S, Roy PM, Meyer G, Aujesky D et al. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2006; 95: 715–719.
84. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, de Moerloose P, Slosman DO, Didier D et al. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur Respir J* 1999; 13: 1365–1370.
85. Chabloz P, Reber G, Boehlen F, Hohlfeld P, de Moerloose P. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol* 2001; 115: 150–152.
86. Francalanci I, Comeglio P, Liotta AA, Cellai AP, Fedi S, Parretti E et al. D-Dimer in intra-uterine growth retardation and gestational hypertension. *Thromb Res* 1995; 80: 89–92.
87. Sevitt S, Gallaher N. Venous thrombosis and pulmonary embolism. A clinicopathological study in injured and burned patients. *Br J Surg* 1961; 48: 475–489.
88. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Dodd PE, Ockelford PA 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.
89. 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.
90. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 128: 243–245.
91. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perrier A 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.
92. Elias A, Colombier D, Victor G, Elias M, Arnaud C, Juchet H et al. Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2004; 91: 187–195.
93. Goodman LR, Stein PD, Matta F, Sostman HD, Wakefield TW, Woodard PK et al. CT venography and compression sonography are diagnostically equivalent: data from PLOPED II. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189: 1071–1076.
94. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006; 354: 2317–2327.
95. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2277–2284.
96. Alderson PO. Scintigraphic evaluation of pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med* 1987; 13 Suppl.: S6–10.
97. Miller RF, O'Doherty MJ. Pulmonary nuclear medicine. *Eur J Nucl Med* 1992; 19: 355–368.
98. Howarth DM, Lan L, Thomas PA, Allen LW. 99mTc technegas ventilation and perfusion lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism. *J Nucl Med* 1999; 40: 579–584.
99. Trujillo NP, Pratt JP, Talusani S, Quaife RA, Kumpe D, Lear JL. DTPA aerosol in ventilation/perfusion scintigraphy for diagnosing pulmonary embolism. *J Nucl Med* 1997; 38: 1781–1783.
100. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals (addendum 2 to ICRP publication 53). *Ann ICRP* 1998; 28: 69.
101. Gottschalk A, Sostman HD, Coleman RE, Juni JE, Thrall J, McKusick KA et al. Ventilation-perfusion scintigraphy in the PLOPED study. Part II. Evaluation of the scintigraphic criteria and interpretations. *J Nucl Med* 1993; 34: 1119–1126.
102. Sostman HD, Coleman RE, DeLong DM, Newman GE, Paine S. Evaluation of revised criteria for ventilation-perfusion scintigraphy in patients with suspected pulmonary embolism. *Radiology* 1994; 193: 103–107.
103. Kruij MJ, Leclercq MG, van der HC, Prins MH, Buller HR. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. *Ann Intern Med* 2003; 138: 941–951.
104. Ten Wolde M, Hagen PJ, MacGillavry MR, Pollen IJ, Mairuhu AT, Koopman MM 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.
105. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, Kovacs MJ, Morris T, Hirsch A 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.
106. Gray HW, McKillop JH, Bessent RG, Fogelman I, Smith ML, Moran F. Lung scanning for pulmonary embolism: clinical and pulmonary angiographic correlations. *Q J Med* 1990; 77: 1135–1150.
107. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Raskob GE, Gill GJ, Jay RM et al. Diagnostic value of ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 1985; 88: 819–828.
108. Hull RD, Raskob GE, Carter CJ, Coates G, Gill GJ, Sackett DL et al. Pulmonary embolism in outpatients with pleuritic chest pain. *Arch Intern Med* 1988; 148: 838–844.
109. McBride K, La Morte WW, Menzoian JO. Can ventilation-perfusion scans accurately diagnose acute pulmonary embolism? *Arch Surg* 1986; 121: 754–757.
110. Spies WG, Burstein SP, Dillehay GL, Vogelzang RL, Spies SM. Ventilation-perfusion scintigraphy in suspected pulmonary embolism: correlation with pulmonary angiography and refinement of criteria for interpretation. *Radiology* 1986; 159: 383–390.
111. Alderson PO, Biello DR, Sachariah KG, Siegel BA. Scintigraphic detection of pulmonary embolism in patients with obstructive pulmonary disease. *Radiology* 1981; 138: 661–666.
112. Cheely R, McCartney WH, Perry JR, Delany DJ, Bustad L, Wynia VH et al. The role of noninvasive tests versus pulmonary angiography in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Med* 1981; 70: 17–22.
113. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, Matta F, Hull R, Goodman L. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PLOPED II study. *Radiology* 2008; 246: 941–946.
114. Stein PD, Terrin ML, Gottschalk A, Alavi A, Henry JW. Value of ventilation/perfusion scans versus perfusion scans alone in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1239–1241.
115. Miniati M, Monti S, Bauleo C, Scoscia E, Tonelli L, Dainelli A 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.
116. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *Br Med J* 2005; 331: 259.



117. Miniati M, Pistolesi M, Marini C, Di Ricco G, Formichi B, Prediletto R 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.
118. Collart JP, Roelants V, Vanpee D, Lacrosse M, Trigaux JP, Delaunois L 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.
119. Corbus HF, Seitz JP, Larson RK, Stobbe DE, Wooten W, Sayre JW et al. Diagnostic usefulness of lung SPET in pulmonary thromboembolism: an outcome study. *Nucl Med Commun* 1997; 18: 897–906.
120. Reinartz P, Wildberger JE, Schaefer W, Nowak B, Mahnken AH, Buell U. 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.
121. Reinartz P, Kaiser HJ, Wildberger JE, Gordji C, Nowak B, Buell U. 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.
122. Mullins MD, Becker DM, Hagspiel KD, Philbrick JT. The role of spiral volumetric computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000; 160: 293–298.
123. Rathbun SW, Raskob GE, Whitsett TL. Sensitivity and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000; 132: 227–232.
124. Perrier A, Howarth N, Didier D, Loubeyre P, Unger PF, de Moerloose P et al. Performance of helical computed tomography in unselected outpatients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2001; 135: 88–97.
