



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Раде Милић

ЗНАЧАЈ БИОМАРКЕРА У ПРОЦЕНИ ИСХОДА
АКУТНЕ ПЛУЋНЕ ТРОМБОЕМБОЛИЈЕ

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ментор: др сци. мед. Марина Петровић, редовни професор

Крагујевац, 2018. године

ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<i>I Аутор</i>	
Име и презиме: Раде Милић	
Датум и место рођења: 08.02.1975. године; Лозница, Република Србија	
Садашње запослење: Војномедицинска академија у Београду	
<i>II Докторска дисертација</i>	
Наслов: Значај биомаркера у процени исхода акутне плућне тромбоемболије	
Број страница: 176	
Број слика: 8; број графикона 23; број табела 45	
Број библиографских података: 172	
Установа и место где је рад израђен: Војномедицинска академија у Београду	
Научна област (УДК): Интерна медицина, пулмологија	
Ментор: Проф. др Марина Петровић	
<i>III Оцена и одбрана</i>	
Датум пријаве теме: 30.11.2016. године	
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: IV-03-689/19 од 05.07.2017. године	
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата:	
1. Проф. др Зорица Лазић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник	
2. Проф. др Слободан Обрадовић, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан	
3. Проф. др Владимир Милорадовић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан	
4. Доц. др Иван Чекеревац, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан	
5. Доц. др Светлана Ђукић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан	
Комисија за оцену и одбрану докторске/уметничке дисертације:	
1. Проф. др Зорица Лазић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник	
2. Проф. др Слободан Обрадовић, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан	
3. Проф. др Иван Чекеревац, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан	
Датум одбране дисертације:	

Апстракт

Увод: Плућна тромбоемболија представља значајан глобални узрок морбидитета и mortalитета. Процена ризика за нежељене исходе је кључна детерминатна у дијагностичком и терапијском алгоритму, а велику улогу у томе имају биомаркери.

Пацијенти и методе истраживања: Студијску популацију чини 219 пацијената лечених због акутне плућне тромбоемболије, током десетогодишњег периода. Праћени су различити серумски биомаркери који су дефинисани у хипотезама и циљевима. Као нежељени исходи праћени су смртни исход унутар 30 дана од пријема, смртни исход унутар 6 месеци, велика крварења и композитни циљ — укупан нежељени клинички исход. Резултати су представљени као број (процент), средња вредност \pm стандардна девијација или медијана (25-ти — 75-ти перцентил) зависно од врсте података и дистрибуције. Поређење група је рађено *Pearson*-овим *Hi*-квадрат тестом, *Fisher*-овим егзактним тестом, *t* тестом и *Mann-Whitney U* тестом. Логистичка регресиона анализа је примењена за процену значајности предиктора неповољног исхода.

Резултати: Стопа 30-дневног mortalитета је била 10%, 6-месечног mortalитета 12,8%, великих крварења 12,3% и укупног нежељеног клиничког исхода 21,5%. Предиктори 30-дневног mortalитета су: *BNP*, Д-димер, *CRP*, тропонин Т, апсолутни број леукоцита. Као независни предиктори показали су се *BNP*, *CRP* и Д-димер. Предиктори 6-месечног mortalитета су: *BNP*, *CRP*, тропонин Т и Д-димер. Као независни предиктори показали су се *BNP* и *CRP*. Предиктори великих крварења су: вредност хемоглобина на пријему, минимална вредност хемоглобина, апсолутни број лимфоцита и неутрофилно-лимфоцитни однос. Као независни предиктори показали су се вредност хемоглобина на пријему, минимална вредност хемоглобина и неутрофилно-лимфоцитни однос. Предиктори за укупан нежељени клинички исход су: тропонин Т, *CRP*, *BNP*, Д-димер, укупан број леукоцита, апсолутни број неутрофила, и неутрофилно-лимфоцитни однос, вредност хемоглобина на пријему и минимална вредност. Као независни предиктори показали су се: *CRP*, *BNP*, леукоцити, неутрофили, неутрофилно-лимфоцитни однос, вредности хемоглобина на пријему и минимална током хоспитализације.

Закључак: Одређивање вредности хематолошких, хемостазних, инфламаторних и „кардијалних“ биомаркера на пријему, значајно је за процену ризика за нежељене исходе пацијената оболелих од акутне плућне тромбоемболије.

Кључне речи: биомаркери, нежељени исход, плућна тромбоемболија

Abstract

Introduction: Pulmonary thromboembolism is a significant global cause of morbidity and mortality. The risk assessment for adverse outcomes is a key determinant in the diagnostic and therapeutic algorithm, and biomarkers have important role in this process.

Patients and methods: The study included 219 patients who treated for acute pulmonary embolism, during the ten years. Various serum biomarkers are determined, wich are defined in the hypotheses and goals. Also, four adverse outcomes are determined: 30-day mortality, 6-months mortality, major bleeding and composite end-point — net adverse clinical outcome. The results are presented as the number (percentage), mean \pm standard deviation or median (25th - 75th percentile) depending on the type of data and distribution. Comparison of the groups was done by the Pearson Hi-square test, the Fisher Exact Test, the T test, and the Mann-Whitney U test. Logistic regression analysis was used to estimate the significance of the adverse outcome predictors.

Results: The 30-day mortality rate was 10%, the 6-months mortality rate was 12,8%, the major bleeding rate was 12,3% and net adverse clinical outcome rate was 21.5%. The predictors of 30-day mortality are: BNP, D-dimer, CRP, troponin T, leukocyte absolute count. The independent predictors are BNP, CRP and D-dimer. The predictors of 6-months mortality are: BNP, CRP, troponin T and D-dimer. The independent predictors are BNP and CRP. The predictors of major bleeding are: hemoglobin value at the admission, minimal value of hemoglobin, lymphocyte absolute count and neutrophil-lymphocyte ratio. The independent predictors are hemoglobin value at the admission, minimal value of hemoglobin and neutrophil-lymphocyte ratio. The predictors of net adverse clinical outcome are: troponin T, CRP, BNP, D-dimer, leukocytes absolute count, neutrophils absolute count, neutrophil-lymphocyte ratio, hemoglobin value at the admission, minimal value of hemoglobin. The independent predictors are CRP, BNP, leukocytes absolute count, neutrophils absolute count, neutrophil-lymphocyte ratio, hemoglobin value at the admission, minimal value of hemoglobin.

Conclusion: Determining the value of hematological, hemostatic, inflammatory and "cardiac" biomarkers at the admission is important for assessing the risk of adverse outcomes of patients suffering from acute pulmonary thromboembolism.

Key words: biomarkers, adverse outcome, pulmonary embolism

Захвалница

Када човек дође до самог краја овако дугачког и важног пута, као што је израда докторске дисертације, тешко је наћи праве речи да се изрази захвалност свима који су на неки начин томе допринели, али сам ипак покушао у нади да никога нисам изоставио. Све што је написано дошло је право из срца, односно из душе, трудио сам се да избегнем уобичајене фразе.

Али да кренемо од почетка.

Захваљујем се драгим родитељима Мари и Томиславу, истинским херојима, који су од мене створили човека, омогућили ми школовање у веома тешким временима и дали одскочну даску за све што је уследило... Сестри Ради, заједно смо „пливали“ кроз живот.

Хвала супрузи Жељки, мојим предивним девојчицама Јани, Ивани и Тијани, које су биле неисцрпан извор љубави и енергије. Због њих вреди живети и радити... речима се не може описати тај осећај.

Захвалност дугујем колегиницама и колегама са Војномедицинске академије, од којих сам стекао знање и вештине, које нису љубоморно чували.

Професор Слободан Обрадовић, пружао ми је помоћ и подршку у свим етапама овог пројекта. Несебичност каква се ретко среће одлика је великих људи. Хвала је мало рећи... Захваљујем се и члановима његовог тима који су били од непроцењиве користи у прикупљању података.

Професорици српског језика Јелени Илић Матић се захваљујем на лекторисању ове дисертације.

И на крају, али не најмање важно, изражавам велику захвалност професорици Марини Петровић. Ментор је у грчкој митологији био Одисејев мудри пријатељ. Тако сам и ја доживео своју менторку.

Садржај

АПСТРАКТ	3
ABSTRACT	4
ЗАХВАЛНИЦА	5
1.УВОД	8
1.1. Плућна тромбоемболија	9
1.1.1. Дефиниција.....	9
1.1.2. Историјат.....	9
1.1.3. Епидемиологија плућне тромбоемболије.....	11
1.1.4. Фактори ризика.....	13
1.1.5. Патофизиологија.....	15
1.1.6. Клиничка слика.....	17
1.1.7. Клиничка класификација плућне тромбоемболије према озбиљности.....	19
1.1.8. Дијагноза.....	20
1.1.8.1. Процена клиничке вероватноће за плућну тромбоемболију.....	20
1.1.8.2. Д-димер.....	22
1.1.8.3. MDCT са пулмоангиографијом.....	23
1.1.8.4. Сцинтиграфија плућа.....	25
1.1.8.5. Плућна ангиографија.....	27
1.1.8.6. Магнетна резонанца са ангиографијом.....	27
1.1.8.7. Ехокардиографија.....	28
1.1.8.8. Компресивна венска ултрасонографија.....	30
1.1.8.9. Дијагностички алгоритми.....	31
1.1.9. Прогностичка процена код доказане акутне плућне тромбоемболије.....	34
1.1.9.1. Биомаркери у процени ризика.....	36
1.1.9.2. Стратификација пацијената према ризику.....	38
1.1.10. Лечење акутне плућне тромбоемболије.....	40
1.1.10.1. Хемодинамска и респираторна подршка.....	40
1.1.10.2. Антикоагулантна терапија.....	41
1.1.10.3. Тромболитичка терапија.....	47

1.1.10.4. Хируршка емболектомија.....	48
1.1.10.5. Катетером вођене интервенције.....	49
1.1.10.6. Примена филтера за доњу шупљу вену.....	49
1.1.10.7. Стратегија лечења акутне плућне емболије.....	50
2. ХИПОТЕЗЕ И ЦИЉЕВИ.....	51
2.1. Хипотезе.....	52
2.2. Циљеви.....	52
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД.....	53
3.1. Дизајн студије.....	54
3.2. Селекција испитаника.....	54
3.3. Варијабле које су одређиване.....	55
3.4. Снага студије и величина узорка.....	57
3.5. Статистичка обрада података.....	57
4. РЕЗУЛТАТИ.....	58
4.1. Демографске и клиничке карактеристике испитаника.....	59
4.2. Анализа нежељених исхода.....	68
4.2.1. Утицај клиничко-демографских фактора на нежељене исходе.....	69
4.2.2. Утицај биомаркера на нежељене исходе.....	82
4.2.2.1. Униваријантна анализа.....	82
4.2.2.2. Мултиваријантна анализа.....	94
4.2.3. Утицај примењеног модалитета лечења на нежељене исходе.....	100
5. ДИСКУСИЈА.....	102
6. ЗАКЉУЧЦИ.....	123
7. СКРАЋЕНИЦЕ.....	125
8. ЛИТЕРАТУРА.....	127
9. БИОГРАФИЈА.....	145
10. БИБЛИОГРАФИЈА.....	146
ПРИЛОЗИ.....	149
Кључна документацијска информатика.....	149
Key words documentation.....	152
Информисани пристанак за испитаника.....	155
Образац 1 – Изјава аутора о оригиналности докторске дисертације.....	158
Образац 2 – Изјава аутора о искоришћавању докторске дисертације.....	159

Рад из доктората161

1. УВОД

1.1. ПЛУЋНА ТРОМБОЕМБОЛИЈА

1.1.1. ДЕФИНИЦИЈА

Плућна тромбоемболија (ПТЕ) представља опструкцију једне или више грана плућне артерије тромбом који потиче из венског система, најчешће доњих екстремитета или карлице. У ређим случајевима емболуси могу бити и нетромботичног порекла— септични, масноћа, гас, амнионска течност, туморске ћелије, страног тела...

1.1.2. ИСТОРИЈАТ

У раном 18. веку *Giovanni Batista Morgagni* је поставио питање „Где је болест?“, када није имао објашњење за присуство великих тромбова у плућним артеријама, пронађеним на аутопсији пацијената који су изненада умрли. У дискусији о болестима срца и плућа, *Laennec* је 1819. године први описао патолошке карактеристике хеморагичног плућног инфаркта и диференцирао га од других узрока хемоптизија. Његов савременик и чувени француски патолог *Jean Cruveilhier*, у својој књизи под називом „*Anatomie Pathologique du Corps Humain*“, претпоставио је да је узрок свих болести запаљење вена. До оваквог закључка је дошао када је утврдио постојање крвних угрушака у телима на којима је радио аутопсију. У овој дискусији *Cruveilhier* даље описује детаље патолошке анатомије „плућне апоплексије“, претходно описане од стране *Laennec* и додаје „...све артеријске гране које воде до ових лезија су испуњене угрушцима који се гранају према васкуларном стаблу“. Ни један ни други нису сматрали да би порекло угрушака могле бити вене доњих екстремитета или карлице, већ су сматрали да се они стварају у плућним артеријама. То је пре више од 160 година закључио *Rudolph Virchow* док је истраживао *Cruveilhier*-ову доктрину. Такође је утврдио предиспонирајуће факторе за венску тромбозу и плућну емболију — стаза крви, озледа крвног суда и хиперкоагулабино стање крви (*Virchow*-ова тријада). *Trendelenburg*, немачки хирург је такође у 19. веку започео експерименталне студије на теладима и усавршио је хируршку процедуру, користећи леву парастерналну торакотомију и емболектомију. Он је лечио 2 пацијента овом процедуром, али ниједан

није преживео дуже од 37 часова. Касније, његов бивши ученик професор *Martin Kirschner*, извршио је прву успешну емболектومیју. Професори хирургије у Тулану, *Alton Ochsner* и *Michael DeBakey* су се још 1932. године залагали за подвезивање доње шупље вене у превенцији ПТЕ. Ипак, *Homans*-у који је 2 године касније урадио подвезивање феморалне вене приписан је концепт профилактичког подвезивања вена. У првој половини 20. века *Ochsner* и *DeBakey* су направили дистинкцију између два различита типа венске тромбозе — тромбофлебитис и флеботромбоза. Упоредо са напретком хирургије у превенцији ПТЕ развијала се и антикоагулантна терапија. Тек 1935. године хирурзи су почели да користе пијавице, које луче секрет са супстанцом „хирудин“ која је имала антокоагулантна својства. Хепарин је откривен 1916. године (*McLean*, студент медицине), али је тек 30-их ушао у употребу.¹ Радиграфија плућа често је абнормална код пацијената са ПТЕ, али су налази неспецифични. *Westermarck* је алудирао на ову чињеницу 1938. године, наводећи: „Рендгенолошка дијагноза емболизма плућне артерије је веома тешка, нарочито у случајевима без инфаркта плућа“. Он је описао сенку клинастог облика код пацијената са плућним инфарктом и олигемiju код пацијената без инфаркта. *Hampton and Castleman* су 1940. године направили радиолошко- патолошку корелацију у којој су описали плућни инфаркт као клинасто засенчење које додирује плеуралну површину. *Fleischner* је 1959. године описао изражену главну плућну артерију, као други знак ПТЕ. Исти аутор је 1962. године додао помоћни налаз код ПТЕ — „плочасте ателектазе“, које се уобичајено називају *Fleischner*- ове линије. Вентилационо- перфузиона сцинтиграфија у дијагностику ПТЕ је уведена раних 60-их година прошлог века. СТ (енг. *computed tomography*) ангиографија је први пут употребљена у дијагностици ПТЕ крајем 70-их година 20. века. Шира употреба је наступила 90-их година са развојем „спиралног“ СТ-а.²

1.1.3. ЕПИДЕМИОЛОГИЈА ПЛУЋНЕ ТРОМБОЕМБОЛИЈЕ

Венски тромбоемболизам (ВТЕ), који обухвата дубоку венску тромбозу (ДВТ) и ПТЕ, представља велики глобални проблем³ и по учесталости је трећи ентитет међу кардиоваскуларним обољењима, после исхемијске болести срца и можданог удара.⁴ Процењена укупна годишња инциденца ВТЕ је 100-200 на 100.000 становника.^{5,6} ВТЕ може бити смртоносан у акутној фази или довести до хроничне тромбоемболијске плућне хипертензије (ХТЕПХ), чија се кумулативна инциденца након симптоматске ПТЕ креће од 0,1-9,1%.⁷

Акутна ПТЕ је најозбиљнија клиничка презентација ВТЕ. С обзиром да је ПТЕ у већини случајева последица ДВТ, већина постојећих података о њеној епидемиологији, факторима ризика и природном току су изведени из студија које су испитивале ВТЕ у целини.⁸ Тачну учесталост ПТЕ је тешко одредити, из разлога што у неким случајевима може бити асимптоматска или се може открити случајно. Преваленца случајно откривене ПТЕ варира од 1-4% у неселектованој популацији, док је стопа већа међу хоспитализованим пацијентима и оболелим од малигних болести.

У односу на белу популацију инциденца ВТЕ је већа у црној⁹, а нижа у азијској популацији⁴, а разлог ових разлика није разјашњен.

Ризик за појаву прве ВТЕ се не разликује међу половима, али ако се узму у обзир репродуктивни фактори ризика код жена (трудноћа и терапија естрогенима), онда је ризик два пута већи код мушкараца.¹⁰

Укупно гледано, ПТЕ је главни узрок морталитета, морбидитета и хоспитализација у Европи. Како је процењено на бази епидемиолошког модела, преко 370.000 смрти било је повезано са ВТЕ у 6 земаља Европске уније (са укупном популацијом 454,4 милиона) у 2004. години. Од тога, 34% случајева се презентовало као изненадна, фатална ПТЕ, а 59% је умрло као резултат недијагностиковане ПТЕ; само 7% рано умрлих су били коректно дијагностиковани пре смрти.⁶

Стопа морталитета удружена са различитим типовима ПТЕ је приказана у Табели 1.

Табела 1. Стопа морталитета од акутне ПТЕ сагласно са чешким¹¹ и европским смерницама¹²

Клиничка презентација акутне ПТЕ	Стопа морталитета
Неселектована популација	11.4% за 2 недеље 17.4% за 3 месеца
Масивна ПТЕ	
Укупно	18-65%
Лечена	Приближно 20%
Са кардиогеним шоком	25-30%
Са реанимацијом	65%
Субмасивна ПТЕ	5-25%
ПТЕ са покретним тромбима у шупљинама десног срца	До 27%
Мала ПТЕ	До 1%

Адаптирано из референце¹²

Економски трошкови лечења ВТЕ су велики. Здравствени систем Сједињених Америчких Држава сваке године потроши 7-10 милијарди долара на лечење од 375.000 до 425.000 новодијагностикованих случајева ВТЕ. Према резултатима досадашњих студија, директни медицински трошкови повезани са лечењем акутне ВТЕ износе од 12.000 до 15.000 USD (за 2014. годину) у току прве године лечења уз контролу фактора ризика. Појава компликација доводи до пораста укупних трошкова лечења на 18.000 до 23.000 USD по сваком појединачном случају.¹³ Недавна анализа у Немачкој је показала да за пацијенте који су преживели прву годину након ПТЕ, трошкови лечења прелазе 20.000 еура, са додатним трошковима насталим због ПТЕ процењеним на 5.816 еура за мушкарце и 8960 еура за жене.¹⁴

1.1.4. ФАКТОРИ РИЗИКА

До сада је препознат велики број фактора ризика (предиспонирајућих фактора) за ВТЕ, односно ПТЕ и они се односе на самог пацијента — углавном трајни и/или „спољашњи“ фактори (разне дијагностичке или терапијске процедуре) који су углавном пролазни (Табела 2.).⁸ Сви познати фактори ризика имају у основи неки од елемената *Virchow*- ове тријаде.