125. van Strijen MJ, de Monye W, Kieft GJ, Pattynama PM, Prins MH, Huisman MV. Accuracy of single-detector spiral CT in the diagnosis of pulmonary embolism: a prospective multicenter cohort study of consecutive patients with abnormal perfusion scintigraphy. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 17–25.
126. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, Delannoy V, Duhamel A, Remy J et al. Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis? *Radiology* 2001; 219: 629–636.
127. Remy-Jardin M, Remy J, Watinne 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.
128. Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. *Radiology* 2003; 227: 455–460.
129. Winer-Muram HT, Rydberg J, Johnson MS, Tarver RD, Williams MD, Shah H et al. Suspected acute pulmonary embolism: evaluation with multi-detector row CT versus digital subtraction pulmonary arteriography. *Radiology* 2004; 233: 806–815.
130. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F 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.
131. Rademaker J, Griesshaber V, Hidajat N, Oestmann JW, Felix R. Combined CT pulmonary angiography and venography for diagnosis of pulmonary embolism and deep vein thrombosis: radiation dose. *J Thorac Imaging* 2001; 16: 297–299.
132. Brunot S, Corneloup O, Latrabe V, Montaudon M, Laurent F. Reproducibility of multi-detector spiral computed tomography in detection of sub-segmental acute pulmonary embolism. *Eur Radiol* 2005; 15: 2057–2063.
133. Eyer BA, Goodman LR, Washington L. Clinicians' response to radiologists' reports of isolated subsegmental pulmonary embolism or inconclusive interpretation of pulmonary embolism using MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: 623–628.
134. Miller GA, Sutton GC, Kerr IH, Gibson RV, Honey M. Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. *Br Med J* 1971; 2: 681–684.
135. Wolfe MW, Skibo LK, Goldhaber SZ. Pulmonary embolic disease: diagnosis, pathophysiologic aspects, and treatment with thrombolytic therapy. *Curr Probl Cardiol* 1993; 18: 587–633.
136. Walsh PN, Greenspan RH, Simon M, Simon A, Hyers TM, Woosley PC, Cole CM. An angiographic severity index for pulmonary embolism. *Circulation* 1973; 47(Suppl. II): 101–108.
137. Perrier A, Bounameaux H. Acute pulmonary embolism: diagnosis. In: Peacock AJ, Rubin L, eds. *Pulmonary Circulation*. London: Arnold, 2004. p 414–428.
138. Agnelli G, Becattini C, Kirschstein T. Thrombolysis vs heparin in the treatment of pulmonary embolism: a clinical outcome-based meta-analysis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2537–2541.
139. 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.
140. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G 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.
141. Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, Johnsson H, Jorfeldt L. Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J* 1997; 134: 479–487.
142. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Tiede N, Krause T, Just H. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart* 1997; 77: 346–349.
143. Miniati M, Monti S, Pratali L, Di Ricco G, Marini C, Formichi B et al. Value of transthoracic echocardiography in the diagnosis of pulmonary embolism: results of a prospective study in unselected patients. *Am J Med* 2001; 110: 528–535.
144. Rudoni RR, Jackson RE, Godfrey GW, Bonfiglio AX, Hussey ME, Hauser AM. Use of two-dimensional echocardiography for the diagnosis of pulmonary embolus. *J Emerg Med* 1998; 16: 5–8.
145. Perrier A, Tamm C, Unger PF, Lerch R, Sztajzel J. Diagnostic accuracy of Doppler-echocardiography in unselected patients with suspected pulmonary embolism. *Int J Cardiol* 1998; 65: 101–109.
146. Bova C, Greco F, Misuraca G, Serafini O, Crocco F, Greco A et al. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 2003; 21: 180–183.
147. McConnell MV, Solomon SD, Rayan ME, Come PC, Goldhaber SZ, Lee RT. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1996; 78: 469–473.
148. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijalkowska A, Kober J et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as

- a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2002; 90: 507–511.
149. Casazza F, Bongarzoni A, Capozzi A, Agostoni O. Regional right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism and right ventricular infarction. *Eur J Echocardiogr* 2005; 6: 11–14.
  150. Hsiao SH, Chang SM, Lee CY, Yang SH, Lin SK, Chiou KR. Usefulness of tissue Doppler parameters for identifying pulmonary embolism in patients with signs of pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2006; 98: 685–690.
  151. Kucher N, Luder CM, Dornhofer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2003; 24: 366–376.
  152. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G et al. Utility of an integrated clinical, echocardiographic, and venous ultrasonographic approach for triage of patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1230–1235.
  153. Krivec B, Voga G, Zuran I, Skale R, Pareznik R, Podbregar M et al. Diagnosis and treatment of shock due to massive pulmonary embolism: approach with transesophageal echocardiography and intrapulmonary thrombolysis. *Chest* 1997; 112: 1310–1316.
  154. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, Szulc M, Pachó R. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart* 2001; 85: 628–634.
  155. Pruszczyk P, Torbicki A, Pachó R, Chlebus M, Kuch-Wocial A, Pruszyński B et al. Noninvasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism: transesophageal echocardiography vs. spiral CT. *Chest* 1997; 112: 722–728.
  156. Casazza F, Bongarzoni 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.
  157. 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.
  158. Pierre-Justin G, Pierard LA. Management of mobile right heart thrombi: a prospective series. *Int J Cardiol* 2005; 99: 381–388.
  159. Torbicki A, Galie N, Covezzoli A, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2245–2251.
  160. 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.
  161. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992; 85: 462–468.
  162. Miron SD, Wiesen EJ, Feiglin DH, Cohen AM, Bellon EM. Generation of parametric images during routine Tc-99 m PYP inhalation/Tc-99 m MAA perfusion lung scintigraphy. Technical note. *Clin Nucl Med* 1991; 16: 501–505.
  163. Vieillard-Baron A, Qanadli SD, Antakly Y, Fourme T, Loubieres Y, Jardin F 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.
  164. Schoepf UJ, Savino G, Lake DR, Ravenel JG, Costello P. The age of CT pulmonary angiography. *J Thorac Imaging* 2005; 20: 273–279.
  165. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003; 58: 470–483.
  166. Righini M, Aujesky D, Roy PM, Cornuz J, de Moerloose P, Bounameaux H 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.