Тромбофилија може бити урођено (наследно) или стечено стање са тенденцијом развоја тромбозе. Тромбофилије могу узроковати тромбозу производњом вишка прокоагулантних протеина, стварањем абнормалних протеина који су резистентни на разградњу, стварањем мањка протеина који превенирају тромбозу или оштећењем зида крвног суда. Могу довести до артеријске и/или венске тромбозе.¹⁵

Најчешће наследне тромбофилије су мутација фактора *V Leiden* и гена за протромбин, које у популацији европског порекла имају преваленцу 3%-7%, односно 1%-2%.¹⁶ Остале урођене тромбофилије су дефицит антитромбина III, протеина Ц, протеина С, абнормалности фибриногена, плазминогена или активатора плазминогена, резистенција на активирани протеин Ц.

Стечене тромбофилије су такође повезане са повећаним ризиком за ВТЕ. Антифосфолипидни синдром је најчешћи међу њима и повезан је са артеријским и венским тромбозама. Инфекција вирусом хумане имунодефицијенције (енг. *human immunodeficiency virus — HIV*) је такође форма стечене тромбофилије. Фактори ризика удружени са ВТЕ у овој популацији су везани за саму болест, пацијента и фармакотерапију *HIV*.¹⁷ Удруженост малигнитета са ВТЕ је позната одавно, а први приказ о томе дао је *Trousseau* у 19. веку, од када се повећава свест о утицају тромботских компликација код пацијената са малигнитетом и потреба за раним лечењем и превенцијом.¹⁸ Приближно четвртина пацијената са ВТЕ има у основи малигнитет, а преживљавање је смањено код пацијената са ВТЕ и малигнитетом у односу на оне без малигнитета.¹⁹

ВТЕ се сматра „провоцираном“ ако је присутан неки од привремених или реверзибилних фактора ризика (као што је операција, траума, имобилизација, трудноћа, употреба оралних контрацептива или хормонске супституционе терапије) унутар најмање 6 седмица до 3 месеца пре дијагнозе, односно „непровоцираном“ у њиховом одсуству. Такође, ПТЕ може настати у одсуству било ког познатог фактора ризика.

Присуство трајних, насупротив привременим факторима ризика утиче на трајање антикоагулантне терапије након прве епизоде ПТЕ.⁸

Табела 2. Предиспонирајући фактори за ВТЕ (адаптирано из референце)⁸

Јаки фактори ризика (odds ratio>10)
Прелом доњег екстремитета
Хоспитализација због срчане слабости или атријалне фибрилације/флатера (унутар претходна 3 месеца)
Операција замене кука или колена
Велика траума
Акутни инфаркт миокарда (унутар претходна 3 месеца)
Претходни венски ВТЕ
Повреда кичмене мождине
Умерени фактори ризика (odds ratio 2-9)
Артроскопска операција колена
Аутоимуне болести
Трансфузија крви
Централна венска линија
Хемиотерапија
Конгестивна срчана или респираторна слабост
Фактори стимулације еритропоезе
Хормонска супституциона терапија
<i>In vitro</i> оплодња
Инфекција (посебно пнеумоније, уринарне инфекције, <i>HIV</i>)
Инфламаторне болести црева
Малигне болести (нарочито метастатске)
Употреба оралних контрацептива
Паралитички мождани удар
Постпартални период
Површинска венска тромбоза
Тромбофилија
Слаби фактори ризика (odds ratio<2)
Мировање у постељи дуже од 3 дана
Дијабетес мелитус
Хипертензија
Имобилност због седења (дуже путовање колима или авионом)
Старија животна доб
Лапароскопска хирургија (нпр. холецистектомија)
Гојазност
Трудноћа
Варикозне вене

1.1.5. ПАТОФИЗИОЛОГИЈА

Акутна ПТЕ утиче на респираторни и кардиоваскуларни систем, али су патофизиолошке промене израженије на кардиоваскуларном. Значајну улогу поред карактеристика саме ПТЕ, тј. њене масивности, има и функционално стање кардиоваскуларног система — „кардиоваскуларна резерва“.

Главни узрок смрти у тешкој акутној ПТЕ је инсуфицијенција десне коморе (ДК). До пораста плућног артеријског притиска долази ако је тромбоемболијом оклудирано више од 30-50% плућног васкуларног корита. Такође, ПТЕ индукована вазоконстрикција, која је посредована ослобађањем тромбоксана А2 и серотонина, учествује у иницијалном порасту плућног васкуларног отпора.^{8,20} Нагло повећање васкуларног отпора у плућима доводи до дилатације ДК, што узрокује измене контрактилних својстава миокарда ДК *Frank-Starling*-овим механизмима. Повећање притиска у ДК и њене запремине доводи до повећања напетости зида и истезања мишићних ћелија. Време контракције ДК је продужено, што преко активације неурохуморалних механизма изазива инотропну и хронотропну стимулацију. Заједно са системском вазоконстрикцијом, ови компензаторни механизми повећавају плућни артеријски притисак, чиме се побољшава проток кроз опструисану плућну васкулатуру и привремено стабилизује системски артеријски притисак. Могућности ове ране адаптације су ограничене, пошто ДК има танак зид и није припремљена, те није у могућности да генерише средњи плућни артеријски притисак изнад 40 mmHg.⁸ Продужено време контракције ДК у раној дијастоли, у левој комори (ЛК) доводи до померања интервентрикуларног септума у леву страну.²¹ Десинхронизација комора може се погоршати развојем блока десне гране. Као резултат овога, ометено је пуњење ЛК у раној дијастоли, што доводи до смањења срчаног излаза (енг. *cardiac output- CO*) и погоршања системске хипотензије и хемодинамске нестабилности. Поред тога, понекад може доћи до накнадне хемодинамске нестабилности у току 24-48 часова након акутне ПТЕ, што се може објаснити системским инфламаторним одговором.⁸ Леукоцитоза и синдром системског инфламаторног одговора (енг. *systemic inflammatory response syndrome- SIRS*) су значајни фактори који одређују краткорочни исход код пацијената са ПТЕ.²² Вредности Ц- реактивног протеина (енг. *C- Reactive Protein — CRP*) веће од 4 mg/dL су удружене са вишим нивоом Д-димера и нижим систолним крвним притиском.²³

Респираторна инсуфицијенција је такође одлика ПТЕ (присутна код око 10% пацијената) и настаје као последица неколико механизма. Низак СО узрокује десатурацију мешовите венске крви са последичним реверзним током у плућне капиларе. Главну улогу у овоме, такође, има поремећај вентилационо-перфузионог односа. До код једне трећине пацијената може се развити десно-леви шант отварањем овалног отвора (лат. *foramen ovale*) у присуству инверзног притиска у преткоморама, што може изазвати парадоксне системске емболије.¹² Хипоксемија која наступа због поремећеног вентилационо- перфузионог односа је водећи фактор у настанку акутне диспнеје у ПТЕ.²⁴ Осим хипоксемије могу се видети и друге респираторне последице ПТЕ, као што су повећање алвеоларног мртвог простора и хипервентилација. Због одсуства циркулације долази до регионалног губитка сурфактанта и настанка ателектазе, а ређе може настати инфаркт плућа (код истовременог присуства других респираторних или кардиоваскуларних обољења) с обзиром на постојање бронхијалног крвотока.

1.1.6. КЛИНИЧКА СЛИКА

Симптоми и знаци ПТЕ су недовољно специфични, због чега се често пропусти правовремено дијагностиковање. Када постоји клиничка сумња на ПТЕ, увек треба урадити објективне дијагностичке тестове да се иста потврди или искључи.

Табела 3. Симптоми и знаци пацијената са суспектном ПТЕ у ургентном одсеку (адаптирано из *Pollack et al. (2011)*²⁵)

Симптом/ знак	ПТЕ потврђена (n=1880)	ПТЕ није потврђена (n=1880)
Диспнеја у миру	50%	51%
Диспнеја при напору	27%	17%
Плеурални бол	39%	28%
Кашаљ без хемоптизија	23%	23%
Субстернални бол	15%	17%
Фебрилност	10%	10%
Кашаљ са хемоптизијама	8%	4%
Синкопа	6%	6%
Вртоглавица	12%	10%
Једностранни бол у нози	6%	5%
Знаци ДВТ (једностранни оток ноге)	24%	18%
Респираторни дистрес	16%	13%
Пукоти	8%	6%
Презнојавање	7%	5%

У *EMPEROR* студији (Табела 3) најчешћи симптоми пацијената са ПТЕ су били диспнеја у миру, плеурални бол и диспнеја при напору, а од знакова једностранни оток ноге сугестиван на ДВТ.²⁵ Артеријска хипотензија и шок су ретке, али значајне клиничке манифестације, које сугеришу централну ПТЕ и/или значајно снижену хемодинамску резерву. ПТЕ може бити и асимптоматска, откривена случајно на обдукцији или током дијагностичких поступака рађених из других разлога — инцидентално.⁸

Уопштено, клиничке манифестације зависе од масивности ПТЕ (величине и броја оклудираних крвних судова), брзине развоја и претходног стања кардиоваскуларног и респираторног система. Оклузија главног стабла плућне артерије најчешће узрокује тренутну смрт, док оклузија једне од главних грана или већег броја мањих (најмање 50% плућног васкуларног корита) доводи до настанка акутног плућног срца — системска артеријска хипотензија, ангинозни бол, централна цијаноза, бледило и хладноћа коже, тахипноја, тахикардија, олигурија, поремећено ментално стање.

Физичким прегледом се, такође, може утврдити наглашен 2. тон над ушћем плућне артерије, ритам галоба над трикуспидним ушћем или систолни шум на истом ушћу, који се појачава током инспиријума. Над пулмоналним ушћем некада се може чути шум инсуфицијенције пулмоналних залистака (*Graham-Steel*-ов шум). Клиничка слика плућног инфаркта настаје при оклузији мање, периферне гране плућне артерије, уз истовремени прекид бронхијалне циркулације. Симптоми и знаци плућног инфаркта су плеурални бол, хемоптизије, недостатак ваздуха, смањена покретљивост ипсилатералног хемиторакса, знаци плућне кондензације или плеуралног излива.

Иако помало арбитарна класификација (симптоми и знаци ПТЕ се често преклапају), клиничка презентација акутне ПТЕ се може сврстати у један од три клиничка синдрома: 1. изолована диспнеја; 2. плеурални бол или хемоптизије; 3. циркулаторни колапс. Међу пацијентима без претходног кардио-респираторног обољења у *PIOPED* студији, утврђено је да је синдром плеурални бол/хемоптизије био најчешћи (приближно 60% пацијената). Изолована диспнеја је утврђена у приближно 25%, а циркулаторни колапс у 10% случајева.^{26,27}

Поред тога, као дугорочна компликација ПТЕ може настати ХТЕПХ, која се ређе јавља као последица симптоматске ПТЕ, док се значајан број случајева развија у одсуству претходне акутне ПТЕ. Ниска инциденца након акутне ПТЕ и велика одступања су последица грешака у извештавању, недостатка раних симптома и тешкоћа у диференцирању акутне ПТЕ од епизоде акутне ПТЕ на терену преегзистирајуће ХТЕПХ. Клинички симптоми и знаци су неспецифични или одсутни у раној ХТЕПХ, док се знаци десностране срчане слабости јављају само у узнапредовалом стадијуму.⁷

1.1.7. КЛИНИЧКА КЛАСИФИКАЦИЈА ПТЕ ПРЕМА ТЕЖИНИ

Клиничка класификација тежине акутне епизоде ПТЕ је базирана на процењеном ризику за рани морталитет повезаним са ПТЕ (морталитет у болници или током 30 дана)- Слика 1. Ова подела има значајан утицај на дијагностичке и терапијске алгоритме, што ће касније бити објашњено и заснована је на присуству/одсуству шока или перзистентне артеријске хипотензије.⁸

Слика 1. Почетна стратификација тежине акутне ПТЕ (адаптирано из референце)⁸



* Дефинише се као систолни крвни притисак мањи од 90 mmHg, или систолни крвни притисак који пада за ≥ 40 mmHg за > 15 минута, а који није узрокован новонасталом аритмијом, хиповолемијом или сепсом

** Дефинише се као ризик од раног (интрахоспиталног или 30-дневног) морталитета везаног за ПТЕ

1.1.8. ДИЈАГНОЗА

Према смерницама за дијагностиковање и лечење ПТЕ, „потврђена ПТЕ“ се дефинише као вероватноћа за ПТЕ довољно висока да индикује потребу за увођењем специфичног лечења, док се „искључена ПТЕ“ дефинише као вероватноћа за ПТЕ довољно ниска да омогућава изостанак третмана, уз прихватљиво низак ризик.⁸

1.1.8.1. ПРОЦЕНА КЛИНИЧКЕ ВЕРОВАТНОЋЕ ЗА ПТЕ

У процени клиничке вероватноће за ПТЕ користе се клинички предикциони скорови (КПС) у којима се комбинацијом и бодовањем различитих клиничких варијабли одређује претестна вероватноћа за ПТЕ. Два највише валидирана и најчешће употребљавана скор су *Wells*-ов и Ревидирани Женева скор (Табеле 4. и 5). Они су постали кључна детерминанта у већини дијагностичких алгоритама за ПТЕ.

Табела 4. КПС за ПТЕ — *Wells*-ов скор²⁸

Варијабла	Поени
Претходна ПТЕ или ДВТ	1.5
Срчана фреквенца >100/мин	1.5
Операција или имобилизација у претходне 4 седмице	1.5
Хемоптизије	1
Активни малигнитет	1
Клинички знаци ДВТ	3
Алтернативна дијагноза је мање вероватна него ПТЕ	3
Клиничка вероватноћа (тростепени скор)	
Ниска	0-1
Средња	2-6
Висока	>7
Клиничка вероватноћа (двостепени скор)	
ПТЕ није вероватна	0-4
ПТЕ је вероватна	>5

Табела 5. КПС за ПТЕ — Ревидирани Женева скор²⁹

Варијабла	Поени
Претходна ПТЕ или ДВТ	3
Срчана фреквенца 75-94/мин	3
Срчана фреквенца >95/мин	5
Операција или прелом у претходних месец дана	2
Хемоптизије	2
Активни малигнитет	2
Једнострани бол у нози	3
Бол у нози на дубоку венску палпацију или једнострани оток	4
Старосна доб > 65 година	1
Клиничка вероватноћа (тростепени скор)	
Ниска	0-3
Средња	4-10
Висока	>11
Клиничка вероватноћа (двостепени скор)	
ПТЕ није вероватна	0-5
ПТЕ је вероватна	>6

У мета анализи 29 студија са 31.215 пацијената утврђена је пулована преваленца ПТЕ у КПС: за *Wells*-ов скор (тростепени): 6% у ниској, 23% у средњој и 49% у високој клиничкој вероватноћи; за Ревидирани Женева скор: 9% у ниској, 26% у средњој и 76% у високој клиничкој вероватноћи.³⁰

У циљу повећања употребе КПС у клиничком раду развијене су упрошћене варијанте оба скорa^{31,32}, које су касније и валидиране.³³

1.1.8.2. Д-ДИМЕР

Д-димер је деградациони производ фибрина и одражава активацију хемостазног система, тј. истовремену активацију коагулације и фибринолизе. Осим у тромбози, повишен ниво Д-димера у плазми се налази и у другим стањима (запаљење, малигнитет, повреде, крварење, операције, трудноћа...).

Тестирање Д-димера има високу негативну предиктивну вредност, тако да његове нормалне вредности у плазми чине ПТЕ и ДВТ мало вероватном. С друге стране, позитивна предиктивна вредност је ниска, тако да тестирање Д-димера није од користи за потврђивање ПТЕ. Квантитативни *ELISA* (енг. *enzyme-linked immunosorbent assay*) тестови и тестови изведени из њих имају високу дијагностичку сензитивност од 95% и више и могу се користити за искључење ПТЕ код пацијената са ниском или умереном претестном вероватноћом.⁸

Познато је да ниво Д-димера у плазми расте са животном доби. Као резултат тога, клиничка употребљивост теста, тј. пропорција пацијената са нивоом Д-димера нижим од предефинисане граничне вредности (500 µg/L за већину комерцијалних тестова) код којих се дијагноза ПТЕ може искључити овим тестом, је смањена. Показано је да у поређењу са фиксним граничним вредностима Д-димера, комбинација процене претестне клиничке вероватноће и вредности Д-димера прилагођене животnoj доби повећава број пацијената код којих се ПТЕ може искључити, са ниском вероватноћом за накнадни ВТЕ.³⁴ То је потврђено и у великој мета- анализи, где је примена граничних вредности Д-димера прилагођених доби (године $\times 10$ mg/L изнад 50 година) значајно повећала специфичност од 34-46%, без промена у сензитивности, чиме се побољшава клиничка употребљивост одређивања Д-димера код пацијената старијих од 50 година са ниском и средњом клиничком вероватноћом.³⁵

Системска активација хемостазе се често виђа код пацијената са малигнитетом, чак и у одсуству тромбозе. Осим тога, ова појава се доводи у везу са прогресијом тумора, ангиогенезом и метастазирањем. Високи нивои Д-димера су повезани са лошијим укупним преживљавањем и повећаним ризиком за морталитет код оболелих од малигнитета^{36,37}

Велике флукуације нивоа Д-димера се виђају у нормалној трудноћи, као последица активирања коагулације и фибринолизе током развоја постељице.³⁸

И код оболелих од малигнитета и у трудноћи негативна предиктивна вредност одређивања Д-димера остаје висока.

1.1.8.3. МУЛТИ- ДЕТЕКТОРСКА КОМПЈУТЕРИЗОВАНА ТОМОГРАФИЈА СА ПУЛМОАНГИОГРАФИЈОМ

Мулти- детекторска компјутеризована томографија са пулмоангиографијом (енг. *MultiDetector Computed Tomography Pulmonary Angiography — MDCT PA*) је у протеклој деценији постала примарни дијагностички „*imaging*“ модалитет због високе дијагностичке тачности и кратког времена скенирања. *MDCT PA* омогућава не само свеобухватну процену ПТЕ већ и осталих узрока акутног бола у грудима узрокованог другим плућним болестима.³⁹

У мултицентричној *PIOPED II* студији објављеној 2006. године утврђена је сензитивност *MDCT PA* од 83% и специфичност 96% у дијагностиковању ПТЕ.⁴⁰ Потенцијално повећање сензитивности *MDCT PA* у детекцији сегментних и субсегментних емболуса, без смањења специфичности може се постићи применом новијих техника- компјутерске помоћи у детекцији (енг. *Computer Aided Detection — CAD*).⁴¹

Резултати *PIOPED II* студије, такође, наглашавају утицај клиничке вероватноће на предиктивну вредност *MDCT PA*. Код пацијената са ниском и средњом вероватноћом за ПТЕ процењеном *Wells*-овим скором, негативан налаз *MDCT PA* имао је високу негативну предиктивну вредност (96% и 89%), док је она износила свега 60% код пацијената са високом претестном вероватноћом. Насупрот томе, позитивна предиктивна вредност позитивног *MDCT PA* налаза је била висока (92-96%) код пацијената са средњом и високом клиничком вероватноћом, док је била доста нижа (58%) код оних са ниском претестном вероватноћом. Стога се препоручује нарочита опрезност у случајевима дискрепанце између клиничке процене и *MDCT PA* налаза.^{8,40}

Директни знаци акутне ПТЕ

Потпуно оклудирана артерија показује конкавни дефект у пуњењу унутар стуба контраста, а крвни суд може бити проширен дистално од тачке комплетне оклузије у поређењу са суседним нормалним судом. У парцијалној оклузији емболус може бити постављен централно или ексцентрично и окружен је интралуминалним контрастом.³⁹

Индицирени знаци акутне ПТЕ

Клинала субплеурална консолидација паренхима плућа која широко базом налаже на плеуру позната је као *Hampton*-ова грба и виђа се код инфаркта плућа. Олигемија плућног паренхима дистално од оклудирани артерије, позната као *Westermarck*-ов знак такође се виђа у акутној ПТЕ. Други индицирени знаци који се виђају код акутне ПТЕ су периферне консолидације без ваздушног бронхограма, кавитарне лезије и консолидације са расветљењима.³⁹

Осим горе наведених знакова акутне ПТЕ помоћу *MDCT PA* могу се процењивати и ефекти ПТЕ на кардиоваскуларни систем. Многи параметри повезани са акутном ПТЕ показују значајне разлике код пацијената са тешком и „не-тешком“ ПТЕ, као на пример дијаметар плућне артерије, угнутост интервентрикуларног септума, дијаметри горње шупље вене и вене азигог, дијаметри десне и леве коморе и њихов однос, покретљивост зида ДК.⁴² Увећање десне коморе на *MDCT PA* у пресеку „четири собе“ представља индикатор њене дисфункције, што је потврђено проспективном, кохортном, мултицентричном студијом на 457 пацијената.⁴³ Проксимална локализација емболуса, рефлукс контраста у хепатичне вене и однос дијаметара ДК/ЛК су најрелевантнији *MDCT PA* предиктори 30-дневне смртности.⁴⁴

У циљу процене степена оптерећености плућне васкулатуре емболусима према *MDCT PA* налазу развијени су и валидирани различити скорови, тј. опструкциони индекси, као нпр. *Qanadli* скор.⁴⁵ Прогностичка улога овог скорa испитивана је у мета-анализи *Vedovati* и сарадника. Закључено је да локализација емболуса процењена *MDCT PA* може да се користи за стратификацију према ризику код пацијената са акутном ПТЕ, али није утврђена корелација између опструкционог индекса (*Qanadli* скор) и прогнозе (30-дневне смртности).⁴⁶

1.1.8.4. СЦИНТИГРАФИЈА ПЛУЋА

Вентилационо- перфузиона сцинтиграфија (енг. *ventilation-perfusion scan* — *V/Q scan*) је дуго била водећа „*imaging*“ метода у дијагностици суспектне ПТЕ, али је увођењем *MDCT PA* потиснута и у већини центара готово потпуно замењена.

V/Q scan се изводи након апликације интравенског радиоактивног изотопа обележеног са *technetium (Tc)-99m*, најчешће су то макроагрегати албумина, док се за вентилационо снимање најчешће користе *xenon-133* гас, *Tc-99m*- обележен аеросол или *Technegas (Tc-99m-обележене угљене микрочестице)*.

Повећана примена *MDCT PA*, као прве линије испитивања код суспектног ПТЕ, довела је до повећања експозиције јонизујућем зрачењу пацијената са суспектним ПТЕ, јер се при *MDCT PA* испоручује много већа ефективна доза и значајно већа доза на дојке, него при примени *V/Q scan*- а. Процењена ефективна доза при употреби *MDCT* (16 или више слајса) за снимање крвних судова у грудном кошу креће се од 8 до 20 mSv, што је значајно више у односу на процењену ефективну дозу током *V/Q scan*- а- 0.6-3 mSv.⁴⁷ Као процедура која не примењује јодни контраст и са мањом експозицијом зрачењу, *V/Q scan* се препоручује за примену у следећим клиничким ситуацијама: код амбулантних пацијената са ниском клиничком вероватноћом и нормалном радиографијом; код пацијената са високом клиничком вероватноћом и нормалном радиографијом; код пацијената са претходном алергијском реакцијом на контраст и тешким алергијским реакцијама у личној анамнези; код пацијената са бубрежном слабошћу; код пацијената са мијеломом и парапротеинемјама; код адолесценткиња и младих жена са нормалном радиографијом; код испитивања узрока плућне хипертензије.⁴⁸

Ревидирани *PIOPED* критеријуми за *V/Q scan* су показали сензитивност од 41% и специфичност од 97%.⁴⁹ Међутим, велики проблем у клиничком раду је висок проценат налаза који спадају у категорију интермедијарне (неодређене) вероватноће за ПТЕ.^{49,50}

У *PISA-PED* (енг. *Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis*) студији 1995. године реevalуирана је улога саме перфузионе сцинтиграфије. Сагласно *PISA-PED* критеријумима перфузиони скенови су класификовани у нормалне, абнормалне компатибилне са ПТЕ и абнормалне некомпатибилне са ПТЕ. Показана је сензитивност од 92% и специфичност од 87%. ПТЕ позитивни скенови удружени са

веома вероватном или могућом клиничком презентацијом за ПТЕ имали су позитивну предиктивну вредност од 99%, односно 92%. ПТЕ негативни скенови упарени са клиничком презентацијом која није вероватна за ПТЕ имали су негативну предиктивну вредност од 97%. Аутори сматрају да подаци ове студије указују да је тачну дијагнозу ПТЕ могуће поставити само перфузионом, без вентилационе сцинтиграфије, односно да комбиновање перфузионог скена са клиничком проценом помаже да се потреба за ангиографијом ограничи на мањи број пацијената са суспектном ПТЕ.⁵¹

Традиционална интерпретација *V/Q scan*-ова је базирана на дводимензионалној планарној аквизицији слике. Применом *SPECT* (енг. *single photon emission computed tomography*) аквизиције, *V/Q scan* је прешао у тродимензионалне „*imaging*“ методе, чиме је побољшана његова дијагностичка сензитивност и специфичност, те смањена учесталост „недијагностичких“ налаза.⁴⁸

Међутим, са развојем *SPECT/CT* (енг. *single photon emission computed tomography/ computed tomography*) скенера, омогућена је интеграција анатомских информација добијених *CT* скеном са функцијским информацијама *SPECT* скена. Комбиновањем *V/Q SPECT* и *CT* снимања, чак и при примени нискодозног модалитета у циљу смањења дозе зрачења, могу се реализовати предности сваког од модалитета. *V/Q* несклад као последица других стања, осим ПТЕ (као радиотерапијом индуковане промене, емфизем, спољашња компресија крвних судова тумором или медијастиналном лимфаденопатијом) могу се открити *SPECT/CT* снимњем. Стога хибридно *SPECT/CT* снимање има потенцијал да повећа специфичност *V/Q scan*-а карактеризацијом узрока који су у основи перфузионих дефеката.⁵²

1.1.8.5. ПЛУЋНА АНГИОГРАФИЈА

Плућна ангиографија вођена катетером је дуго година била водећа метода за потврду/искључење ПТЕ и сматрана је „златним стандардом“ у дијагностици овог обољења. У последње две деценије је замењена *MDCT PA*, као мање инвазивном методом која нуди сличну дијагностичку вредност.

У данашње време се изводи у терапијске сврхе или у одређеним случајевима за преоперативну процену. Терапијски поступци подразумевају катетерску емболектомију/ фрагментацију тромба и ултразвуком убрзану катетером усмерену тромболизу.^{53,54}

Ризик повезан са процедуром и њена дијагностичка вредност је испитана на 1.111 пацијената, којима је рађена плућна ангиографија у оквиру *PIOPED* студије. Од компликација, смрт је наступила код 0,5% пацијената, велике нефаталне компликације код 1% и мање значајне компликације код 5%. Већина смртних исхода је наступила код пацијената са хемодинамском компромитацијом или респираторном инсуфицијенцијом. Велике компликације су чешће наступале код пацијената упућених на ангиографију из јединица интензивне неге. Од 1.111 пацијената 35% је имало позитивне ангиограме, а 61% негативне. У 3% ангиограми су били „недијагностички“, а код 1% ангиограм није комплетиран, најчешће због развоја компликација.⁵⁵

1.1.8.6. МАГНЕТНА РЕЗОНАНЦА СА АНГИОГРАФИЈОМ

Код симптоматских пацијената са клиничком сумњом на ПТЕ, тренутно прихваћени референтни стандард је *MDCT PA*, као што је већ поменуто. Алтернативни тест који не користи јонизујуће зрачење за детекцију ПТЕ би био изузетно користан, уколико је довољно ефикасан.⁵⁶

Wiener и сарадници су истраживали утицај увођења *MDCT PA* на епидемиологију ПТЕ у САД. Резултати су показали да је у односу на еру пре увођења *MDCT PA*, инциденца ПТЕ порасла, морталитет се незнатно променио, а леталитет се смањено. Изведен је закључак да се инциденца повећала, једино међу не-фаталним ПТЕ, што је разлог изостанка паралелног повећања морталитета. Истовремено смањење леталитета се такође објашњава прекомерним дијагностиковањем клинички

несигнификантних ПТЕ, што је омогућио високо сензитивни тест (*MDCT PA*).⁵⁷ *MDCT PA* је означена као често употребљаван метод који се можда прекомерно користи.⁵⁸ С друге стране, поједини аутори су оспорили потребу за лечењем свих субсегментних ПТЕ антикоагулантном терапијом, имајући у виду инциденцу од 4-8% озбиљних крварења повезаних са овим третманом. Из ових разлога, алтернативни дијагностички тест као што је магнетна резонанца са плућном ангиографијом, која има нижу прецизност (ефикасност) него *MDCT PA* у дијагностиковању субсегментних ПТЕ, може бити адекватнији за откривање клинички значајних ПТЕ који захтевају лечење антикоагулансима.⁵⁶

Перформансе магнетне резонанце са ангиографијом (енг. *Magnetic Resonance Angiography — MRA*), са или без магнетне резонанце са венографијом (енг. *Magnetic Resonance Venography — MRV*), у дијагностиковању ПТЕ испитиване су у *PIOPED III* студији. Технички неадекватна *MRA* је била просечно код 25% пацијената (од 11-52% у различитим центрима). Укључујући пацијенте са технички неадекватним прегледом, *MRA* је открила 57% ПТЕ. Технички адекватна *MRA* је показала сензитивност од 78% и специфичност од 99%. Техничке адекватна *MRA* и *MRV* су имале сензитивност од 92% и специфичност од 96%, али је 52% пацијената имало технички неадекватне резултате. Закључци студије су да *MRA* треба разматрати само у центрима који је спроводе рутински и квалитетно и само код пацијената код којих су стандардни тестови контраиндиковани. Такође, комбиновање *MRA* и *MRV* има већу сензитивност него сама *MRA* код пацијената са технички адекватним прегледима, али је теже урадити технички адекватан преглед са 2 процедуре.⁵⁹

1.1.8.7. ЕХОКАРДИОГРАФИЈА

Акутна ПТЕ може довести до преоптерећења притиском и дисфункције ДК, што се може детектовати ехокардиографијом (енг. *Echocardiography — EC*). С обзиром на специфичну геометрију ДК, нема индивидуалног ехокардиографског параметра који пружа брзу и поуздану информацију о њеној величини и функцији. То је и разлог за чињеницу да се ехокардиографски критеријуми за дијагностиковање ПТЕ разликују међу студијама.⁸

Дисфункција ДК је пронађена на *ЕС* код 27-40% нормотензивних пацијената са ПТЕ и утврђено је да може бити предиктор хемодинамске нестабилности и циркулаторног колапса. Докази за дисфункцију ДК на *ЕС* укључују дилатацију ДК, хипокинезију ДК, парадоксалне покрете септума према левој комори, *McConnell*-ов знак (хипокинезија слободног зида ДК са поштедом врха) и трикуспидну регургитацију.⁶⁰ Због утврђене негативне предиктивне вредности од 40-50%, негативан резултат не може искључити ПТЕ. У другу руку, знаци преоптерећења или дисфункције ДК могу се, такође, наћи у одсуству ПТЕ, као последица конкомитантног кардијалног или респираторног обољења.⁸ У студији *Dresden*-а и сарадника утврђено је да дилатација ДК (утврђена *ЕС* поред постеље пацијента) има високу специфичност од 98% код ПТЕ, а сензитивност од 50%. Овако висока специфичност, која је у дискрепанци са ранијим студијама, вероватно је последица релативно млађе популације у студији (просечно 49 година), чиме су елиминисани многи пацијенти са хроничном опструкцијском болести плућа, који могу имати *ЕС* знаке хроничне дисфункције ДК. Слични резултати су добијени и за дисфункцију ДК, парадоксне покрете септума и *McConnell*-ов знак — висока специфичност уз ниску сензитивност.⁶⁰

ЕС није препоручена као део дијагностичког алгорита код хемодинамски стабилних, нормотензивних пацијената са суспектном ПТЕ (без високог ризика). Насупрот овоме, код суспектне ПТЕ са високим ризиком одсуство ехокардиографских знакова дисфункције или оптерећења ДК практично искључује ПТЕ као узрок хемодинамске нестабилности. У овом случају *ЕС* може бити од даље помоћи у диференцијалној дијагнози узрока шока, откривањем тампонаде перикарда, акутне валвуларне дисфункције, тешке глобалне или регионалне дисфункције ЛК, аортне дисекције или хиповолемије. Насупрот томе, код хемодинамски компромитованих пацијената са суспектном ПТЕ, недвосмислени знаци оптерећења притиском ДК или њене дисфункције, оправдавају хитну примену реперфузионе терапије за ПТЕ, ако хитна *MDCT PA* није доступна.⁸

Слободно плутајући тромби у десном срцу су ретки и обично представљају угрушке који су дошли из доњих екстремитета у плућне артерије, често се називају „тромби у транзиту“. Виђају се у 4-18% пацијената који имају клиничку слику акутне масивне ПТЕ. Упркос њиховом честом настанку код пацијената са ПТЕ, најчешће остану недијагностиковани. *ЕС* (трансторакална и трансезофагеална) често је употребљавана за откривање и процену морфологије тромба у десном срцу. Ово је

једноставна, неинвазивна, безболна метода која је широко доступна и може се урадити поред болесничке постеље у јединици интензивне неге. Присуство тромба у десном срцу у ПТЕ је предиктор лоше прогнозе, са вишом стопом морталитета.⁶¹

Иницијални ехокардиографски параметри којима се процењују функција и морфологија ДК су повезани са повећаним ризиком са настанак ХТЕПХ након адекватног лечења акутне ПТЕ. Систолни притисак у ДК се показао као значајан фактор ризика за развој ХТЕПХ, са најбољом граничном вредношћу од 75mmHg.⁶²

1.1.8.8. КОМПРЕСИВНА ВЕНСКА УЛТРАСОНОГРАФИЈА

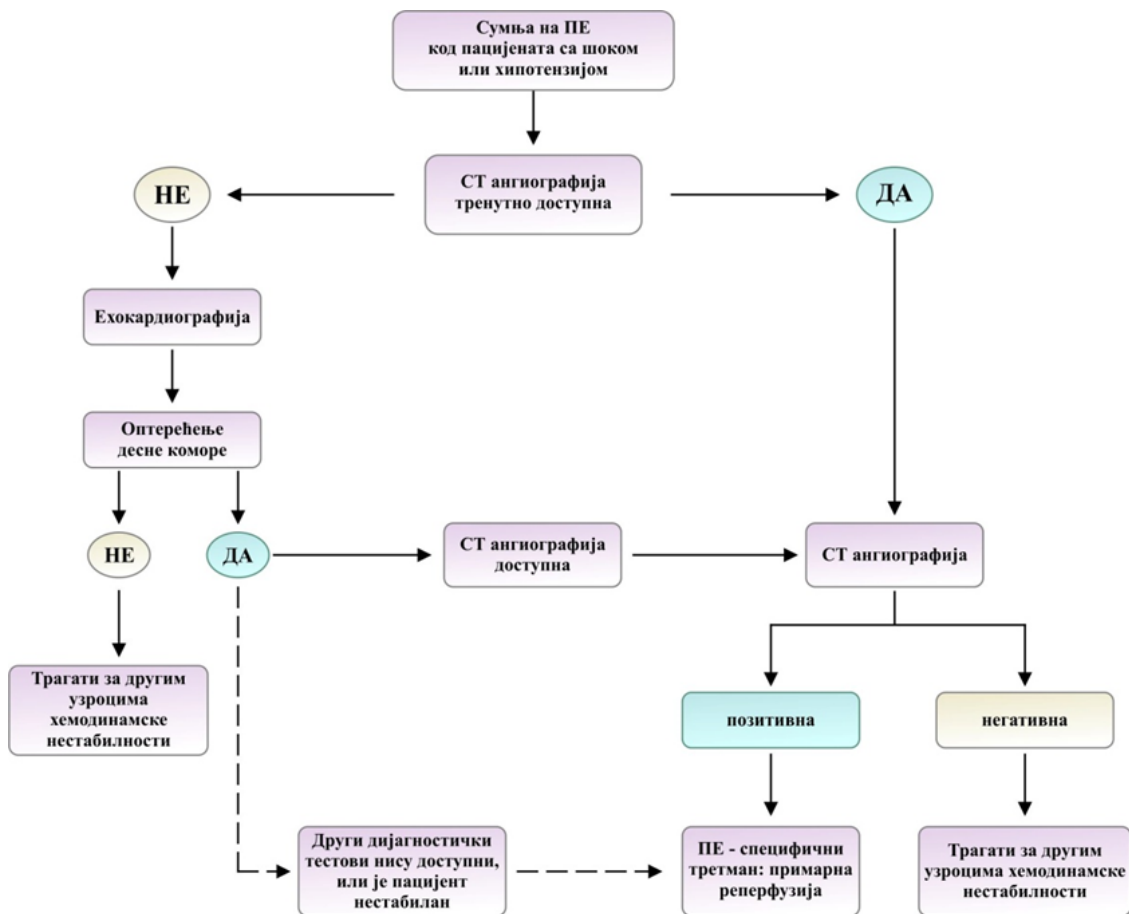
У већини случајева ПТЕ исходиште тромбоемболуса је у венама доњих екстремитета. У ранијим студијама употребом венографије, ДВТ је пронађена у 70% пацијената са доказаном ПТЕ. У данашње време компресивна венска ултрасонографија (енг. *compression venous ultrasonography* — *CVUS*) доњих екстремитета је углавном заменила венографију у дијагностици ДВТ. *CVUS* доказује ДВТ у 30-50% пацијената са ПТЕ. Једини валидирани дијагностички критеријум за ДВТ је непотпуна компресибилност вене, што указује на присуство тромба, док је мерење протока непоуздано.⁸

CVUS је корисна опција за стабилне пацијенте са суспектном ПТЕ без високог ризика, са релативним или апсолутним контраиндикацијама за *MDCT PA* (бубрежна инсуфицијенција, алергија на контраст, трудноћа...). Такође, у овој подгрупи пацијената ПТЕ не може бити потврђена или искључена са високом вероватноћом, али антикоагулантну терапију не треба одлагати.