  167. Ghanima W, Almaas V, Aballi S, Dorje C, Nielsens BE, Holmen LO et al. Management of suspected pulmonary embolism (PE) by D-dimer and multi-slice computed tomography in outpatients: an outcome study. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1926–1932.
  168. Elias A, Cazanave A, Elias M, Chabbert V, Juchet H, Paradis H et al. Diagnostic management of pulmonary embolism using clinical assessment, plasma D-dimer assay, complete lower limb venous ultrasound and helical computed tomography of pulmonary arteries. A multicentre clinical outcome study. *Thromb Haemost* 2005; 93: 982–988.
  169. Wicki J, Perrier A, Perneger TV, Bounameaux H, Junod AF. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost* 2000; 84: 548–552.
  170. Le Gal G, Righini M, Parent F, van Strijen M, Couturaud F. Diagnosis and management of subsegmental pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 724–731.
  171. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation* 2006; 113: 577–582.
  172. Kucher N, Goldhaber SZ. Management of massive pulmonary embolism. *Circulation* 2005; 112: e28–e32.
  173. Kreit JW. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest* 2004; 125: 1539–1545.
  174. Ten Wolde M, Sohne M, Quak E, Mac Gillavry MR, Buller HR. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1685–1689.
  175. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993; 341: 507–511.
  176. 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.
  177. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blumel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1998; 97: 1946–1951.
  178. van der Meer RW, Pattynama PM, van Strijen MJ, van den Berg-Huijsmans AA, Hartmann IJ, Putter H et al. Right ventricular dysfunction and pulmonary obstruction index at helical CT: prediction of clinical outcome during 3-month follow-up in patients with acute pulmonary embolism. *Radiology* 2005; 235: 798–803.
  179. Quiroz R, Kucher N, Schoepf UJ, Kipfmüller F, Solomon SD, Costello P et al. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: prognostic role in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004; 109: 2401–2404.
  180. Schoepf UJ, Kucher N, Kipfmüller F, Quiroz R, Costello P, Goldhaber SZ. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: a predictor of early death in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004; 110: 3276–3280.
  181. Ghaye B, Ghuysen A, Bruyere PJ, D'Orio V, Dondelinger RF. Can CT pulmonary angiography allow assessment of severity and

- prognosis in patients presenting with pulmonary embolism? What the radiologist needs to know. *Radiographics* 2006; 26: 23–39.
182. Wu AS, Pezzullo JA, Cronan JJ, Hou DD, Mayo-Smith WW. CT pulmonary angiography: quantification of pulmonary embolus as a predictor of patient outcome—initial experience. *Radiology* 2004; 230: 831–835.
  183. Araoz PA, Gotway MB, Trowbridge RL, Bailey RA, Auerbach AD, Reddy GP et al. Helical CT pulmonary angiography predictors of in-hospital morbidity and mortality in patients with acute pulmonary embolism. *J Thorac Imaging* 2003; 18: 207–216.
  184. Ghuysen A, Ghaye B, Willems V, Lambermont B, Gerard P, Dondelinger RF et al. Computed tomographic pulmonary angiography and prognostic significance in patients with acute pulmonary embolism. *Thorax* 2005; 60: 956–961.
  185. Kruger S, Merx MW, Graf J. Utility of brain natriuretic peptide to predict right ventricular dysfunction and clinical outcome in patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 108: e94–e95.
  186. Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A, Styczynski G, Szulc M, Kurzyna M et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2003; 22: 649–653.
  187. Tulevski II, Hirsch A, Sanson BJ, Romkes H, van der Wall EE, van Veldhuisen DJ et al. Increased brain natriuretic peptide as a marker for right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2001; 86: 1193–1196.
  188. Pieralli F, Olivetto I, Vanni S, Conti A, Camaiti A, Targioni G et al. Usefulness of bedside testing for brain natriuretic peptide to identify right ventricular dysfunction and outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1386–1390.
  189. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, Pachó R, Szulc M, Kaczynska A et al. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2005; 26: 2166–2172.
  190. Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 1576–1578.
  191. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 2545–2547.
  192. Ten Wolde M, Tulevski II, Mulder JW, Sohne M, Boomsma F, Mulder BJ et al. Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 2082–2084.
  193. Binder L, Pieske B, Olschewski M, Geibel A, Klostermann B, Reiner C 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.
  194. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Kaczynska A, Kucher N. Persistent NT-proBNP elevation in acute pulmonary embolism predicts early death. *Clin Chim Acta* 2007; 382: 124–128.
  195. Kucher N, Walpoth N, Wustmann K, Noveanu M, Gertsch M. QR in V1 – an ECG sign associated with right ventricular strain and adverse clinical outcome in pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2003; 24: 1113–1119.
  196. Lewczuk J, Ajlan AW, Piszko P, Jagas J, Mikulewicz M, Wrabec K. Electrocardiographic signs of right ventricular overload in patients who underwent pulmonary embolism event(s). Are they useful in diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension? *J Electrocardiol* 2004; 37: 219–225.
  197. Punukollu G, Gowda RM, Vasavada BC, Khan IA. Role of electrocardiography in identifying right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2005; 96: 450–452.
  198. Coma-Canella I, Gamallo C, Martinez OP, Lopez-Sendon J. Acute right ventricular infarction secondary to massive pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1988; 9: 534–540.
  199. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, de Lourdes GM, Arriaga-Nava R, Valencia S, Rosado-Buzzo A et al. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis* 1995; 2: 227–229.
  200. Douketis JD, Crowther MA, Stanton EB, Ginsberg JS. Elevated cardiac troponin levels in patients with submassive pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2002; 162: 79–81.
  201. Douketis JD, Leeuwenkamp O, Grobara P, Johnston M, Sohne M, Ten Wolde M et al. The incidence and prognostic significance of elevated cardiac troponins in patients with submassive pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 508–513.
  202. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102: 211–217.
  203. Janata K, Holzer M, Laggner AN, Mullner M. Cardiac troponin T in the severity assessment of patients with pulmonary embolism: cohort study. *Br Med J* 2003; 326: 312–313.
  204. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jackle S et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2002; 106: 1263–1268.