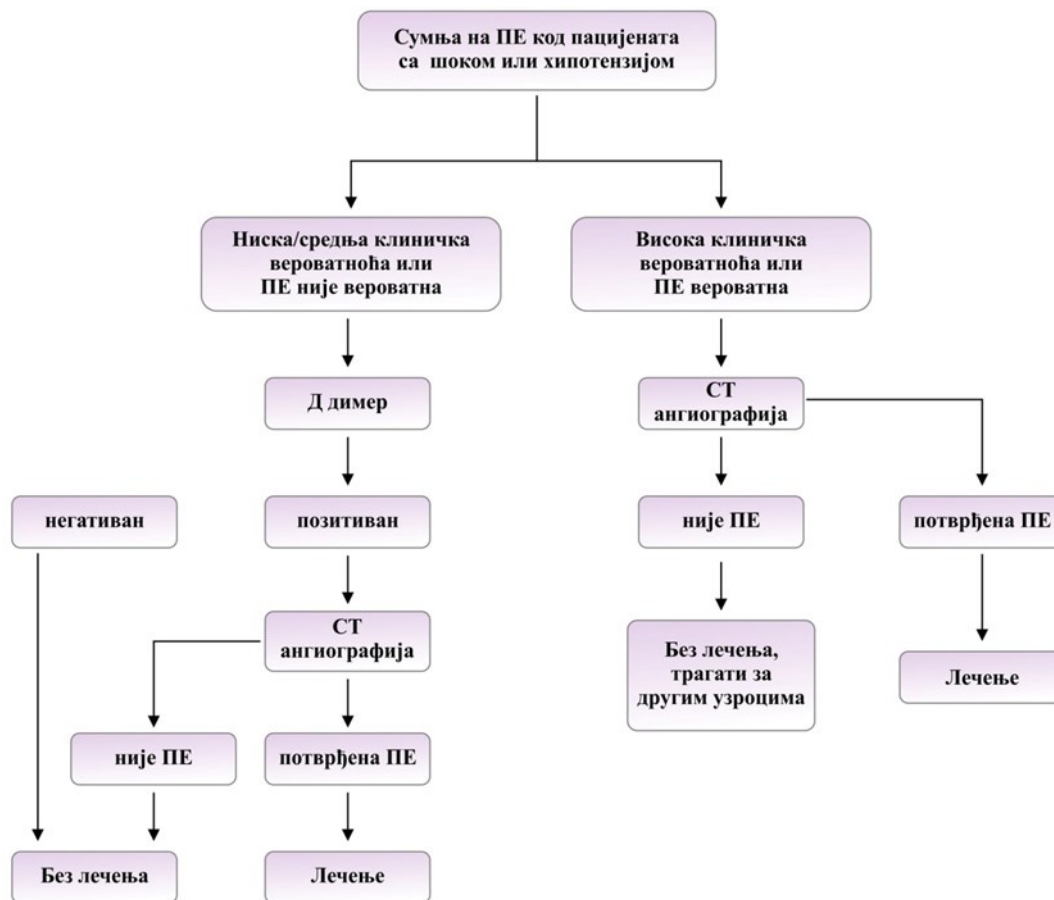
1.1.8.9. ДИЈАГНОСТИЧКИ АЛГОРИТМИ

Према смерницама Европског друштва за кардиологију (енг. *European Society of Cardiology — ESC*), дијагностички алгоритми за суспектну ПТЕ се разликују зависно од присуства/ одсуства шока или хипотензије код пацијента, што је приказано на Сликама 2 и 3.⁸

Слика 2. Препоручени дијагностички алгоритам код пацијената са суспектном високоризичном ПТЕ (адаптирано из референце)⁸



Слика 3. Препоручени дијагностички алгоритам код пацијената са суспектном средње и нискоризичном плућном емболијом (адаптирано из референце)⁸



Међутим, познато је да се дијагностички приступ суспектној ПТЕ може разликовати, зависно од доступности специфичних тестова или стручности за њихово извођење у различитим установама и клиничким условима.⁸

Алтернативно, ПТЕ се може потврдити или искључити комбиновањем клиничке вероватноће за ПТЕ и других дијагностичких тестова (Д-димер, *MDCT PA*, *V/Q scan*, *CVUS*), што је приказано на Слици 4.

Слика 4. Валидирани дијагностички критеријуми (базирани на неинвазивним тестовима) за дијагностиковање ПТЕ код пацијентата без шока или хипотензије, у складу са клиничком вероватноћом (адаптирано из референце)⁸

Дијагностички критеријуми	Клиничка вероватноћа				
	ниска	средња	висока	ПТЕ није вероватна	ПТЕ вероватна
Искључена ПТЕ					
Д димер					
Негативан резултат, високо сензитивни есеј	+	+	-	+	-
Негативан резултат, средње сензитивни есеј	+	±	-	+	-
СТ ангиографија грудног коша					
Нормалан мултидетектор СТ налаз	+	+	±	+	±
V/Q скен					
Нормалана перфузиона сцинтиграфија плућа	+	+	+	+	+
Недијагностикован скен или негативан CVUS проксималних вена	+	±	-	+	-
Потрђена ПТЕ					
СТ ангиограм грудног коша показује најмање на сегментном нивоу ПТЕ	+	+	+	+	+
Висока вероватноћа V/Q скен	+	+	+	+	+
CVUS приказује проксималну ДВТ	+	+	+	+	+

1.1.9. ПРОГНОСТИЧКА ПРОЦЕНА КОД ДОКАЗАНЕ АКУТНЕ ПТЕ

Брза стратификација према ризику и хитна терапија су најважнији поступци, због високе стопе морталитета повезане са ПТЕ. Иако је тежина клиничке презентације обично повезана са степеном васкуларне оклузије, анатомски масивна ПТЕ није синоним са клинички масивном. Коморбидитети и старосна доб пацијента могу трансформисати релативно мали емболус, који захвата ограничене плућне сегменте, у клинички озбиљно стање. Пацијенти презентовани као суспектна ПТЕ који су хемодинамски нестабилни (са кардиогеним шоком или перзистентном хипотензијом) требало би одмах да буду стратификовани као високоризични, пре других дијагностичких поступака. За хемодинамски стабилне пацијенте, стратификација ризика у складу са очекиваним ПТЕ повезаним ризиком од ране смрти, треба да се обави када је дијагноза ПТЕ потврђена, да би се обезбедио адекватан третман. Постоје многи скорови за стратификацију ризика у циљу предвиђања исхода пацијената са акутном ПТЕ, као што су индекс тежине плућне емболије (енг. *Pulmonary Embolism Severity Index — PESI*), његова поједностављена верзија (енг. *simplified PESI — sPESI*) и прогноза у плућном емболизму (енг. *Prognosis in Pulmonary Embolism — PREP*)- Слика 5.⁶³

Слика 5. Варијабле и бодовни систем за рачунање *PESI*, *sPESI* и *PREP* скорова^{63,64,65,66}

Варијабла	Оригинални <i>PESI</i>	<i>sPESI</i>	<i>PREP</i>
Животна доб	Животна доб, године	>80 година +1	
Мушки пол	+10		
Поремећено ментално стање	+60		+10
Анамнеза канцера	+30	+1	+6
Анамнеза срчане слабости	+10	+1*	
Анамнеза хроничне плућне болести	+10		
Температура <36 °C	+20		
BNP			+1-8†
Пулс ≥110/мин	+20	+1	
Систолни притисак <100ммХг	+30	+1	
Кардиогени шок на пријему			+6
Респираторна фреквенца >30/мин	+20		
ДК:ЛК однос			+3-11‡
Сатурација оксигемоглобина артеријске крви <90%	+20	+1	
Класификација ризика			
	Веома низак (≤65)	Низак (0)	Низак (≤6)
	Низак (66-85)	Висок (≥1)	Средњи (7-17)
	Средњи (86-105)		Висок (≥18)
	Висок (106-125)		
	Веома висок (>125)		

Адаптирано из референце⁶⁴; * спојено у једну категорију: хронична кардиопулмонална болест

† 100-249 ng/L (+1), 250-499 ng/L (+2), 500-999 ng/L (+4), ≥1000 ng/L (+8)

‡ 0.5-0.74 (+3), 0.75-1.00 (+5), 1.00-1.25 (+8), ≥1.25 (+11).

PESI је репродуцибилан скор који предвиђа ризик за 30- дневни морталитет, на основу 11 варијабли (демографске и клиничке карактеристике пацијента, коморбидитети) које се виде на Слици 5. од којих свака носи одређени број бодова. На основу збира бодова пацијенти се сврставају у пет класа према степену ризика.

С обзиром на сложеност оригиналног *PESI* скорa, развијена је и валидирана његова поједностављена верзија — *sPESI*, на основу које се пацијенти сврставају у две групе (низак и висок ризик) — Слика 5.

Осим претходно наведених клиничких параметара, у процени ризика се користе и „*imaging*“ методе (*MDCT PA* и *EC*) за процену морфологије и функције ДК. Најважнији ехокардиографски знаци су дилатација ДК, повећан однос дијаметара десне и леве коморе, хипокинезија слободног зида ДК, повећана брзина млаза трикуспидне регургитације... или комбинација ових параметара.⁶⁷ Сем овога, *EC* може открити отворен *foramen ovale*, са десно-левим шантом, што повећава ризик за парадоксне, системске емболије и доприноси повећању морталитета.⁶⁸

MDCT PA у пресеку „четири собе“ може открити увећање ДК, као индикатор њене дисфункције, што је потврђено проспективном, кохортном, мултицентричном студијом на 457 пацијената.⁶⁹ Може се одређивати и оптерећеност плућне циркулације емболусима применом различитих скорова, нпр. скор оптерећења емболијом (енг. *embolic burden score* — *EBS*), али њихова прогностичка вредност није доказана.⁷⁰

1.1.9.1. БИОМАРКЕРИ У ПРОЦЕНИ РИЗИКА

Биолошки маркер или скраћено биомаркер се дефинише као карактеристика која се може објективно мерити и процењивати као индикатор нормалног биолошког процеса, патолошког процеса или фармаколошког одговора на терапијску интервенцију.⁷¹

У циљу процене раног ризика за смртни исход од ПТЕ (болнички и 30-дневни) употребљавају се различити лабораторијски тестови, односно биомаркери. Лабораторијски параметри који се најчешће користе су:

- а) *Индикатори истезања миокарда*- натриуретски пептиди (енг. *brain natriuretic peptide* — *BNP* и *N-terminal* — *NT-proBNP*), који указују на дисфункцију ДК и хемодинамску компромитацију. *BNP* је неурохормон који се секретује из срчаних комора у одговору на истезање. Истраживања су показала да *BNP* може бити користан биомаркер за утврђивање дисфункције ДК у акутној ПТЕ и следствено у предвиђању морталитета, нарочито код пацијената са нормалним хемодинамским статусом на почетку. Одређивање *BNP* или *NT-proBNP* требало би да буде део евалуације ризика код селектованих пацијената са акутном ПТЕ, али треба и да се комбинују са другим независним предикторима за оптималну стратификацију ризика у даљим истраживањима, укључујући тропонин и *EC*, нарочито за тестирање могућих бенефита ране тромболизе у групи пацијената са интермедијерним ризиком.⁷² У раду *Henzler*-а и сарадника утврђене су сензитивност и специфичност *NT-proBNP*-а у детекцији умерене дисфункције ДК — 75% и 72%. Међутим, комбиновањем *NT-proBNP* и параметара добијених помоћу скенера дијагностичка вредност је значајно повећана (*NT-proBNP* и ДК/ЛК запремина: сензитивност — 100% и специфичност — 94%).⁷³

- б) *Индикатори оштећења миокарда*

Резултати ранијих студија су показали да је дисфункција ДК повезана са лошом прогнозом и високом стопом морталитета. Као резултат опструкције плућне васкулатуре и повећања плућног васкуларног отпора, повећава се „*after load*“ ДК, што доводи до развоја њене дилатације са повећањем притиска у самој комори до патолошког нивоа. Додатно, у неким случајевима може настати исхемија и оштећење миокарда. Срчани тропонини Т и И су биохемијски

маркери овог процеса. У раду *Demir*-а и сарадника испитиван је њихов значај у дијагнози и диференцијалној дијагнози ПТЕ. Утврђена сензитивност, специфичност, позитивна предиктивна вредности и негативна предиктивна вредност за тропонин И (cut-off вредност 2.935 ng/ml) износила је 66.1%, 60.3%, 62.9% и 63.6% редом, а за тропонин Т позитивност (>0.01 ng/ml) 13.6%, 98.3%, 88.9% и 52.8% редом.⁷⁴ Такође, *H-FABP* (енг. *heart-type fatty acid-binding protein*), представља рани индикатор оштећења миокарда и може бити предиктор ране смрти и компликација у ПТЕ, са сензитивношћу 98% и специфичношћу од 86%.⁷⁵ *Weekes* и сарадници су, такође, испитивали дијагностичку вредност маркера дисфункције ДК код нормотензивних пацијената са ПТЕ. Циљана *EC* се показала као веома прецизна за рану идентификацију тешке дисфункције ДК и стратификацију ризика. *BNP* је био сензитиван, али недовољно специфичан, док је тропонин имао ниску сензитивност, али вишу специфичност. *CT* је имала добру сензитивност и умерену специфичност.⁷⁶

с) *Остали биомаркери*

NGAL (енг. *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin*), *cystatin C* и процењена јачина гломерулске филтрације, као индикатори акутног оштећења бубрега, су се показали као предиктори лоше 30-дневне прогнозе пацијената са акутном ПТЕ.⁷⁷

Д-димер је саставни део дијагностичког алгоритма код хемодинамски стабилних пацијената са суспектном ПТЕ, са високом негативном предиктивном вредношћу за искључење ПТЕ код пацијената са ниском и умереном клиничком вероватноћом. Осим тога, у различитим студијама је показано да су у општој популацији са акутном ПТЕ, високе вредности Д-димера повезане са повишеним краткорочним и 90-дневним морталитетом, што сугерише потенцијалну улогу овог биомаркера у стратификацији ризика.^{78,79} Слични резултати су добијени истраживањем у популацији старијих пацијената (≥ 65 година), а такође је утврђено да додавање концентрације Д-димера *sPESI* скору побољшава прогностичке могућности.⁸⁰

1.1.9.2. СТРАТИФИКАЦИЈА ПАЦИЈЕНАТА ПРЕМА РИЗИКУ

Према смерницама *ESC* пацијенти са акутном ПТЕ се на основу параметара наведених у претходним поглављима (клиничких, добијених „*imaging*“ методама и лабораторијских биомаркера) сврставају у три групе према степену ризика за рани морталитет — низак, средњи (интермедијерни) са две подгрупе висок и низак и висок-Слика 6.⁸

Ова подела има импликације и на терапијску стратегију, што ће касније бити објашњено.

Слика 6. Класификација пацијената са акутном ПТЕ на бази ризика за рани морталитет (адаптирано из референце)⁸

Ризик за рани морталитет		Параметри ризика и скорови			
		Шок или хипотензија	<i>PESI</i> класа III-V <i>sPESI</i> ≥ 1 ^a	Знаци дисфункције ДК на „ <i>imaging</i> “ тестовима ^b	Срчани лабораторијски биомаркери ^c
Висок		+	(+) ^d	+	(+) ^d
Средњи	Средњи висок	-	+	Оба позитивна	
	Средњи низак	-	+	Један (или ниједан) позитиван ^e	
Низак		-	-	Опциона процена, ако се процењује, оба негативна	

PESI- Pulmonary Embolism Severity Index; *sPESI*- simplified *PESI*; ДК- десна комора;
^a *PESI* класа III-V указује на умерен до веома висок ризик за 30-дневни морталитет; *sPESI* ≥ 1 указује на висок ризик за 30-дневни морталитет
^b Ехокардиографски критеријуми дисфункције ДК укључују дилатацију ДК и/или повећан однос енд-дијастолни ДК-ЛК дијаметар (у већини студија, праг је био 0,9 или 1,0); хипокинезија слободног зида ДК; повећана брзина млаза трикуспидне регургитације; или комбинација наведеног. На СТ ангиографији (пресек 4 собе) дисфункција ДК се дефинише као повећан однос енд-дијастолни ДК/ЛК дијаметар (са прагом 0,9-1,0).
^c Маркери оштећења миокарда (нпр. повишен срчани тропонин I или T у плазми) или срчане слабости као резултат дисфункције ДК (повишена концентрација натриуретског пептида у плазми).
^d Рачунање *PESI* или *sPESI* као и лабораторијско тестирање није неопходно код пацијената са хипотензијом или шоком.
^e Пацијенти у *PESI* класи I-II или *sPESI*=0 и повишеним срчаним маркерима или знацима дисфункције ДК на „*imaging*“ тестовима се такође класификују у групу са средњим ниским ризиком. Ово се може применити на ситуације у којима резултати биомаркера или „*imaging*“ тестова постану доступни пре калкулације индекса тежине.

На нивоу клиничке сумње на ПТЕ, хемодинамски нестабилне пацијенте са шоком или хипотензијом требало би без одлагања означити као високоризичне (Слика 1) и спровести адекватан дијагностички алгоритам, те у случају потврде ПТЕ применити примарну фармаколошку (алтернативно хируршку или интервентну) реперфузиону терапију.⁸ Стопа смртности пацијената са продуженом хипотензијом или кардиогеним шоком, као последица акутног плућног срца, креће се од 35-58%.⁸¹ За

пацијенте без шока или хипотензије, који нису у високом ризику, даљу стратификацију треба размотрити након потврде дијагнозе ПТЕ, што може утицати на терапијску стратегију и трајање хоспитализације. У овом случају процену ризика треба започети валидираним клиничким прогностичким скором (*PESI* или *sPESI*), да се разликују средњи и низак ризик. Око трећине пацијената са ПТЕ су у ниском ризику, на шта указује *PESI* класа I или II или *sPESI* 0. С друге стране, у регистрима и кохортним студијама, пацијенти у *PESI* класи III-V имали су 30-дневни морталитет до 24.5%, а они са *sPESI* ≥ 1 до 11%. Сагласно томе, нормотензивни пацијенти у *PESI* класи $\geq III$ или *sPESI* ≥ 1 се разматрају у групи са средњим ризиком. Унутар ове категорије, даља процена се базира на статусу ДК. Пацијенти са доказима за дисфункцију ДК потврђеним *EC/MDCT PA* и повишеним кардијалним биомаркерима у крви, класификују се у средњу- високу категорију ризика. У другу руку, пацијенти са нормалном ДК на *EC* или *MDCT PA* и/или са нормалним нивоом биомаркера спадају у средњу- ниску групу.⁸

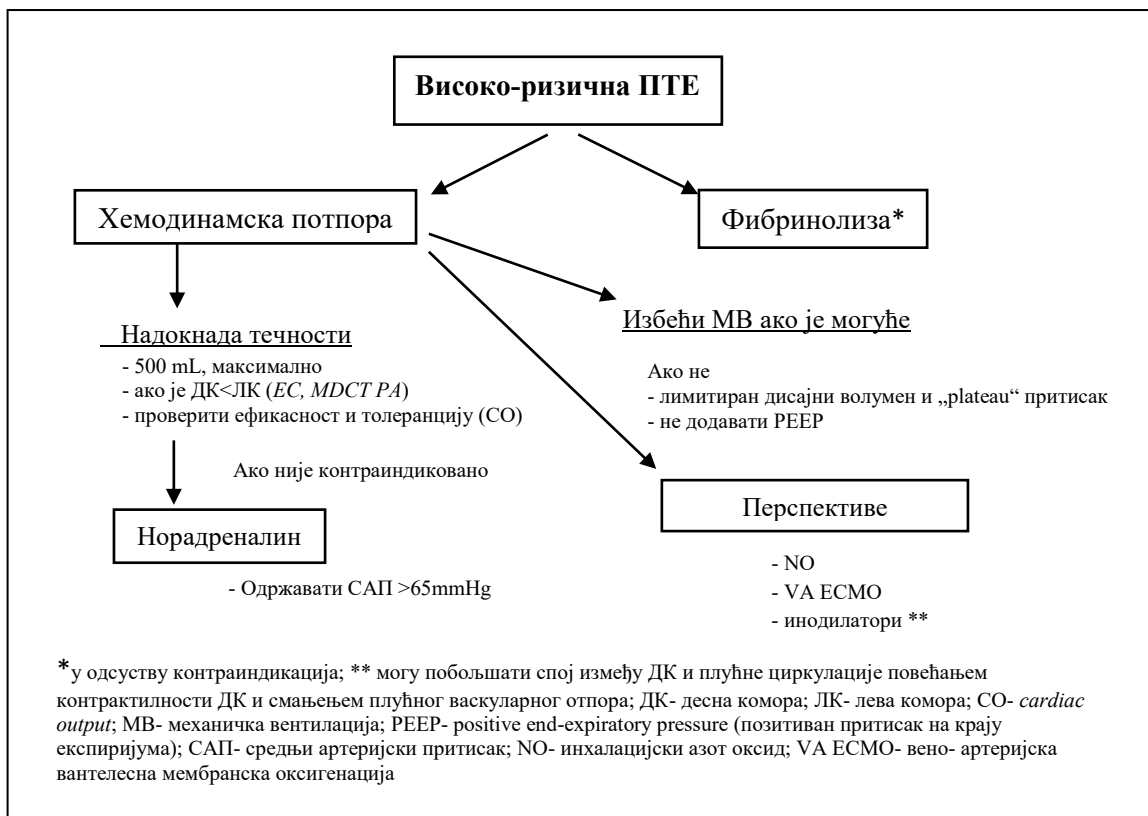
Међутим, многи пацијенти заправо умиру пре њиховог пријема, као што је показано у старој „*post-mortem*“ студији, где је скоро половина од 101 пацијента умрла пре пријема у болницу, унутар првог сата од настанка симптома. Ово се може сматрати ограничењем стратификације ризика, која се заправо чини код већ селектованих пацијената, тј. оних који нису одмах умрли и који су примљени у болницу.⁸¹

1.1.10. ЛЕЧЕЊЕ АКУТНЕ ПТЕ

1.1.10.1. ХЕМОДИНАМСКА И РЕСПИРАТОРНА ПОДРШКА

Иако недостају подаци из клиничких трајаала на људима, смернице ESC препоручују следеће: 1) пажљива примена течности ради повећања волумена 2) употреба инфузије норепинефрина за побољшање функције ДК, ако је неопходно када је крвни притисак низак 3) механичка вентилација, када је индикована са малим дисајним волуменом (приближно 6 mL/kg телесне масе) у покушају одржавања „plateau“ притиска на крају експиријума <30cm H₂O. Препоруке за хемодинамску подршку су приказане на Слици 7.

Слика 7. Препоруке за хемодинамско лечење код пацијената са ПТЕ високог ризика (адаптирано из референце)⁸²



Историјски, добутамин је разматран као референтни лек у случајевима хипотензије/ шока, иако без снажних доказа.⁸¹ Jardin и сарадници су показали на малој серији од 10 пацијената да 30-минутна инфузија добутамина значајно повећава срчани индекс и смањује плућни васкуларни отпор.⁸²

1.1.10.2. АНТИКОАГУЛАНТНА ТЕРАПИЈА

Антикоагуланси су основа лечења ПТЕ, односно ВТЕ и дају се у три фазе — иницијалној, дугорочној (у прва три месеца) и као продужени третман. Дуго година иницијална терапија је започињана са парентералним антикоагулансима, као нпр. ниско-молекулски хепарин (енг. *Low-Molecular-Weight Heparin — LMWH*), уз преклапање са оралним витамин К антагонистима (енг. *Vitamin K Antagonists — VKA*). Комбинована терапија се наставља најмање пет дана до постизања терапијских вредности интернационалног нормализованог односа (енг. *International Normalized Ratio — INR*). Иако је конвенционална терапија са *VKA* ефикасна и безбедна, она има извесна ограничења укључујући одложени почетак дејства, потребу за парентералном терапијом на почетку, интеракција са храном богатом витамином К и бројним лековима.⁸³

У последњих 5 година, појавила су се 4 директна орална антикоагуланса (енг. *direct oral anticoagulant — DOAC*) која су одобрена за иницијалну и дуготрајну терапију ВТЕ (*dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban*). У поређењу са конвенционалном терапијом, утврђено је да су подједнако ефективни у превенцији рекурентног ВТЕ и да су повезани са мањим ризиком од крварења.^{83, 84, 85, 86, 87} У недавно објављеним *American College of Chest Physicians (ACCP)* смерницама дата је предност *DOAC* у односу на *VKA* у дуготрајној терапији ВТЕ код пацијената без канцера. Код пацијената са ВТЕ повезаним са канцером остаје препорука за примену *LMWH*, пре него *VKA*.

ПАРЕНТЕРАЛНИ АНТИКОАГУЛАНСИ

Код пацијената са високом или средњом клиничком вероватноћом за ПТЕ, парентералну антикоагулантну терапију би требало започети већ док се чекају резултати дијагностичких тестова. То се може постићи парентералним лековима, као што су интравенски нефракционисани хепарин (енг. *Unfractionated heparin — UFH*), субкутани *LMWH* или субкутани *fondaparinux*. *LMWH* или *fondaparinux* су препоручени, пре него *UFH* за иницијалну антикоагулантну терапију у ПТЕ, јер носе нижи ризик за индукцију великих крварења и хепарином индуковане тромбоцитопеније (ХИТ). С друге стране, *UFH* је препоручен за пацијенте код којих се разматра примарна реперфузија, као и оне са тежим поремећајем бубрежне функције (клиренс креатинина <30mL/min) или тешком гојазношћу. Ове препоруке су базиране на кратком полуживоту *UFH*, лакој мониторингу антикоагулантног ефекта и његовој брзој

реверзибилности протамином.⁸ Хепарин делује тако што појачава активност антитромбина (АТ), главног физиолошког антикоагуланса, за најмање 1000 пута. Коагулациони ензими најјефективније инхибирани комплексом хепарин-АТ су тромбин (фактор IIa — FIIa) и фактор Xa (FXa). За инактивацију тромбина, хепарин и АТ морају бити директно везани један за други, као и за тромбин, формирајући комплекс у коме су све три компоненте међусобно повезане. Насупрот томе, за инактивацију FXa, хепарин треба да се веже само за АТ.

Хепарин, такође, може катализовати инхибицију тромбина појачавањем активности хепарин кофактора II. Ипак, ово захтева много веће дозе хепарина, него што је потребно за појачавање активности АТ. Овај механизам има важну улогу код пацијената са дефицитом АТ, што се клинички може манифестовати као резистенција на хепарин. Хепарин стимулише ослобађање инхибитора пута ткивног фактора (енг. *tissue factor pathway inhibitor* — *TFPI*), који је главни инхибитор овог пута коагулације (раније називан спољашњи пут). Хепарин се везује и за *von Willebrand*-ов фактор, чиме инхибира адхезивност тромбоцита посредовану овим фактором. Такође, хепарин инхибира тромбином посредовану агрегацију и активацију тромбоцита.

Када се да интравенским путем, почетак дејства је тренутан са полуживотом у плазми око 1h (0.5-2h). Када се даје субкутано, почетак дејства је одложен за око 1h. Праћење дејства *UFH* врши се помоћу активираниог парцијалног тромбопластинског времена (АПТВ).

Нежељена дејства хепарина: краткотрајни пад крвног притиска (код брзог давања великих доза, долази до привременог везивања слободног калцијума); непосредна, блага тромбоцитопенија, неимуна, као резултат појачане агрегације тромбоцита; ХИТ, посредована IgG, која обично настаје 5-15 дана после почетка терапије; хиперкалијемија као резултат хепарином индуковане супресије алдостерона; остеопороза као резултат хепарином индуковане супресије формирања остеобласта и активације остеокласта; хепарин реагује са гликокаликсом који облаже ендотел и може имати протективно дејство код исхемије- реперфузије, али и могуће штетно дејство на нормалан ендотел.

Имајући у виду кратак полуживот, антикоагулантни ефекат *UFH* обично се може зауставити прекидом давања лека. Уколико је неопходан бржи прекид дејства, може се дати протамин. Елиминација *UFH* се обавља преко макрофага и рецептора

ендотелних ћелија, са веома малим реналним клиренсом, што је разлог његове веће безбедности у односу на *LMWH* код пацијената са тешким поремећајем рада бубрега.⁸⁸ *LMWH* одобрени за терапију акутне ПТЕ су: *enoxaparin*, *tinzaparin*, *dalteraprin*, *nadroparin*.⁸ Производе се подвргавањем *UFH* процедури раздвајања чиме се добијају мањи молекули који садрже од 10-20 сахаридних јединица, просечне молекулске тежине 4-5 kDa. Молекули хепарина са мање од 18 сахаридних јединица не могу се симултано везивати за АТ и тромбин, због чега већина *LMWH* има смањену могућност катализације инактивације тромбина. Сматра се да *UFH* има анти- FХа:FIIa однос 1:1, док *LMWH* имају FХа:FIIa однос у опсегу 2:1 до 4:1.

LMWH испољавају своје главно дејство појачавањем АТ посредоване инактивације FХа, тако да делују као индиректни FХа инхибитори. *LMWH*, такође, стимулишу ослобађање *TFPI* из васкулатуре, чиме се повећава њихово антитромботично дејство.

Праћење антикоагулантног дејства *LMWH* обично није потребно, али у одређеним групама пацијената, као што су тешко гојазни (>120 kg; индекс телесне масе — енг. *body mass index* — *BMI* >50), труднице, тежак бубрежни поремећај, треба га размотрити. Најдоступнији тест који се користи у те сврхе је одређивање анти-FХа активности у плазми пацијента.

LMWH се излучују углавном преко бубрега, те су контраиндиковани у бубрежној инсуфицијенцији. Такође су контраиндиковани код пацијената са недавном ХИТ, због унакрсне реактивности између *UFH* и *LMWH*. Њихова антикоагулантна активност је само парцијално реверзибилна под дејством протамина.

Пентасахаридни антикоагуланси (ПАК) су синтетска једињења у којима је секвенца сахаридних јединица иста као на АТ везујућем месту *UFH*. *Fondaparinux* је први лек из ове групе употребљен у клиничкој пракси.

ПАК се везују снажно и селективно за АТ и катализују инактивацију FХа, што инхибира стварање тромбина. ПАК немају директан ефекат на тромбин, те је смањен ризик од прекомерног антикоагулантног дејства и крварења, због чега нема потребе за праћењем антикоагулантног ефекта. *Fondaparinux* се не везује за тромбоците или тромбоцитни фактор 4, те не би требало да узрокује ХИТ. Полуживот му је око 17 часова, излучује се готово потпуно преко бубрега. Уколико је потребно праћење ефекта, оно се спроводи специфичним анти FХа тестом, који се разликује од оног за

LMWH. Протамин не може неутралисати активност *fondaparinux*-а, а постоје недавни извештаји да је то могуће рекомбинантним активираним фактором VII (*NovoSeven*[®]).⁸⁸

ОРАЛНИ АНТИКОАГУЛАНСИ

VKA као што је *warfarin* инхибирају ензим витамин К епоксид редуктазу и последично рециклирање инактивног витамин К еоксида назад у његов активни, редуковани облик. Витамин К у његовој активној форми је неопходан за синтезу различитих фактора коагулације (II, VII, IX и X) који су укључени у коагулациону каскаду (такође и антитромботичних протеина Ц и С); стога *VKA* доводе до недостатка ових фактора (унутар 72-96 h након дозирања) и антикоагулантног стања.⁸⁹ Током много деценија *VKA* су били једини орални антикоагулантни лекови доступни за клиничку примену у примарној и секундарној превенцији венских и артеријских тромбоемболијских догађаја. Недвосмислено је показана њихова висока ефикасност у многим условима и они се користе код милиона пацијената широм света. Други доступни *VKA* су *acenocoumarol*, *phenprocoumon* и *fludione*.⁹⁰

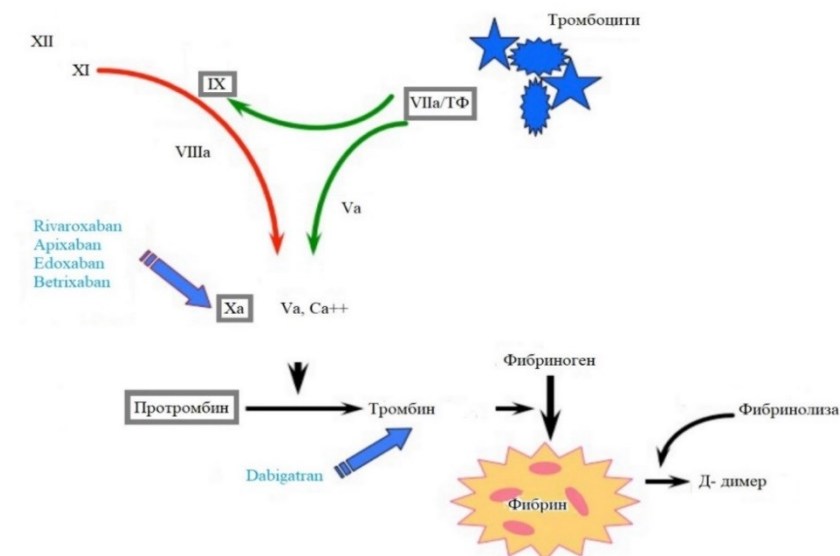
Лошу особину *VKA* представља велики број интеракција са храном и другим лековима, као и утицај генетских фактора на њихов метаболизам и елиминацију, те стога постојање интериндивидуалних разлика у антикоагулантном дејству.

Код пацијената са ПТЕ, од момента постављања дијагнозе започиње се са *LMWH* и оралним *VKA*. Примена *LMWH* се прекида када вредности *INR* достигну терапијски опсег. Време прекидања *LMWH* је веома важно јер њихова прерана обустава након постизања терапијског *INR*-а може парадоксално повећати ризик од тромбозе. Ово је последица различитог полуживота у плазми између витамин К зависних прокоагулантних фактора II и X, и витамин К зависних антикоагулантних протеина Ц и С. Полуживот фактора VII је 6 часова, док је за факторе II, IX и X 72-96 часова. То значи да је фактор VII доста раније снижен, него фактори II, IX и X. Иницијалне промене у протромбинском времену (ПВ) указују на иницијални недостатак фактора VII и не обезбеђују заштиту против тромбозе. Антитромботички ефекат *warfarin*-а узрокован примарно смањењем активности фактора II је одложен на 72-96 часова. С друге стране, протеин Ц брзо опада до ниског нивоа пратећи примену *warfarin*-а, што може наступити пре адекватне супресије фактора II и X. Стога постоји протромботична фаза рано након почетка терапије *warfarin*-ом. Антитромботички ефекат се може постићи само након што витамин К зависни прокоагуланси достигну ниво од око 25%,

што се не може постићи током првих дана третмана *warfarin*- ом. *In vivo* активација протромбина је резултат баланса између концентрација фактора II и протеина Ц и тромбоза није превенирана до постизања најниже концентрације фактора II, за шта може требати 40-192 часа. За ово време пацијенти су парадоксално у повећаном ризику за тромбоемболијску болест. Стога је важно преклапати терапију хепарином и *warfarin*- ом најмање 48 часова након достизања терапијске вредности *INR*.⁹¹

Са развојем нових *DOAC*, створена је алтернатива традиционалним *VKA* у превенцији и терапији тромбозе. Ови лекови имају малу потребу за мониторингом и врло предвидљив фармакокинетски профил. Показало се да су подједнако ефикасни или ефикаснији у односу на *VKA*. У погледу безбедости, удружени су са мање великих крварења, укључујући интракранијална. Поред ових предности, постоје и одређена ограничења за њихову примену: њихов клиренс је зависан од функције јетре и бубрега и недостатак одобреног агенса за реверзију њиховог дејства, мада антидоти сукцесивно постају доступни. Као што је претходно наведено, *VKA* смањују синтезу фактора II, VII, IX, X, као и протеина Ц и С, интерференцијом са циклусом оксидоредукције витамина К. Иако ефикасни, *VKA* се карактеришу добро познатим ограничењима. У циљу превазилажења ових ограничења, развијени су нови антикоагуланси, који су специфично усмерени против активираних фактора коагулације, било FIIa (тромбин) или FXa, као што је приказано на слици 8.⁹²

Слика 8. Класична шема коагулационе каскаде са тачкама дејства *DOAC* и *VKA*. Коагулациони ензими су приказани римским бројевима; зелене стрелице приказују спољашњи пут, а црвене унутрашњи пут коагулације; фактори коагулације оивичени сивом бојом су витамин К зависни (адаптирано из референце)⁹³



Dabigatran etexilate је први развијени инхибитор тромбина. Представља пролек, који се претвара у активну форму *dabigatran* од стране карбоксил-естераза у јетри. Као последица ниске биорасположивости од 6%, потребне су високе дозе *dabigatran etexilate*- а да би се постигао адекватан антикоагулантни ефекат. Углавном се елиминише путем бубрега, око 80%, стога није подесан за пацијенте са реналном инсуфицијенцијом.

Rivaroxaban је први одобрени инхибитор FXa, који се брзо, реверзибилно и високоселективно везује за хумани FXa, због чега има преко 1000 пута већу селективност него за друге биолошки значајне серин протеазе. То омогућава његову ефикасност у зависности од концентрације.⁹² FXa се налази на месту укрштања интринзичког и екстринзичког пута коагулације и када се активира, један молекул FXa може да створи више од 1000 молекула тромбина. Орални инхибитори FXa су мали молекули који се реверзибилно везују за активно место овог фактора коагулације. Полувреме елиминације *rivaroxaban*-а износи 7–11 часова. С обзиром на то да је у његов метаболизам укључен CYP3A4, као и да представља супстрат за П гликопротеин (енг. *P-glycoprotein* — *P-gp*) транспортер, истовремена примена са снажним инхибиторима *P-gp* или CYP3A4, као што су *ketokonazol* или инхибитори HIV протеазе (нпр. *ritonavir*), је контраиндикована, јер може да доведе до повећања нивоа лека у плазми. Захваљујући својим фармакокинетичким и фармакодинамским особинама, *rivaroxaban* може да се примењује у фиксним дозама код одраслих особа без потребе за рутинском контролом коагулације.⁹³

Apixaban је други високоселективни и реверзибилни инхибитор слободног и везаног FXa. Након оралног узимања брзо се ресорбује и постиже уравнотежену концентрацију у плазми за три дана (дозирање два пута дневно) са лако акумулацијом. Већи део узете дозе се елиминише путем фецеса, а око 25% путем урина.⁹²

Edoxaban се узима једном дневно, брзо и селективно инхибира FXa, зависно од концентрације. Подлеже трансформацији у различите метаболите, највише путем хидролизе. Елиминише се фецесом и урином (око 50%).⁹²

1.1.10.3. ТРОМБОЛИТИЧКА ТЕРАПИЈА

Кандидати за тромболитичку терапију су хемодинамски нестабилни пацијенти са ПТЕ. Тромболитички агенси претварају нативни плазминоген у плазмин, који хидролизује фибрин у тромбоемболусу, што резултује разлагањем тромба. Стрептокиназа, урокиназа и алтеплаза су агенси одобрени за ову индикацију. Трећа генерација тромболитика (тенектеплаза и ретеплаза) су одобрени за лечење акутног коронарног синдрома, али је такође евалуирана њихова улога код пацијената са ПТЕ. Алтеплаза, ретеплаза и тенектеплаза доминантно активирају плазминоген на површини тромба и класификују се као фибрин специфични. Фибрин специфични агенси имају дужи полуживот, што омогућава примену у болусу. Они, такође, умањују ризик од алергијских реакција повезаних са првом генерацијом тромболитика. С друге стране стрептокиназа и урокиназа активирају системски плазминоген, који није део матрикса тромба. Показано је да тромболитичка терапија побољшава плућни артеријски притисак, артериовенску оксигенацију, плућну перфузију и ехокардиографску процену, на тај начин ослобађа од симптома, спречава рекурентне ПТЕ и смањује морталитет.⁹⁴

Улога тромболитичке терапије је јасно дефинисана код пацијената са ниским и високим ризиком. Код нормотензивних пацијената без знакова дисфункције ДК или лезије миокарда ризик од морталитета и компликација повезаних са ПТЕ је низак, тако да примена тромболитичке терапије није индикована. Насупрот томе, пацијенти са високоризичном ПТЕ имају висок ризик за морталитет, ако се лече само антикоагулантним третманом. У тим случајевима, хемодинамски ефекти тромболитичког третмана далеко превазилазе ризик од крварења, тако да је једина контраиндикација за њену примену активно, неконтролисано крварење.⁸¹

Донедавно, место тромболитичке терапије није било јасно дефинисано у групи пацијената са средњим ризиком. У *PEITHO* студији рандомизовано је 1006 нормотензивних пацијената са ПТЕ средњег ризика, који су имали ехокардиографски или *MDCT*-ом потврђену дисфункцију ДК, као и знаке лезије миокарда потврђене позитивним тропинин Т или И тестом. Пацијенти су примали хепарин и тенектеплазу или плацебо и хепарин. Примарни циљ (смрт или хемодинамска декомпензација) забележен је у 2,6% случајева у првој групи, а 5,6% у другој групи. Ипак ово повећање ефикасности било је праћено повећањем великих крварења — 11,5% у групи са тенектеплазом, 2,4% у плацебо групи; такође у тенектеплаза групи 2,4% је имало мождани удар, према 0,2% у плацебо групи.⁹⁵ Применом редукованих доза

рекомбинантног ткивног типа активатора плазминогена (енг. *recombinant tissue-type plasminogen activator — rtPA*), 50 mg за пацијенте тежине ≥ 50 kg, односно 0,5 mg/kg за пацијенте са тежином < 50 kg, *Sharif* и сарадници су утврдили значајно смањење морталитета плус рекурентне ПТЕ (комбиновани циљ) у групи која је примала тромболитичку терапију („сигурне дозе“ *rtPA*) — 1,6% у односу на контролну групу која је добијала само антикоагулансе — 10%. Од 121 укључених пацијената, *rtPA* је добило 61 и међу њима нису забележена велика крварења, из чега се може закључити да ниже дозе тромболитика могу имати значајан хемодинамски утицај, без повећања ризика за велика крварења. Ове резултате би свакако требало потврдити на већој групи пацијената.^{81,96}

Контраиндикације за примену тромболитичке терапије приказане су у Табели 6.