  205. Meyer T, Binder L, Hruska N, Luthe H, Buchwald AB. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1632–1636.
  206. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyna M, Fijalkowska A et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2003; 123: 1947–1952.
  207. 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.
  208. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007; 116: 427–433.
  209. Kaczynska A, Pelsers MM, Bochowicz A, Kostrubiec M, Glatz JF, Pruszczyk P. Plasma heart-type fatty acid binding protein is superior to troponin and myoglobin for rapid risk stratification in acute pulmonary embolism. *Clin Chim Acta* 2006; 371: 117–123.
  210. Puls M, Dellas C, Lankeit M, Olschewski M, Binder L, Geibel A et al. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2007; 28: 224–229.
  211. Scridon T, Scridon C, Skali H, Alvarez A, Goldhaber SZ, Solomon SD. Prognostic significance of troponin elevation and right ventricular enlargement in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2005; 96: 303–305.
  212. Kucher N, Wallmann D, Carone A, Windecker S, Meier B, Hess OM. Incremental prognostic value of troponin I and echocardiography in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2003; 24: 1651–1656.
  213. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1041–1046.

214. Aujesky D, Roy PM, Le Manach CP, Verschuren F, Meyer G, Obrosky DS et al. Validation of a model to predict adverse outcomes in patients with pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2006; 27: 476–481.
215. Nendaz MR, Bandelier P, Aujesky D, Cornuz J, Roy PM, Bounameaux H et al. Validation of a risk score identifying patients with acute pulmonary embolism, who are at low risk of clinical adverse outcome. *Thromb Haemost* 2004; 91: 1232–1236.
216. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J et al. A prediction rule to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2006; 166: 169–175.
217. Aujesky D, Roy PM, Guy M, Cornuz J, Sanchez O, Perrier A. Prognostic value of D-dimer in patients with pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2006; 96: 478–482.
218. The urokinase pulmonary embolism trial. A national cooperative study. *Circulation* 1973; 47(2 Suppl. II): 1–108.
219. 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.
220. Mercat A, Diehl JL, Meyer G, Teboul JL, Sors H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med* 1999; 27: 540–544.
221. Layish DT, Tapson VF. Pharmacologic hemodynamic support in massive pulmonary embolism. *Chest* 1997; 111: 218–224.
222. Prewitt RM. Hemodynamic management in pulmonary embolism and acute hypoxemic respiratory failure. *Crit Care Med* 1990; 18: S61–S69.
223. Manier G, Castaing Y. Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 130–136.
224. Jardin F, Genevray B, Brun-Ney D, Margairaz A. Dobutamine: a hemodynamic evaluation in pulmonary embolism shock. *Crit Care Med* 1985; 13: 1009–1012.
225. Boulain T, Lanotte R, Legras A, Perrotin D. Efficacy of epinephrine therapy in shock complicating pulmonary embolism. *Chest* 1993; 104: 300–302.
226. Webb SA, Stott S, van Heerden PV. The use of inhaled aerosolized prostacyclin (IAP) in the treatment of pulmonary hypertension secondary to pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 1996; 22: 353–355.
227. Capellier G, Jacques T, Balvay P, Blasco G, Belle E, Barale F. Inhaled nitric oxide in patients with pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 1997; 23: 1089–1092.
228. Moreno H Jr, Tanus-Santos JE. Nitric oxide inhalation during massive pulmonary embolism. *Anesth Analg* 1999; 88: 1188.
229. Szold O, Khoury W, Biderman P, Klausner JM, Halpern P, Weinbroum AA. Inhaled nitric oxide improves pulmonary functions following massive pulmonary embolism: a report of four patients and review of the literature. *Lung* 2006; 184: 1–5.
230. Zwissler B, Welte M, Habler O, Kleen M, Messmer K. Effects of inhaled prostacyclin as compared with inhaled nitric oxide in a canine model of pulmonary microembolism and oleic acid edema. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995; 9: 634–640.
231. Demling RH. Role of prostaglandins in acute pulmonary microvascular injury. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 384: 517–534.
232. Kerbaul F, Gariboldi V, Giorgi R, Mekkaoui C, Guieu R, Fesler P et al. Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism-induced right ventricular failure. *Crit Care Med* 2007; 35: 1948–1954.
233. Tanus-Santos JE, Gordo WM, Udelsmann A, Cittadino MH, Moreno H Jr. Nonselective endothelin-receptor antagonism attenuates hemodynamic changes after massive pulmonary air embolism in dogs. *Chest* 2000; 118: 175–179.
234. Lee JH, Chun YG, Lee IC, Tudor RM, Hong SB, Shim TS et al. Pathogenic role of endothelin 1 in hemodynamic dysfunction in experimental acute pulmonary thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1282–1287.
235. Dias-Junior CA. The use of sildenafil in the therapy of massive pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 2006; 32: 1284.
236. Souza-Silva AR, Dias-Junior CA, Uzuelli JA, Moreno H Jr, Evora PR, Tanus-Santos JE. Hemodynamic effects of combined sildenafil and L-arginine during acute pulmonary embolism-induced pulmonary hypertension. *Eur J Pharmacol* 2005; 524: 126–131.
237. Estagnasie P, Djedaini K, Le Bourdelles G, Coste F, Dreyfuss D. Atrial septal aneurysm plus a patent foramen ovale. A predisposing factor for paradoxical embolism and refractory hypoxemia during pulmonary embolism. *Chest* 1996; 110: 846–848.
238. Sevransky JE, Levy MM, Marini JJ. Mechanical ventilation in sepsis-induced acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32(11 Suppl.): S548–S553.
239. Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O 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.
240. Tissue plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary embolism. A collaborative study by the PIOPED Investigators. *Chest* 1990; 97: 528–533.
241. Levine M, Hirsh J, Weitz J, Cruickshank M, Neemeh J, Turpie AG et al. A randomized trial of a single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1990; 98: 1473–1479.
242. Marini C, Di Ricco G, Rossi G, Rindi M, Palla R, Giuntini C. Fibrinolytic effects of urokinase and heparin in acute pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *Respiration* 1988; 54: 162–173.