Табела 6. Контраиндикације за системску тромболизу⁹⁷

Апсолутне*	Релативне [†]
Структурна интракранијална обољења	Систолни крвни притисак > 180 mmHg
Претходна интракранијална крварења	Дијастолни крвни притисак > 100 mmHg
Исхемијски мождани удар у претходна 3 месеца	Недавно крварење (неинтракранијално)
Активно крварење	Недавна операција или инвазивна процедура
Недавна операција мозга или кичмене мождине	Исхемијски мождани удар $>$ претходна 3 месеца
Недавна траума главе са фрактуром или повредом мозга	Антикоагулантна терапија (нпр. <i>VKA</i>)
Хеморагијска дијатеза	Трауматска кардиопулмонална реанимација
	Перикардитис или перикардни излив
	Дијабетесна ретинопатија
	Трудноћа
	Животна доб > 75 година
	Ниска телесна маса (нпр. < 60 kg)
	Женски пол
	Црна раса

*Тромболиза може изазвати животну угрожавајуће ситуације

[†]Потребан је опрез. Тромболиза је прихватљива ако корист превазилази ризик.

Адаптирано из референце⁹⁸

1.1.10.4. ХИРУРШКА ЕМБОЛЕКТОМИЈА

Према *ESC* смерницама хируршка емболектомија се препоручује код пацијената са ПТЕ високог ризика, као и код одабраних пацијената са ПТЕ средњег високог ризика, посебно ако постоје контраиндикације за тромболитичку терапију или је она

била неуспешна.⁸ Америчко удружење за срце (енг. *American Heart Association — АНА*) у својим смерницама резервише хируршку емболектомију за лечење пацијената са масивном ПТЕ или субмасивном ПТЕ са дисфункцијом ДК, када контраиндикације искључују примену тромболизе. Такође, ова операција је подесна за пацијенте са акутном ПТЕ и тромбом у десној преткомори или парадоксним емболизмом, као и у ситуацијама рефрактарности на тромболизу.⁹⁸

Операција се изводи преко медијалне стернотомије уз примену вантелесног крвотока. *Neely RC* и сарадници су приказали серију од 115 пацијената са акутном масивном и субмасивном ПТЕ; оперативни морталитет код хемодинамски нестабилних пацијената био је 10,2%, наспрам 3,6% код стабилних (6,6% за обе групе); шестомесечно, једногодишње и трогодишње преживљавање износило је 75%, 68,4% и 65,8% код нестабилних; те 92,6%, 86,7% и 80,4% код стабилних пацијената.⁹⁹

1.1.10.5. КАТЕТЕРОМ ВОЂЕНЕ ИНТЕРВЕНЦИЈЕ

Циљ катетером вођених интервенција (КВИ) је елиминација тромба из главног стабла плућне артерије, те реверзија хемодинамске нестабилности код масивне ПТЕ, реверзија дисфункције ДК и нормализација плућног артеријског притиска код субмасивне ПТЕ. Тренутно су у употреби бројни уређаји са различитим механизмима за елиминацију тромба; користи се фрагментација, аспирација, механичка тромбектомија, тромболиза или комбинација ових метода. Најчешће коришћене методе су: катетером посредована фрагментација тромба са „*pigtail*“ или балон катетером; реолитичка тромбектомија са употребом сланог раствора усмереног под притиском; катетером посредована аспирација тромбоемболуса и катетером вођена тромболиза, која се може комбиновати са ултразвуком асистираним тромболизмом.¹⁰⁰

1.1.10.6. ПРИМЕНА ФИЛТЕРА ЗА ДОЊУ ШУПЉУ ВЕНУ

Уколико је антикоагулантна терапија контраиндикована, неуспешна или је довела до компликација, алтернативна терапијска опција је пласирање филтера у доњу шупљу вену. Осим 3 „класичне“ индикације које су наведене, постоје и „проширене“:

илиокавална ДВТ или велика, слободно флотирајућа ДВТ; тешкоће у остваривању терапијских ефеката антикоагулације; масивна ПТЕ лечена тромболизом/тромбектомијом; хронична ПТЕ лечена тромбendarтеректомијом; тромболиза за илиокавалну ДВТ; ВТЕ са ограниченом кардиопулмоналном резервом; лоша комплијанса са антикоагулацијом; висок ризик од компликација антикоагулације.¹⁰¹

1.1.10.7. СТРАТЕГИЈА ЛЕЧЕЊА АКУТНЕ ПЛУЋНЕ ЕМБОЛИЈЕ

Као што је претходно поменуто, стратегија лечења ПТЕ се заснива на стратификацији пацијената према процењеном ризику од ране смрти.

Сагласно томе, пацијенти са високоризичном или масивном ПТЕ, презентованом кардиогеним шоком или перзистентном артеријском хипотензијом су животно угрожени. У оваквим ситуацијама неопходна је хитна примена реперфузионе терапије, заједно са циркулаторном и респираторном потпором.¹⁰²

С друге стране, према поменутиим *ESC* смерницама пацијенти са ПТЕ ниског ризика (*PESI* класа 1 и 2 или *sPESI* 0) су кандидати за антикоагулантну терапију, рани отпуст или кућно лечење ако је то изводљиво. У случају ПТЕ средњег ниског ризика пацијенти се лече антикоагулантном терапијом у хоспиталним условима.

Иако је подржана доказима из кохортних студија и валидирана у великим рандомизованим студијама, тренутну схему за стратификацију ризика у наредним годинама треба унапредити. Нарочито дефиниција и позитивна прогностичка вредност класе са средњим високим ризиком требало би да се оптимизују за боље препознавање кандидата за реперфузиону терапију међу нормотензивним пацијентима са ПТЕ. Обећавајући кораци у овом смеру подразумевају употребу граничних вредности високо-сензитивног тропонина Т, прилагођене према животној доби, код пацијената старијих од 75 година.¹⁰² Системска тромболиза се не препоручује рутински као примарна терапија у овој групи пацијената, али би је требало размотрити уколико се појаве клинички знаци хемодинамске декомпензације. Хируршка емболектомија или КВИ могу бити резервне процедуре уколико постоји висок ризик од крварења.⁸

2. ХИПОТЕЗЕ И ЦИЉЕВИ

2.1. ХИПОТЕЗЕ

1. Вредности одређених биомаркера у крви (*CRP*, *BNP*, број леукоцита, број неутрофила, број лимфоцита, хемоглобин, фибриноген, Д-димер и тропонин Т) на пријему имају високу предиктивну вредност за смртни исход у периоду од 6 месеци код болесника са акутном плућном тромбоемболијом
2. Вредности одређених биомаркера у крви (*CRP*, *BNP*, број леукоцита, број неутрофила, број лимфоцита, хемоглобин, фибриноген, Д-димер и тропонин Т) на пријему имају високу предиктивну вредност за појаву великих крварења у периоду од 6 месеци код болесника лечених због акутне плућне тромбоемболије

2.2. ЦИЉЕВИ:

1. Примарни циљ

- Испитати значај биомаркера у процени ризика за смртни исход и велико крварење код пацијената оболелих од акутне плућне тромбоемболије

2 . Секундарни циљеви

- Утврдити учесталост смртног исхода унутар 30 дана и 6 месеци од почетка болести, као и учесталост „великих крварења“ и рекурентних плућних тромбоемболија
- Испитати разлике у учесталости укупног неповољног исхода (смрт, велико крварење) у зависности од модалитета терапије примењене у складу са процењеним ризиком

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

3.1. ДИЗАЈН СТУДИЈЕ

У циљу истраживања спроведена је клиничка, опсервациона, ретроспективно-проспективна аналитичка студија.

3.2. СЕЛЕКЦИЈА ИСПИТАНИКА

Истраживање је у целини спроведено на Војномедицинској академији у Београду, а обухватило је испитанике лечене од јануара 2007. до јуна 2017. године. Научноистраживачки рад под називом „Значај биомаркера у процени исхода акутне плућне тромбоемболије“ одобрен је од стране Етичког одбора Војномедицинске Академије у Београду дана 22.06.2016. године. Испитаници су пре укључивања у студију потписали образац информисаног пристанка (Прилог 2), а истраживачи су се држали принципа добре клиничке праксе.

Испитанике у студији чинили су пацијенти лечени због акутне плућне тромбоемболије на Клиници за ургентну интерну медицину и Клиници за пулмологију Војномедицинске академије.

Код свих пацијената дијагноза акутне ПТЕ је утврђена помоћу *MDCT PA*, а пацијенти су лечени према интерним смерницама које су у складу са међународним — *ESC*.

Узорковање за испитивану групу је обављено по принципу „пригодног“ узорка — уз задовољење критеријума за укључење у студију.

Критеријуми за укључивање:

1. Старији од 18 година
2. ПТЕ потврђена *MDCT PA*
3. Прва епизода акутне ПТЕ
4. Доступност пацијента и његових налаза током 6- месечног периода праћења

Критеријуми за искључивање:

1. Трудноћа
2. Активни малигнитет
3. Активна инфекција (утврђена пре настанка ПТЕ, испитаници са пнеумонијом као последицом ПТЕ су укључени у анализу)
4. Позната урођена тромботичка стања

5. Постојање других стања која могу утицати на хемостазу
6. Претходно узимање терапије која може да утиче на хемостазу (гликокортикоиди, естрогенско- прогестеронски препарати, тестостерон, дезмопресин)
7. Недостатак података на уласку у студију

Током истраживања скрининговано је 277 испитаника, а у студију је укључено 219.

У анализу није ушло 58 испитаника због постојања искључујућих критеријума, највише због активне малигне болести, њих 24 (41%).

3.3. ВАРИЈАБЛЕ КОЈЕ СУ ОДРЕЂИВАНЕ

- ✓ Свим пацијентима су узимани демографски подаци (пол, године живота), анамнеза и физички преглед на пријему (праћени су следећи симптоми и знаци — време од почетка тегоба везаних за плућну тромбоемболију до пријема, плеурални бол, диспнеа, хемоптизије, синкопа, фебрилност, знаци дубоке венске тромбозе). Мерени су антропометријски параметри (телесна висина и маса, из којих је рачунат индекс телесне масе по формули — индекс телесне масе= телесна маса_{kg}/телесна висина_m²), витални параметри- срчана фреквенца (СФ), артеријски крвни притисак (ТА), из којих је рачунат „шок индекс“ по формули — шок индекс=срчана фреквенца/сistolни притисак.
- ✓ Праћено је присуство коморбидитета (артеријска хипертензија, срчана слабост, коронарна оклузивна болест, атријална фибрилација, дијабетес, мождани удар, хронична опструкцијска болест плућа, ранија крварења), фактора ризика за плућну тромбоемболију (трудноћа, пуерперијум, недавна повреда, операција, ранија плућна тромбоемболија/дубока венска тромбоза), породична анамнеза за плућну тромбоемболију/дубоку венску тромбозу, употреба антикоагулантне, антиагрегацијске (антитромбоцитне) терапије или других лекова који утичу на хемостазни систем (нестероидни антиинфламаторни лекови, гликокортикоиди, орални контрацептиви, тестостерон, дезмопресин), пушачки статус.

- ✓ Стандарни електрокардиограм са 12 одвода рађен је на пријему. Процењивано је 5 класичних електрокардиографских знакова који се виђају код акутне плућне тромбоемболије (срчана фреквенца- синусна тахикардија, $S_1Q_3T_3$ знак, S зубац у aVL одводу, негативан T талас у прекордијалним одводима, комплетан или некомплетан блок десне гране (БДГ), атријална фибрилација). Електрокардиограм је рађен на апарату, HP M1770.
- ✓ Трансторакални ехокардиографски преглед на пријему, којим је процењивано: ејекциона фракција (ЕФ) ЛК, ЕФ ДК, систолни притисак у ДК- СПДК, дисфункција ДК (СПДК >40mmHg), McConnell- ов знак. Преглед је рађен на апарату TOSHIBA „Power vision“.
- ✓ MDCT PA — праћено је присуство угнутости интервентрикуларног септума, однос пречника ДК и ЛК већи од 0.9 и *EBS*. Снимање је вршено на Компјутеризованом томографу-скенеру MSCT 64-Aquilion Toshiba.
- ✓ Лабораторијски параметри из крви:
 - на пријему су одређивани *CRP*, *BNP*, тропонин Т, Д-димер, гликемија, ниво креатинина, клиренс креатинина (применом *Cockcroft-Gault* формуле), лактат дехидрогеназа, фибриноген, број тромбоцита, број леукоцита, апсолутни број лимфоцита и неутрофилних гранулоцита, неутрофилно-лимфоцитни однос (НЛО), концентрација хемоглобина (на пријему и минимална вредност током хоспитализације), хематокрит, парцијални притисци кисеоника и угљен-диоксида у артеријској крви у миру.
 - у току 24 часа од пријема одређивани су ниво холестерола, паратхормона, калцијума и фосфора, анализа гена фактора 5 — *Leiden* (G1691A), фактора 2 — протромбин (Г20210А) и ензима метилентетрахидрофолат редуктазе (енг. *methylene-tetrahydrofolate reductase- MTHFR*) (варијанта Ц677Т).

Основни хематолошки параметри одређивани су се помоћу анализатора *Advia120*, *Advia2120*, *Sapphire*. Биохемијски параметри су одређивани помоћу анализатора *Advia1800*, *Dimension RXLmax*, а *CRP* помоћу — *Imunohemija BNA II*. Хемостазни параметри праћени су помоћу *HEMOSTAZA BCS XP*, *BCT*. Гасне

анализе артеријске крви одређиване су помоћу анализатора *ABL 500, 520 Radiometar*.

- ✓ Одређивани су следећи прогностички скорови: *Wells-ов, sPESI*.
- ✓ Праћени су примењени модалитет лечења током хоспитализације, врста антикоагулантне терапије на отпусту, појава нежељених исхода (великих крварења, смртог исхода унутар 30 дана и 6 месеци и композитни циљ — укупан нежељени клинички исход (УНКИ) — смртни исход и велико крварење унутар 30 дана).

3.4. СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА

На основу података из литературе^{8,103}, применом програма *G* Power 3.1.9.2*, на основу параметара (χ^2 тест; предвиђени *effect size d*: 0,24; вероватноће грешке првог типа — $\alpha=0,05$; задата снага студије 0,80) добијена је потребна укупна величина узорка од најмање 132 испитаника.

3.5. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

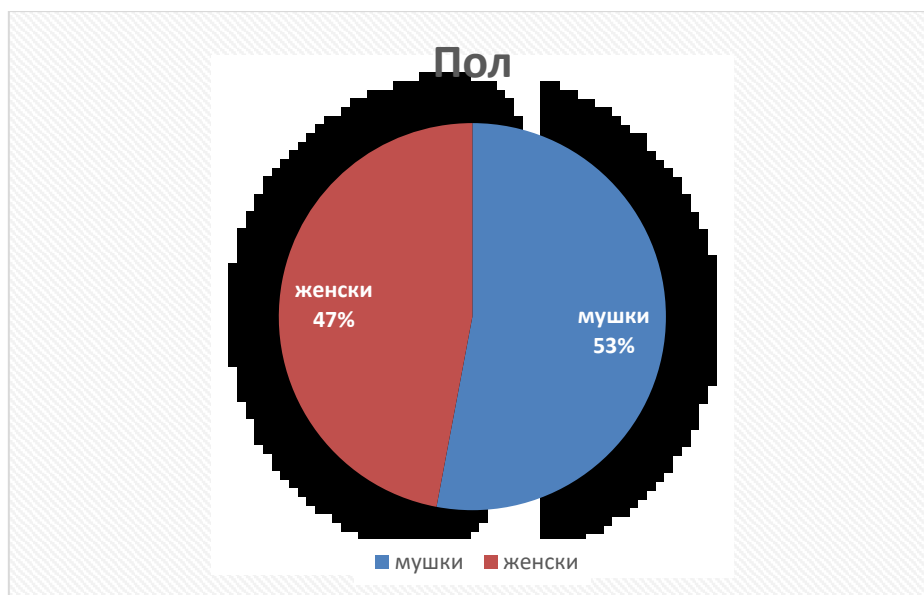
Подаци су анализирани софтверским пакетом *IBM® SPSS® Statistics, release 23.0.0.2*. Резултати су представљени као број (процент), средња вредност \pm стандардна девијација или медијана (25-ти — 75-ти перцентил) зависно од врсте података и дистрибуције. За испитивање нормалности расподеле коришћени су тестови *Kolmogorov Smirnov* и *Shapiro Wilk*, и графици: хистограм и *normal QQ plot*. Поређење група је рађено *Pearson*-овим *Hi*-квадрат тестом, *Fisher*-овим егзактним тестом, *t* тестом и *Mann-Whitney U* тестом. Логистичка регресиона анализа је примењена за процену значајности предиктора неповољног исхода. Све *p* вредности $<$ од 0,05 су сматране значајним.

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. ДЕМОГРАФСКЕ И КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНИКА

У анализу је укључено 219 испитаника, од тога 116 мушког, а 103 женског пола (Графикон 1). Просечна старост свих испитаника износила је $59 \pm 17,4$ година, у распону од 17 до 92 године. Просечна старост женског пола била је $63,5 \pm 17,7$, а мушког $55 \pm 16,1$, а разлика у старости је била статистички значајна ($p < 0,001$).

Графикон 1. Дистрибуција испитаника према полу



Оријентационо време од почетка тегоба које се могу повезати са ПТЕ до пријема у болницу приказано је у Табели 7.

Табела 7. Време од почетка тегоба до пријема

Време у часовима	n (%)
≤ 24	79 (36,1)
25-168	99 (45,2)
≥ 169	41 (18,7)
Укупно	219 (100)

Евидентно је да већина пацијената није примљена на лечење у току првог дана од настанка тегоба, а скоро 19% је примљено тек након 7 дана.

Учесталост симптома/ знакова ПТЕ који су праћени, приказана је у Табели 8.

Табела 8. Учесталост тегоба међу испитаницима

Симптом	n (%)
Диспнеа	190 (86,8)
Хемоптизије	25 (11,4)
Синкопа	38 (17,4)
Плеурални бол	73 (33,3)
Фебрилност	56 (25,6)
Знаци ДВТ	122 (55,7)

Диспнеа, знаци ДВТ и плеурални бол су били најчешћа манифестација ПТЕ.

Средње вредности виталних параметара приказани су у табели 9.

Табела 9. Вредности виталних параметара испитаника

Параметар	Аритметичка средина ± СД
ТА систолни (mmHg)	124,6 ± 25,7
ТА дијастолни (mmHg)	72,6 ± 17,6
Шок индекс	0,98 ± 0,4

СД — стандардна девијација; ТА — Артеријски крвни притисак

Артеријску хипотензију (ТА систолни <90 mmHg) имало је 32 (14,6%) испитаника.

Нормално ухрањених испитаника било је 29,6%, са прекомерном тежином (*BMI* 25-29,99) било је 44,8%, а гојазних (*BMI*>30) 25,6%. Није било потхрањених. Дескриптивна статистика према антропометријским карактеристикама испитаника приказана је у Табели 10.

Табела 10. Антропометријске карактеристике испитаника

	Телесна маса у <i>kg</i>	Телесна висина у <i>cm</i>	<i>BMI</i>
Аритметичка средина	83,96	173,50	27,8060
Медијана	82,00	175,00	27,0041
СД	17,492	10,332	4,80928
Минимум	50	150	18,37
Максимум	160	205	45,00

Табели 11. Учесталост коморбидитета у студијској популацији

Коморбидитет	n (%)
ХОБП	10 (4,6)
Хронична срчана слабост	29 (13,2)
Артеријска хипертензија	93 (42,5)
Коронарна оклузивна болест	18 (8,2)
ДМ	29 (13,2)
Мождани удар (ранији)	14 (6,4)
Ранија крварења	16 (7,3)

ХОБП — хронична опструкцијска болест плућа;
ДМ — дијабетес мелитус

Као што се види из Табеле 11. у испитиваној популацији најчешће пратеће болести биле су артеријска хипертензија, хронична срчана слабост и дијабетес мелитус.

Код 46,1% испитаника ПТЕ је била провоцирана. Најучесталији фактори ризика за појаву ПТЕ у студијској популацији били су операција унутар неколико месеци (20,1%), ранија ДВТ (16%), имобилизација унутар три недеље од настанка ПТЕ (12,3%) и велика хирургија у истом периоду (11%).

Учесталост мутација гена одговорних за урођена тромботична стања приказана је у Табели 12.

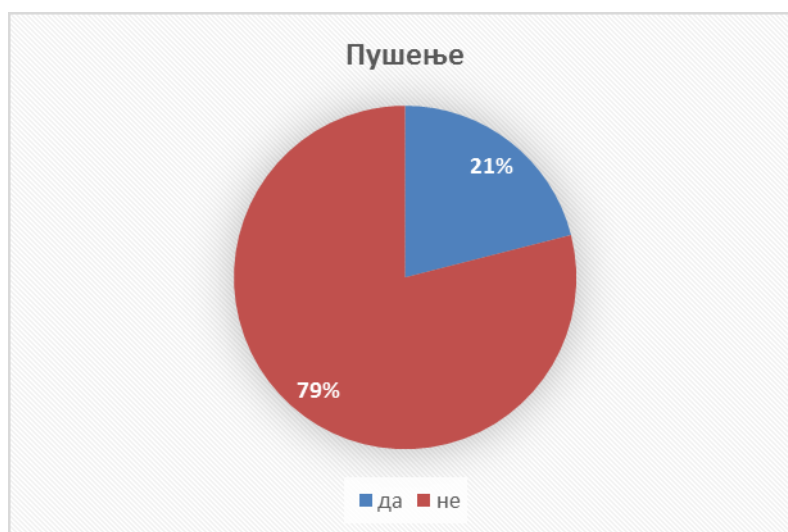
Табела 12. Тромбофилије у студијској популацији

	n (%)	ИСПИТИВАНИ ГЕН		
		F V	F II	MTHFR
Генотип	Wild type	49 (79,0)	52 (85,2)	10 (38,5)
	Хетерозигот	12 (19,4)	8 (13,2)	10 (38,5)
	Хомозигот	1 (1,6)	1 (1,6)	6 (23,0)
	Укупно	62 (100)	61 (100)	26 (100)

F V — фактор 5 — Leiden (G1691A); F II — фактор 2 — протромбин (Г20210А);
MTHFR — метилентетрахидрофолат редуктаза (варијанта Ц677Т)

Као што се види на Графикону 2. петина испитаника су били пушачи.

Графикон 2. Пушачке навике испитаника



Учесталост електрокардиографских знакова на пријему приказана је у Табели 13.

Табела 13. ЕКГ параметри код испитаника

Параметар	Вредност
СФ (откуцаја/мин), аритметичка средина \pm СД	101,1 \pm 24,1
СФ > 100/мин, n (%)	115 (52,5)
S ₁ Q ₃ T ₃ знак, n (%)	60 (27,4)
S зубац у aVL, n (%)	119 (54,3)
Негативан Т талас у прекордијалним одводима, n (%)	98 (44,7)
БДГ или инкомплетан БДГ, n (%)	51 (23,3)
Атријална фибрилација	
Перманентна, n (%)	9 (4,1)
Пароксизмална, n (%)	22 (10)

СФ — срчана фреквенца; БДГ — блок десне гране Хисовог снопа

Атријална фибрилација утврђена је код 31 (14,1%) испитаника. Најучесталији ЕКГ знаци ПТЕ били су појава S зупца у aVL одводу, тахикардија и негативан Т талас у прекордијалним одводима.

Параметри добијени „*imaging*“ методама (ЕС и МДСТ РА) служили су за стратификацију испитаника према ризику, а њихова дескриптивна статистика приказана је у Табели 14.

Табела 14. Параметри ултразвука срца и МДСТ РА код испитаника

Параметар	Вредност
ЕФ ЛК (%)*	59 ± 8,9
ЕФ ДК (%)*	39 ± 12,5
СПДК (mmHg)*	48,7 ± 19,5
Дисфункција ДК, n (%)	151 (69,3)
McConnell- ов знак, n (%)	103 (47,9)
EBS*	12 ± 5,4
Однос ДК/ЛК >0.9 на МДЦТ, n (%)	115 (52)
Угнут ИВС на МДЦТ, n (%)	93 (44,1)

ЕФ — ејекциона фракција; ЛК — лева комора; ДК — десна комора; СПДК — систолни притисак у десној комори; EBS — embolic burden score; ИВС — интервентрикуларни септум; * подаци су изражени као аритметичка средина ± СД

Просечна вредност ЕФ ЛК била је у границама физиолошких вредности, док је ЕФ ДК у просеку била снижена. Систолни притисак у ДК у просеку је био повишен, а дисфункција ДК утврђена је у нешто више од две трећине испитаника. McConnell- ов знак био је присутан код готово половине испитаника. Однос промера ДК и ЛК био је већи од 0,9 такође код око половине испитаника.

Око 40% испитаника сврстани су у категорију 0 према упрошћеном *PESI* скору, док је већина (60%) била у категоријама ≥ 1 (Табела 15).

Табела 15. *sPESI* скор

Категорија	n (%)
0	89 (40,6)
1	62 (28,3)
2	35 (16,0)
3	22 (10,0)
4	11 (5,0)
Укупно	219 (100)

Испитаници са доказаном ПТЕ стратификовани су иницијално према ризику од раног морталитета према *ESC* моделу, а дистрибуција по стратумима приказана је на Графикону 3.

Графикон 3. Стратификација испитаника према процењеном ризику



Више од половине испитаника — 113 (52%) имало је висок или средњи висок ризик.

Дескриптивна статистика анализираних лабораторијских параметара приказана је у Табели 16.

Табела 16. Лабораторијски параметри

Параметар	Аритм. средина	СД	Мин.	Макс.	Мед	²⁵⁻⁷⁵ Perc.
CRP	72,4	76,4	1	404	42,1	19-98,9
BNP	286,1	434,2	2	4261	128,6	44,1- 351,3
Тропонин Т	0,35	0,54	0	3,4	0,1	0-0,53
Д- димер	10604	8867	468	36000	8415	3600-15407
Гликемија	8,1	4,1	3,8	28	6,9	5,5-9,3
Креатинин	101	69	20	650	86	72-106
Клиренс креатинина	79,9	38,9	5	282	78,6	53-104
Холестерол	4,5	1,2	1,9	10,5	4,4	3,7-5,2
Паратхормон	8,5	10,2	1,1	77,1	5,6	3,1-10
Калцијум	2,2	0,16	1,7	2,6	2,2	2,1-2,3
Фосфор	1,2	1,01	0,5	12	1,04	0,9-1,2
Фибриноген макс. вредност	4,3	1,4	1,3	10,1	4	3,2-5,1
Фибриноген мин. вредност	2,1	1,3	0	6,6	2	1,2-2,9
LDH	457	1088	31,5	13000	299	221,5-405,5
Број тромбоцита	243	103	40	761	223	179-293,7
Број леукоцита	10,7	4,5	1,8	33	9,7	7,7-12,7
Процент неутрофила	73	12,7	19,1	96	75	67-81,7
Апсолутни број неутрофила	8,1	3,8	1,3	21	7	5,3-10,1
Процент лимфоцита	17	10	1,2	55	16	10,1-23,9
Апсолутни број лимфоцита	1,7	1,1	0,1	7,8	1,6	1-2,1
НЛО	7,5	10,5	0,5	79,3	4,6	3-7,3
Хемоглобин	128	21,6	67	175	131	111-143
Хематокрит	41	6,9	22,7	58,3	42	36-47
pO ₂	70,6	18,5	34	140	70	55-84
pCO ₂	30,2	8,4	11	80	30	24-35

СД — стандардна девијација; Мин. — минимална вредност; Макс. — максимална вредност; Мед — медијана; ²⁵⁻⁷⁵ Perc. — ²⁵⁻⁷⁵ Перцентил; pO₂ — парцијални притисак кисеоника; pCO₂ — парцијални притисак угљен-диоксида; НЛО — неутрофилно-лимфоцитни однос

Начин започињања антикоагулантне терапије приказан је у Табели 17.

Табела 17. Иницијална антикоагулантна терапија

Врста антикоагулантне терапије	n (%)
Болус + континуирана инфузија <i>UFH</i>	160 (73,7)
Болуси <i>UFH</i>	8 (3,7)
<i>Enoxaparin</i>	38 (17,5)
<i>Fondaparinux</i>	1 (0,5)
<i>Rivaroxaban</i>	10 (4,6)
Укупно	217* (100)

UFH — нефракционисани хепарин; * недостају подаци за 2 испитаника

Као што се види из горње табеле, код три четвртине испитаника лечење је започето применом болуса, потом континуиране инфузије *UFH*, следећи модалитет по учесталости је била поткожна примена *LMWH- enoxaparin*-а.

Начин ординирања терапије током хоспитализације приказан је у Табели 18.

Табела 18. Антикоагулантна терапија током хоспитализације

Врста антикоагулантне терапије	n (%)
<i>UFH</i> у болусима	21 (10,1)
<i>Enoxaparin</i>	67 (32,4)
<i>Nadroparin</i>	8 (3,9)
<i>Arixtra</i>	6 (2,9)
<i>Rivaroxaban</i>	52 (25,1)
<i>Dabigatran</i>	27 (13,0)
<i>Apixaban</i>	25 (12,1)
<i>Varfarin</i>	1 (0,5)
Укупно	207* (100,0)

* недостају подаци за 12 испитаника

Најчешће примењивани лекови су били *enoxaparin* и *rivaroxaban* које је добијало више од половине испитаника.

Код испитаника где су утврђене индикације за тромболитичку терапију, она је и примењена, а модалитети су приказани у Табели 19.

Табела 19. Тромболитичка терапија

Врста протокола	n (%)
Брз системски протокол	25 (21,7)
Спор системски протокол	70 (60,9)
Локална катетерска тромболиза	20 (17,4)
Укупно	115 (100)

Учесталост хроничне плућне тромбоемболијске хипертензије међу испитаницима приказана је у Табели 20.

Табела 20. Учесталост ХТЕПХ

ХТЕПХ	n (%)
Не	156 (93,4)
Да	11 (6,6)
Укупно	167 (100,0)

* недостају подаци за 52 испитаника

Учесталост рекурентних ПТЕ у студијској популацији приказана је у Табели 21.

Табела 21. Учесталост рекурентне ПТЕ

Рекурентна ПТЕ	n (%)
Не	213 (97,3)
Да	6 (2,7)
Укупно	219 (100,0)

4.2. АНАЛИЗА НЕЖЕЉЕНИХ ИСХОДА

Као нежељени исходи праћени су смртни исход унутар 30 дана (Мт1) и 6 месеци (Мт6), појава великих крварења (ВК) и композитни циљ УНКИ — смртни исход и велико крварење.

Од 219 испитаника, 22 (10%) је умрло унутар првог месеца након постављања дијагнозе. Код 15 (68%) од њих узрок смрти је била ПТЕ, код 2 испитаника (9%) интракранијално крварење и друга стања код 5 (23%) испитаника.

Унутар 6 месеци од момента утврђивања ПТЕ умрло је 28 (12,8%) испитаника. ПТЕ је била узрок смрти код 16 (57,1%), крварење код 2 (7,1%) и други узроци код 10 (35,7%) испитаника.

Двадесет седам испитаника (12,3%) имало је најмање једну епизоду великог крварења. Најчешће место крварења био је гастроинтестинални тракт — 11 (45,9%); потом место оперативног реза — 6 (25%); урогенитални тракт — 3 (12,5%); интракранијално крварење — 2 (8,3%) и остала места код 2 (8,3%) испитаника.

УНКИ је забележен код 47 (21,5%) испитаника током првог месеца од постављања дијагнозе ПТЕ.

4.2.1. УТИЦАЈ КЛИНИЧКО-ДЕМОГРАФСКИХ ФАКТОРА НА НЕЖЕЉЕНЕ ИСХОДЕ

ПОЛ

Утицај пола на нежељене исходе приказан је у Табели 22. и Графикону 4.

Табела 22. Пол и нежељени исходи

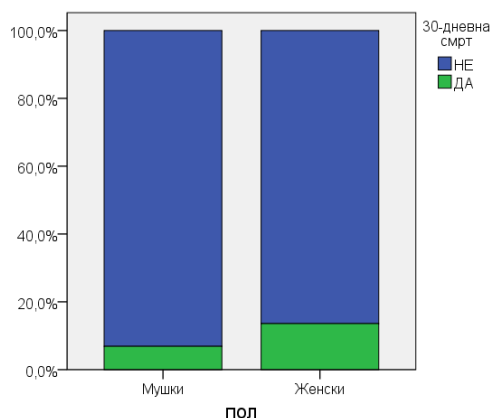
n (%)	Мт1	X ² p*	Мт6	X ² p*	ВК	X ² p*	УНКИ	X ² p*
Пол								
Мушки	8 (6,9)	2,707	13 (11,2)	0,287	14 (13,0)	0,015	22 (19,0)	0,911
Женски	14 (13,6)		15 (14,6)		11 (12,4)		25 (24,3)	

Мт1 — 30-дневна смрт; Мт6 — 6-месечна смрт; ВК — велика крварења; УНКИ — укупан нежељени клинички исход; * Pearson-ов *Hi*-квадрат тест

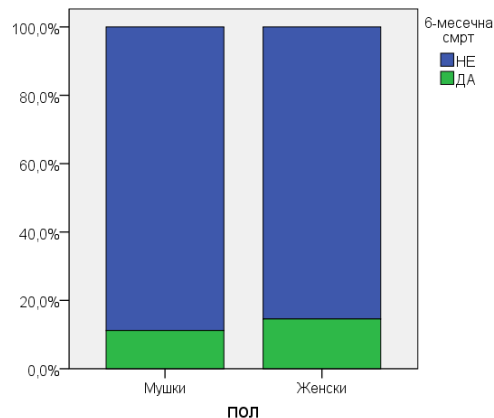
Графикон 4. Пол и нежељени исходи: А — 30-дневна смрт;

Б — 6-месечна смрт; В — велика крварења; Г — укупан нежељени клинички исход

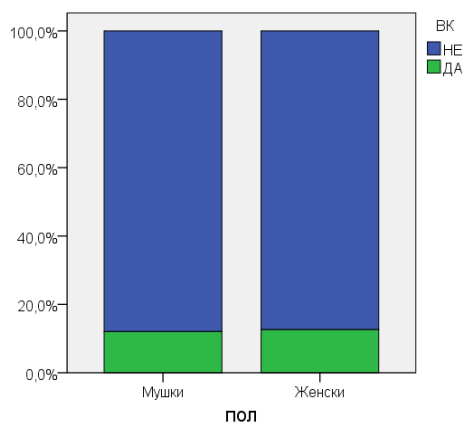
А



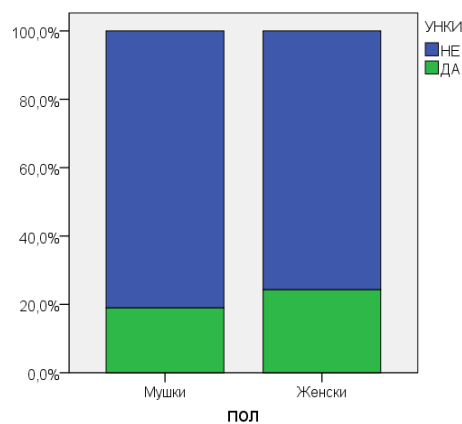
Б



В



Г



Није утврђена статистички значајна разлика по полу у погледу нежељених исхода.