243. Ly B, Arnesen H, Eie H, Hol R. A controlled clinical trial of streptokinase and heparin in the treatment of major pulmonary embolism. *Acta Med Scand* 1978; 203: 465–470.
244. Tibbutt DA, Chesterman CN. Pulmonary embolism: current therapeutic concepts. *Drugs* 1976; 11: 161–192.
245. Tibbutt DA, Davies JA, Anderson JA, Fletcher EW, Hamill J, Holt JM et al. Comparison by controlled clinical trial of streptokinase and heparin in treatment of life-threatening pulmonary embolism. *Br Med J* 1974; 1: 343–347.
246. Urokinase-streptokinase embolism trial. Phase 2 results. A cooperative study. *JAMA* 1974; 229: 1606–1613.
247. Meyer G, Sors H, Charbonnier B, Kasper W, Bassand JP, Kerr IH et al. Effects of intravenous urokinase versus alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism: a European multicenter double-blind trial. The European Cooperative Study Group for Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 239–245.
248. Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit J, Markis J, Sharma GV, Dawley D et al. Randomised controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. *Lancet* 1988; 2: 293–298.

249. Meneveau N, Schiele F, Metz D, Valette B, Attali P, Vuilleminot A 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.
250. Meneveau N, Schiele F, Vuilleminot A, Valette B, Grollier G, Bernard Y 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.
251. Goldhaber SZ, Agnelli G, Levine MN. Reduced dose bolus alteplase vs conventional alteplase infusion for pulmonary embolism thrombolysis. An international multicenter randomized trial. The Bolus Alteplase Pulmonary Embolism Group. *Chest* 1994; 106: 718–724.
252. Sors H, Pacouret G, Azarian R, Meyer G, Charbonnier B, Simonneau G. Hemodynamic effects of bolus vs 2-h infusion of alteplase in acute massive pulmonary embolism. A randomized controlled multicenter trial. *Chest* 1994; 106: 712–717.
253. Verstraete M, Miller GA, Bounameaux H, Charbonnier B, Colle JP, Lecorf G et al. Intravenous and intrapulmonary recombinant tissue-type plasminogen activator in the treatment of acute massive pulmonary embolism. *Circulation* 1988; 77: 353–360.
254. Tebbe U, Graf A, Kamke W, Zahn R, Forycki F, Kratzsch G et al. Hemodynamic effects of double bolus reteplase versus alteplase infusion in massive pulmonary embolism. *Am Heart J* 1999; 138: 39–44.
255. Kline JA, Hernandez-Nino J, Jones AE. Tenecteplase to treat pulmonary embolism in the emergency department. *J Thromb Thrombolysis* 2007; 23: 101–105.
256. Meneveau N, Seronde MF, Blonde MC, Legalery P, Didier-Petit K, Briand F et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006; 129: 1043–1050.
257. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997; 80: 184–188.
258. Konstantinides S, Tiede N, Geibel A, Olschewski M, Just H, Kasper W. Comparison of alteplase versus heparin for resolution of major pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1998; 82: 966–970.
259. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002; 347: 1143–1150.
260. Kanter DS, Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest* 1997; 111: 1241–1245.
261. Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit JA, Elliott CG, Friedenberg WR, Heiselman DE et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator versus a novel dosing regimen of urokinase in acute pulmonary embolism: a randomized controlled multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 24–30.
262. Stein PD, Hull RD, Raskob G. Risks for major bleeding from thrombolytic therapy in patients with acute pulmonary embolism. Consideration of noninvasive management. *Ann Intern Med* 1994; 121: 313–317.
263. Van de WF, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA 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.
264. Kirschner M. Ein durch die Trendelenburgsche Operation geheilter Fall von Embolie der Arteria pulmonalis. *Arch Klin Chir* 1924; 312.
265. Yalamanchili K, Fleisher AG, Lehrman SG, Axelrod HI, Lafaro RJ, Sarabu MR et al. Open pulmonary embolectomy for treatment of major pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 819–823.
266. Leacche M, Unic D, Goldhaber SZ, Rawn JD, Aranki SF, Couper GS 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.
267. Hsieh PC, Wang SS, Ko WJ, Han YY, Chu SH. Successful resuscitation of acute massive pulmonary embolism with extracorporeal membrane oxygenation and open embolectomy. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 266–267.
268. Misawa Y, Fuse K, Yamaguchi T, Saito T, Konishi H. Mechanical circulatory assist for pulmonary embolism. *Perfusion* 2000; 15: 527–529.
269. Davies MJ, Arsiwala SS, Moore HM, Kerr S, Sosnowski AW, Firmin RK. Extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of massive pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1801–1803.
270. Aklog L, Williams CS, Byrne JG, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolectomy: a contemporary approach. *Circulation* 2002; 105: 1416–1419.
271. Doerge H, Schoendube FA, Voss M, Seipelt R, Messmer BJ. Surgical therapy of fulminant pulmonary embolism: early and late results. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 47: 9–13.
272. Meyer G, Tamisier D, Sors H, Stern M, Vouhe P, Makowski S et al. Pulmonary embolectomy: a 20-year experience at one center. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 232–236.
273. Gray HH, Miller GA, Paneth M. Pulmonary embolectomy: its place in the management of pulmonary embolism. *Lancet* 1988; 1: 1441–1445.
274. Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 113: 2011–2020.
275. Brady AJ, Crake T, Oakley CM. Percutaneous catheter fragmentation and distal dispersion of proximal pulmonary embolus. *Lancet* 1991; 338: 1186–1189.
276. Timsit JF, Reynaud P, Meyer G, Sors H. Pulmonary embolectomy by catheter device in massive pulmonary embolism. *Chest* 1991; 100: 655–658.
277. Greenfield LJ, Kimmell GO, McCurdy WC III. Transvenous removal of pulmonary emboli by vacuum-cup catheter technique. *J Surg Res* 1969; 9: 347–352.
278. Kucher N, Windecker S, Banz Y, Schmitz-Rode T, Mettler D, Meier B et al. Percutaneous catheter thrombectomy device for acute pulmonary embolism: in vitro and in vivo testing. *Radiology* 2005; 236: 852–858.
279. Uflacker R. Interventional therapy for pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 147–164.
280. Barrit DW, Jordan SC. Anticoagulant treatment of pulmonary embolism: a case controlled study. *Lancet* 1960; 1: 1309–1312.
281. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(3 Suppl.): 401S–428S.
282. Brandjes DP, Heijboer H, Buller HR, de Rijk M, Jagt H, ten Cate JW. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol

- alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992; 327: 1485–1489.
283. Raschke RA, Gollhare B, Peirce JC. The effectiveness of implementing the weight-based heparin nomogram as a practice guideline. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1645–1649.
  284. Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Cruickshank M, Weitz J et al. A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin. *Arch Intern Med* 1994; 154: 49–56.
  285. A randomised trial of subcutaneous low molecular weight heparin (CY 216) compared with intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis. A collaborative European multicentre study. *Thromb Haemost* 1991; 65: 251–256.
  286. Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, Green D, Trowbridge AA, Elliott CG et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992; 326: 975–982.
  287. Perez de Llano LA, Baloira VA, Veres RA, Veiga F, Golpe GR, Pajuelo FF [Multicenter, prospective study comparing enoxaparin with unfractionated heparin in the treatment of submassive pulmonary thromboembolism]. *Arch Bronconeumol* 2003; 39: 341–345.
  288. Thery C, Simonneau G, Meyer G, Helenon O, Bridey F, Armagnac C et al. Randomized trial of subcutaneous low-molecular-weight heparin CY 216 (Fraxiparine) compared with intravenous unfractionated heparin in the curative treatment of submassive pulmonary embolism. A dose-ranging study. *Circulation* 1992; 85: 1380–1389.
  289. Meyer G, Brenot F, Pacouret G, Simonneau G, Gillet JK, Charbonnier B et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin fragmin versus intravenous unfractionated heparin in the treatment of acute non massive pulmonary embolism: an open randomized pilot study. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1432–1435.
  290. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP, Azarian R et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study Group. Tinzaparine ou Heparine Standard: Evaluations dans l'Embolie Pulmonaire. *N Engl J Med* 1997; 337: 663–669.
  291. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P 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. *N Engl J Med* 1998; 338: 409–415.
  292. Kirchmaier CM, Wolf H, Schafer H, Ehlers B, Breddin HK. Efficacy of a low molecular weight heparin administered intravenously or subcutaneously in comparison with intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep venous thrombosis. Certoparin-Study Group. *Int Angiol* 1998; 17: 135–145.
  293. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, Abildgaard U, Davidson BL, Eldor A et al. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2001; 134: 191–202.
  294. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004; 140: 175–183.
  295. Samama MM, Poller L. Contemporary laboratory monitoring of low molecular weight heparins. *Clin Lab Med* 1995; 15: 119–123.
  296. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 1695–1702.
  297. Gallus A, Jackaman J, Tillett J, Mills W, Wycherley A. Safety and efficacy of warfarin started early after submassive venous thrombosis or pulmonary embolism. *Lancet* 1986; 2: 1293–1296.
  298. Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, Panju AA, Brill-Edwards P, Ginsberg JS 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.
  299. Junger M, Diehm C, Storiko H, Hach-Wunderle V, Heidrich H, Karasch T et al. Mobilization versus immobilization in the treatment of acute proximal deep venous thrombosis: a prospective, randomized, open, multicentre trial. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 593–602.
  300. Partsch H, Kaulich M, Mayer W. Immediate mobilisation in acute vein thrombosis reduces post-thrombotic syndrome. *Int Angiol* 2004; 23: 206–212.
  301. Trujillo-Santos J, Perea-Milla E, Jimenez-Puente A, Sanchez-Cantalejo E, del Toro J, Grau E et al. Bed rest or ambulation in the initial treatment of patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism: findings from the RIETE registry. *Chest* 2005; 127: 1631–1636.
  302. Kolbach DN, Sandbrink MW, Hamulyak K, Neumann HA, Prins MH. Nonpharmaceutical measures for prevention of post-thrombotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 (1): CD004174.
  303. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995; 108: 978–981.
  304. Rose PS, Punjabi NM, Pearse DB. Treatment of right heart thromboemboli. *Chest* 2002; 121: 806–814.
  305. Chartier L, Bera J, Delomez M, Asseman P, Beregi JP, Bauchart JJ et al. Freefloating thrombi in the right heart: diagnosis, management, and prognostic indexes in 38 consecutive patients. *Circulation* 1999; 99: 2779–2783.
  306. Lee AY, Rickles FR, Julian JA, Gent M, Baker RI, Bowden C 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.
  307. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, Lemoine NR, Low V, Patel HK 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.
  308. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliani MR, Miccio M et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003; 139: 19–25.
  309. Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, Oqvist BW, Albrechtsson U. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet* 1985; 2: 515–518.
  310. Hull R, Delmore T, Genton E, Hirsh J, Gent M, Sackett D et al. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1979; 301: 855–858.
  311. Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P 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.
  312. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis, pulmonary embolism. Research Committee of the British Thoracic Society. *Lancet* 1992; 340: 873–876.

313. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Larfars G, Nicol 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.
314. 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.
315. Joung S, Robinson B. Venous thromboembolism in cancer patients in Christchurch, 1995–1999. *N Z Med J* 2002; 115: 257–260.
316. Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JG, Buller HR. 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.
317. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146–153.
318. Grifoni S, Vanni S, Magazzini S, Olivotto I, Conti A, Zanobetti M 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.
319. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 1780–1789.
320. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 348: 1425–1434.
321. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 631–639.
322. Greenfield LJ, McCurdy JR, Brown PP, Elkins RC. A new intracaval filter permitting continued flow and resolution of emboli. *Surgery* 1973; 73: 599–606.
323. Hann CL, Streiff MB. The role of vena caval filters in the management of venous thromboembolism. *Blood Rev* 2005; 19: 179–202.
324. 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.
325. Failla PJ, Reed KD, Summer WR, Karam GH. Inferior vena caval filters: key considerations. *Am J Med Sci* 2005; 330: 82–87.
326. Ferris EJ, McCowan TC, Carver DK, McFarland DR. Percutaneous inferior vena caval filters: follow-up of seven designs in 320 patients. *Radiology* 1993; 188: 851–856.
327. Karmy-Jones R, Jurkovich GJ, Velmahos GC, Burdick T, Spaniolas K, Todd SR et al. Practice patterns and outcomes of retrievable vena cava filters in trauma patients: an AAST multicenter study. *J Trauma* 2007; 62: 17–24.
328. Pacouret G, Alison D, Pottier JM, Bertrand P, Charbonnier B. Free-floating thrombus and embolic risk in patients with angiographically confirmed proximal deep venous thrombosis. A prospective study. *Arch Intern Med* 1997; 157: 305–308.
329. Rutherford SE, Phelan JP. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1991; 18: 345–370.
330. Sullivan EA, Ford JB, Chambers G, Slaytor EK. Maternal mortality in Australia, 1973–1996. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004; 44: 452–457.
331. Chan WS, Ray JG, Murray S, Coady GE, Coates G, Ginsberg JS. Suspected pulmonary embolism in pregnancy: clinical presentation, results of lung scanning, and subsequent maternal and pediatric outcomes. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1170–1175.
332. Ang CK, Tan TH, Walters WA, Wood C. Postural influence on maternal capillary oxygen and carbon dioxide tension. *Br Med J* 1969; 4: 201–203.
333. 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.
334. Winer-Muram HT, Boone JM, Brown HL, Jennings SG, Mabie WC, Lombardo GT. Pulmonary embolism in pregnant patients: fetal radiation dose with helical CT. *Radiology* 2002; 224: 487–492.
335. Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A, Darmon JY, Boudignat O, Francoual C et al. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *BJOG* 2001; 108: 1134–1140.
336. Rodie VA, Thomson AJ, Stewart FM, Quinn AJ, Walker ID, Greer IA. Low molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a case series. *BJOG* 2002; 109: 1020–1024.
337. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (3 Suppl.): 627S–644S.
338. Segal JB, Streiff MB, Hofmann LV, Thornton K, Bass EB. Management of venous thromboembolism: a systematic review for a practice guideline. *Ann Intern Med* 2007; 146: 211–222.
339. Shaul WL, Hall JG. Multiple congenital anomalies associated with oral anticoagulants. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 127: 191–198.
340. Toglia MR, Weg JG. Venous thromboembolism during pregnancy. *N Engl J Med* 1996; 335: 108–114.
341. Turrentine MA, Braems G, Ramirez MM. Use of thrombolytics for the treatment of thromboembolic disease during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1995; 50: 534–541.
342. Hettiarachchi RJ, Lok J, Prins MH, Buller HR, Prandoni P. Undiagnosed malignancy in patients with deep vein thrombosis: incidence, risk indicators, and diagnosis. *Cancer* 1998; 83: 180–185.
343. Monreal M, Fernandez-Llamazares J, Perandreu J, Urrutia A, Sahuquillo JC, Contel E. Occult cancer in patients with venous thromboembolism: which patients, which cancers. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1316–1318.
344. Schulman S, Lindmarker P. Incidence of cancer after prophylaxis with warfarin against recurrent venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial. *N Engl J Med* 2000; 342: 1953–1958.
345. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 809–815.
346. Rivkin SE, Green S, Metch B, Cruz AB, Abeloff MD, Jewell WR et al. Adjuvant CMFVP versus tamoxifen versus concurrent CMFVP and tamoxifen for postmenopausal, node-positive, and estrogen receptor-positive breast cancer patients: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2078–2085.

347. Desai AA, Vogelzang NJ, Rini BI, Ansari R, Krauss S, Stadler WM. A high rate of venous thromboembolism in a multi-institutional phase II trial of weekly intravenous gemcitabine with continuous infusion fluorouracil and daily thalidomide in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 1629–1636.
348. Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, Badros A, Desikan R, Gopal AV et al. Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood* 2001; 98: 1614–1615.
349. Piccioli A, Prandoni P. Idiopathic venous thromboembolism as a first manifestation of cancer. *Haemostasis* 2001; 31 Suppl. 1: 37–39.
350. Piccioli A, Lensing AW, Prins MH, Falanga A, Scannapieco GL, Ieran M et al. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 884–889.
351. Cornuz J, Pearson SD, Creager MA, Cook EF, Goldman L. Importance of findings on the initial evaluation for cancer in patients with symptomatic idiopathic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 785–793.
352. Prins MH, Hettiarachchi RJ, Lensing AW, Hirsh J. Newly diagnosed malignancy in patients with venous thromboembolism. Search or wait and see? *Thromb Haemost* 1997; 78: 121–125.
353. Monreal M, Lensing AW, Prins MH, Bonet M, Fernandez-Llamazares J, Muchart J et al. Screening for occult cancer in patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 876–881.
354. Zacharski LR, Henderson WG, Rickles FR, Forman WB, Cornell CJ Jr, Forcier RJ et al. Effect of warfarin anticoagulation on survival in carcinoma of the lung, colon, head and neck, and prostate. Final report of VA Cooperative Study #75. *Cancer* 1984; 53: 2046–2052.
355. Hettiarachchi RJ, Smorenburg SM, Ginsberg J, Levine M, Prins MH, Buller HR. Do heparins do more than just treat thrombosis? The influence of heparins on cancer spread. *Thromb Haemost* 1999; 82: 947–952.
356. Chapoutot L, Nazeyrollas P, Metz D, Maes D, Maillier B, Jenneaux C et al. Floating right heart thrombi and pulmonary embolism: diagnosis, outcome and therapeutic management. *Cardiology* 1996; 87: 169–174.
357. The European Cooperative Study on the clinical significance of right heart thrombi. European Working Group on Echocardiography. *Eur Heart J* 1989; 10: 1046–1059.
358. 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.
359. Mathew TC, Ramsaran EK, Aragam JR. Impending paradoxical embolism in acute pulmonary embolism: diagnosis by transesophageal echocardiography and treatment by emergent surgery. *Am Heart J* 1995; 129: 826–827.
360. Zerio C, Canterin FA, Pavan D, Nicolosi GL. Spontaneous closure of a patent foramen ovale and disappearance of impending paradoxical embolism after fibrinolytic therapy in the course of massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1995; 76: 422–424.
361. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: diagnosis and management. *Circulation* 2004; 110: e454–e458.
362. Bauer TL, Arepally G, Konkole BA, Mestichelli B, Shapiro SS, Cines DB et al. Prevalence of heparin-associated antibodies without thrombosis in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery. *Circulation* 1997; 95: 1242–1246.
363. Morris TA, Castrejon S, Devendra G, Gamst AC. No difference in risk for thrombocytopenia during treatment of pulmonary embolism and deep venous thrombosis with either low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin: a metaanalysis. *Chest* 2007; 132: 1131–1139.
364. Hirsh J, Heddle N, Kelton JG. Treatment of heparin-induced thrombocytopenia: a critical review. *Arch Intern Med* 2004; 164: 361–369.
365. Greinacher A, Volpel H, Janssens U, Hach-Wunderle V, Kemkes-Matthes B, Eichler P et al. Recombinant hirudin (lepirudin) provides safe and effective anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia: a prospective study. *Circulation* 1999; 99: 73–80.
366. Warkentin TE, Maurer BT, Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. *N Engl J Med* 2007; 356: 2653–2655.
367. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1990; 81: 1735–1743.
368. Rubin LJ, Hoeper MM, Klepetko W, Galie N, Lang IM, Simonneau G. Current and future management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from diagnosis to treatment responses. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 601–607.
369. Coulden R. State-of-the-art imaging techniques in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 577–583.
370. Doyle RL, McCrory D, Channick RN, Simonneau G, Conte J. Surgical treatments/interventions for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126(1 Suppl.): 63S–71S.
371. Klepetko W, Mayer E, Sandoval J, Trulock EP, Vachieri JL, Dartevelle P et al. Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12 Suppl. S): 73S–80S.
372. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, Manecke GR, Thistlethwaite PA, Kerr KM et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1457–1462.
373. Thistlethwaite PA, Mo M, Madani MM, Deutsch R, Blanchard D, Kapelanski DP et al. Operative classification of thromboembolic disease determines outcome after pulmonary endarterectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 1203–1211.
374. Mayer E, Dahm M, Hake U, Schmid FX, Pitton M, Kupferwasser I et al. Mid-term results of pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1788–1792.
375. Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF, Channick RN, Kerr KM, Jamieson SW et al. Long-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 523–528.
376. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1122–1127.
377. Pengo V, Prandoni P. From acute pulmonary embolism to chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ital Heart J* 2005; 6: 830–833.
378. Kuhlman JE, Fishman EK, Teigen C. Pulmonary septic emboli: diagnosis with CT. *Radiology* 1990; 174: 211–213.
379. Huang RM, Naidich DP, Lubat E, Schinella R, Garay SM, McCauley DL. Septic pulmonary emboli: CT-radiographic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1989; 153: 41–45.



- 
380. Bach MC, Roediger JH, Rinder HM. Septic anaerobic jugular phlebitis with pulmonary embolism: problems in management. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 424–427.
381. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary: the task force on infective endocarditis of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 267–276.
382. Uflacker R, Lima S, Melichar AC. Intravascular foreign bodies: percutaneous retrieval. *Radiology* 1986; 160: 731–735.
383. Egglin TK, Dickey KW, Rosenblatt M, Pollak JS. Retrieval of intravascular foreign bodies: experience in 32 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 164: 1259–1264.
384. Dotter CT, Rosch J, Bilbao MK. Transluminal extraction of catheter and guide fragments from the heart and great vessels; 29 collected cases. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1971; 111: 467–472.
385. Propp DA, Cline D, Hennenfent BR. Catheter embolism. *J Emerg Med* 1988; 6: 17–21.
386. Steiner S, Schwalen A, Heintzen MP, Strauer BE. [Catheter embolization into the pulmonary artery. Interventional therapy of a rare form of pulmonary embolism]. *Pneumologie* 2003; 57: 19–21.
387. Gabelmann A, Kramer S, Gorich J. Percutaneous retrieval of lost or misplaced intravascular objects. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176: 1509–1513.
388. Mellor A, Soni N. Fat embolism. *Anaesthesia* 2001; 56: 145–154.
389. Pell AC, Hughes D, Keating J, Christie J, Busuttill A, Sutherland GR. Brief report: fulminating fat embolism syndrome caused by paradoxical embolism through a patent foramen ovale. *N Engl J Med* 1993; 329: 926–929.
390. Sevitt S. The significance and pathology of fat embolism. *Ann Clin Res* 1977; 9: 173–180.
391. Laub DR Jr, Laub DR. Fat embolism syndrome after liposuction: a case report and review of the literature. *Ann Plast Surg* 1990; 25: 48–52.
392. El Ebiary M, Torres A, Ramirez J, Xaubet A, Rodriguez-Roisin R. Lipid deposition during the long-term infusion of propofol. *Crit Care Med* 1995; 23: 1928–1930.
393. Schulz F, Trubner K, Hildebrand E. Fatal fat embolism in acute hepatic necrosis with associated fatty liver. *Am J Forensic Med Pathol* 1996; 17: 264–268.
394. Rossi SE, Goodman PC, Franquet T. Nonthrombotic pulmonary emboli. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 1499–1508.
395. Mirski MA, Lele AV, Fitzsimmons L, Toung TJ. Diagnosis and treatment of vascular air embolism. *Anesthesiology* 2007; 106: 164–177.
396. Toung TJ, Rossberg MI, Hutchins GM. Volume of air in a lethal venous air embolism. *Anesthesiology* 2001; 94: 360–361.
397. Orebaugh SL. Venous air embolism: clinical and experimental considerations. *Crit Care Med* 1992; 20: 1169–1177.
398. O'Shea A, Eappen S. Amniotic fluid embolism. *Int Anesthesiol Clin* 2007; 45: 17–28.
399. Schriener RW, Ryu JH, Edwards WD. Microscopic pulmonary tumor embolism causing subacute cor pulmonale: a difficult antemortem diagnosis. *Mayo Clin Proc* 1991; 66: 143–148.
400. Kane RD, Hawkins HK, Miller JA, Noce PS. Microscopic pulmonary tumor emboli associated with dyspnea. *Cancer* 1975; 36: 1473–1482.