ЖИВОТНА ДОБ

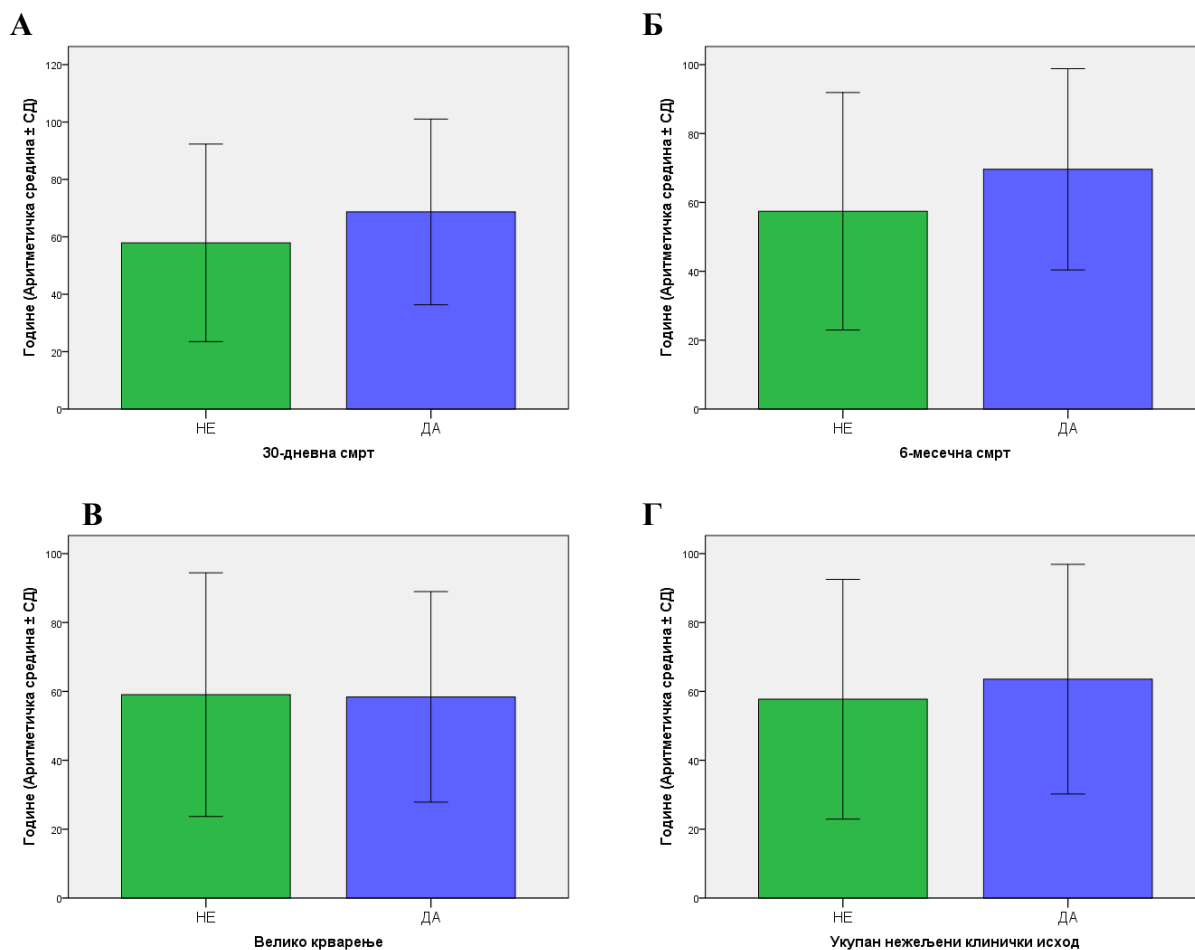
Утицај година живота на нежељене исходе приказан је у Табели 23. и Графикону 5.

Табела 23. Животна доб и нежељени исходи

		Године ($\bar{X} \pm \text{СД}$)	t/p*
Мт1	Да (N=22)	68,6±16,2	-2,804
	Не (N=197)	57,9±17,2	0,006
Мт6	Да (N=28)	69,6±14,6	3,244
	Не (N=191)	57,4±17,2	0,001
ВК	Да (N=27)	57,8±17,7	-0,183
	Не (N=192)	57,9±17,4	0,855
УНКИ	Да (N=47)	63,6±16,7	0,561
	Не (N=172)	57,7±17,4	0,042

Мт1 — 30-дневна смрт; Мт6 — 6-месечна смрт; ВК — велика крварења; УНКИ — укупан нежељени клинички исход; \bar{X} — аритметичка средина; *t тест

Графикон 5. Године живота и нежељени исходи: А — 30-дневна смрт; Б — 6-месечна смрт; В — велика крварења; Г — укупан нежељени клинички исход



Као што је приказано, постоји статистички значајна разлика по годинама испитаника у односу на све нежељене клиничке исходе, сем за ВК.

ПУШАЧКИ СТАТУС

Утицај пушења на нежељене исходе приказан је у Табели 24. и Графикону 6.

Табела 24. Пушење и нежељени исходи

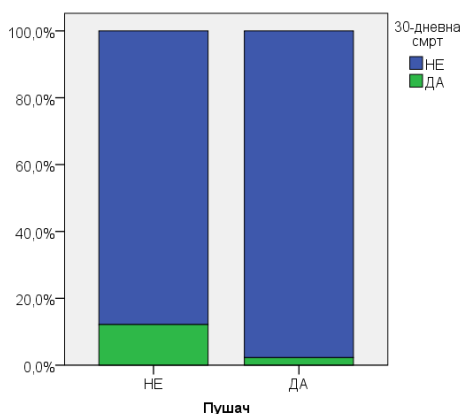
n (%)	Мт1,	χ^2 p**	Мт6	χ^2 p**	ВК,	χ^2 p*	УНКИ,	χ^2 p*
Пушач								
Не	21 (12,1)	3,748	26 (15)	3,430	17 (11,2)	0,807	39 (22,5)	0,393
Да	1 (2,3)	0,088	2 (4,5)	0,078	7 (16,3)	0,369	8 (18,2)	0,531

Мт1 — 30-дневна смрт; Мт6 — 6-месечна смрт; ВК — велика крварења; УНКИ — укупан нежељени клинички исход; * *Pearson*-ов *Hi*-квадрат тест; ** *Fisher*-ов егзактни тест

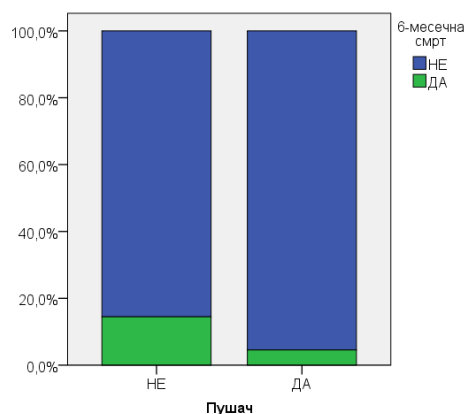
Графикон 6. Пушење и нежељени исходи: А — 30-дневна смрт;

Б — 6-месечна смрт; В — велика крварења; Г — укупан нежељени клинички исход

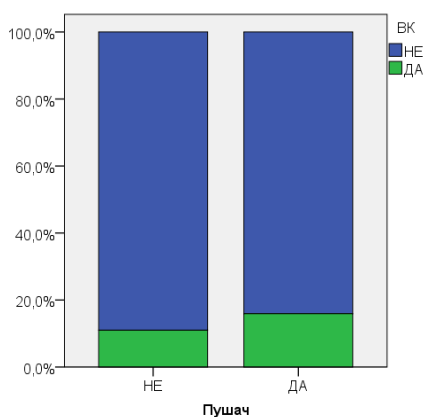
А



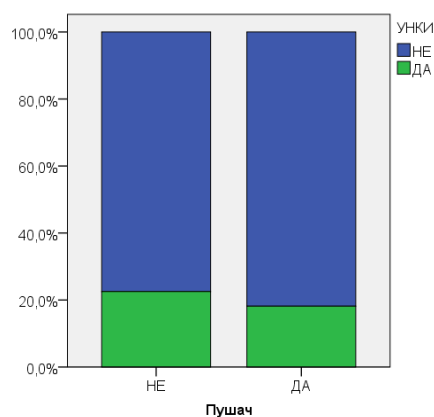
Б



В



Г



У односу на пушачке навике није утврђена статистички значајна разлика у погледу нежељених исхода.

КОМОРБИДИТЕТИ

Утицај коморбидитета на нежељене исходе код испитаника приказан је у Табели 25.

Табела 25. Коморбидитети и нежељени исходи

	Мт1, n (%)	X ² p*	Мт6 n (%)	X ² p*	ВК, n (%)	X ² p*	УНКИ, n (%)	X ² p*
ХОБП								
Не	22 (10,5)	1,170	28 (13,4)	1,536	24 (12,8)	0,053	46 (22,0)	0,817
Да	0	0,405	0	0,368	1 (10,0)	1,000	1 (10,0)	0,470
ХСИ								
Не	18 (9,5)	0,519	22 (11,6)	1,873	19 (11,4)	2,162	38 (25)	1,817
Да	4 (13,8)	0,505	6 (20,7)	0,171	6 (20)	0,141	9 (31,0)	0,178
КБ								
Не	18 (9,0)	3,218	23 (11,4)	3,953	22 (12,0)	0,341	40 (19,9)	3,534
Да	4 (22,2)	0,091	5 (27,8)	0,047	3 (21,4)	0,706	7 (38,9)	0,060
ДМ								
Не	14 (7,4)	11,381	19 (10)	9,983	21 (11,9)	0,746	34 (17,9)	10,828
Да	8 (27,6)	0,003	9 (31)	0,002	4 (19,0)	0,388	13 (44,8)	0,002
АХ								
Не	7 (5,6)	6,620	11 (8,7)	4,376	13 (10,9)	0,407	20 (15,9)	5,497
Да	15 (16,1)	0,010	17 (18,3)	0,036	12 (15,4)	0,523	27 (29,0)	0,019
ЦВИ								
Не	16 (7,8)	17,818	21 (10,2)	18,756	24 (12,7)	0,053	39 (19,0)	11,297
Да	6 (42,9)	<0,001	7 (50)	<0,001	1 (12,5)	1,000	8 (57,1)	0,001

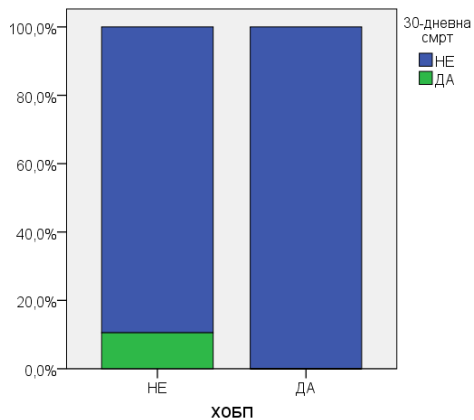
ХОБП — хронична опструкцијска болест плућа; ХСИ — хронична срчана инсуфицијенција; КБ — коронарна болест; ДМ — дијабетес мелитус; АХ — артеријска хипертензија; ЦВИ — ранији мождани удар * *Pearson-ов Хи-квадрат тест/Fisher-ов егзактни тест*

Као што се види из горње табеле присуство ХОБП, односно ХСИ није статистички значајно утицало на појаву нежељених исхода. С друге стране, показана је статистичка значајност присуства КБ у односу на Мт6, за Мт1 и УНКИ постоји тренд ка значајности ($p=0,091$ и $0,060$), док у односу на ВК нема статистичке значајности. Присуство ДМ, АХ или ранијег ЦВИ показало је статистички значајну повезаност са свим нежељеним исходима, сем ВК.

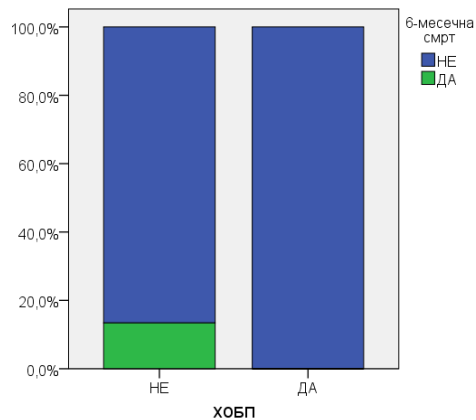
Резултати су приказани и графички — Графициони 7-12.

Графикон 7. ХОБП и нежељени исходи: А — 30-дневна смрт; Б — 6-месечна смрт; В — велика крварења; Г — укупан нежељени клинички исход

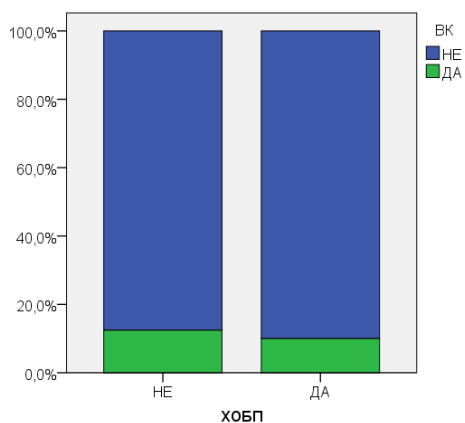
А



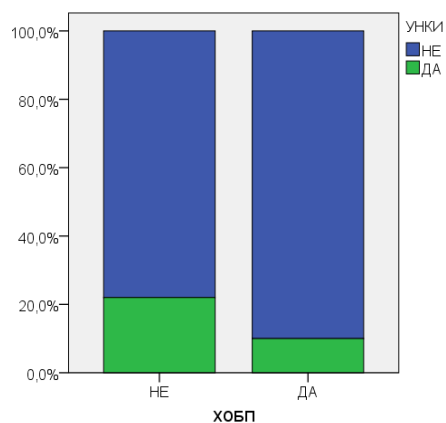
Б



В

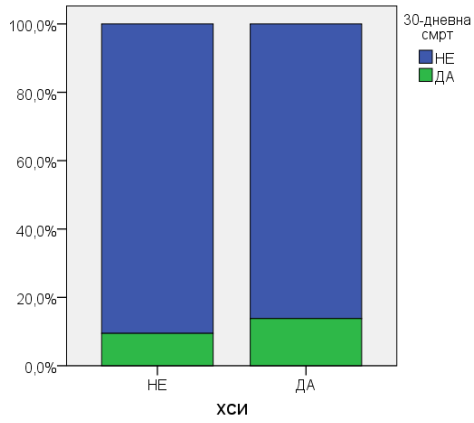


Г

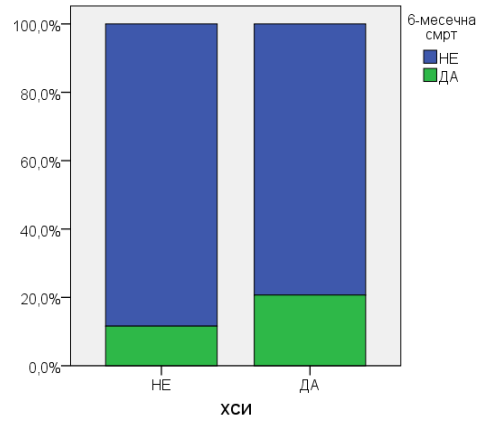


Графикон 8. Хронична срчана инсуфицијенција и нежељени исходи:
А — 30-дневна смрт; Б — 6-месечна смрт; В — велика крварења; Г — укупан нежељени клинички исход

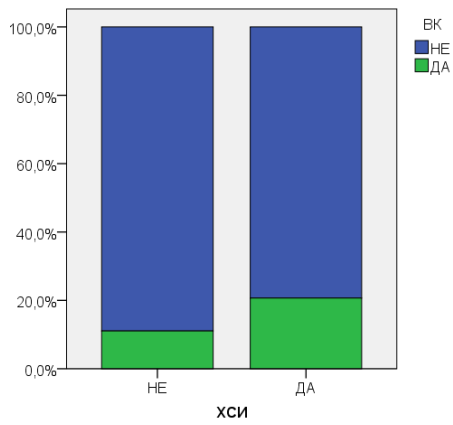
А



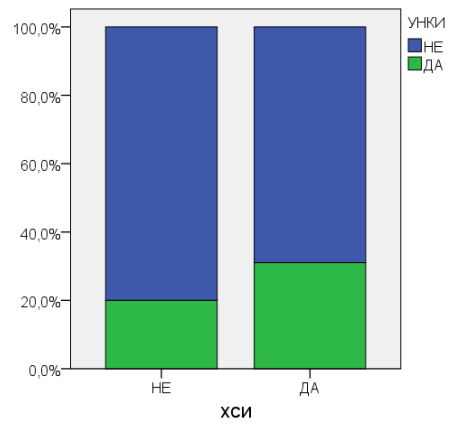
Б



В

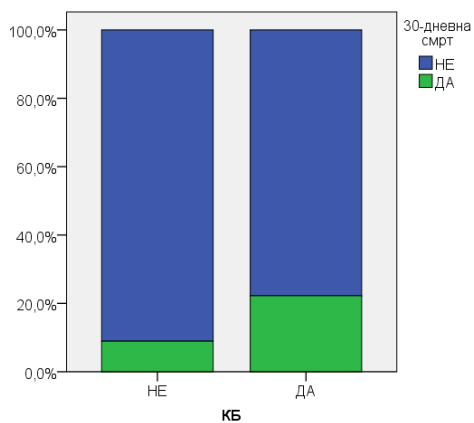


Г

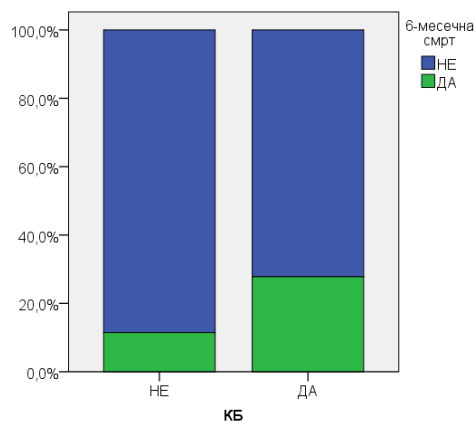


Графикон 9. Коронарна болест и нежељени исходи: А — 30-дневна смрт; Б — 6-месечна смрт; В — велика крварења; Г — укупан нежељени клинички исход

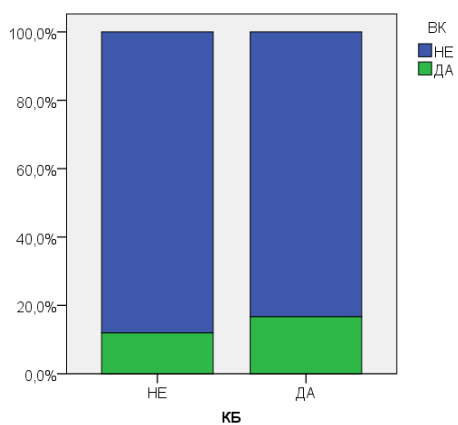
А



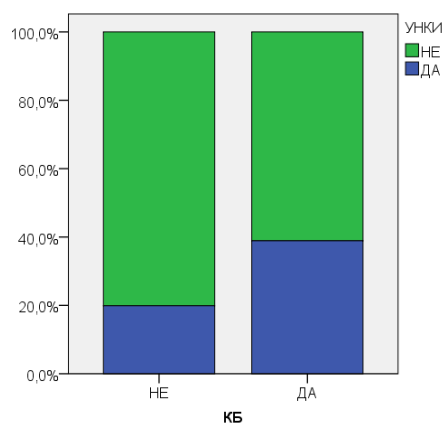
Б



В

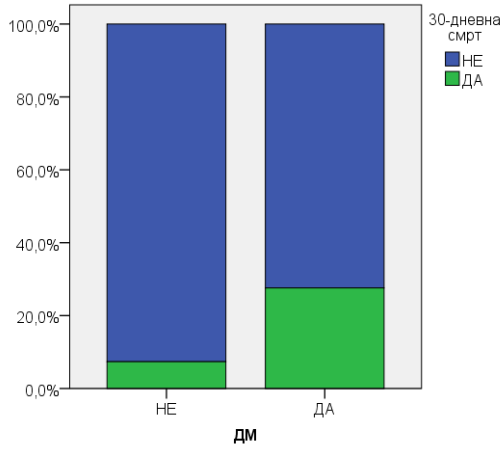


Г

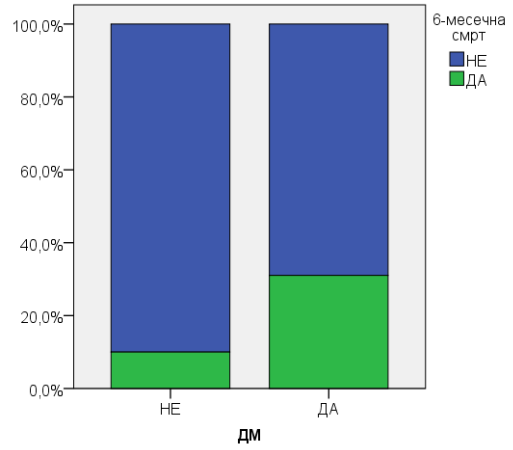


Графикон 10. Дијабетес мелитус и нежељени исходи: А — 30-дневна смрт; Б — 6-месечна смрт; В — велика крварења; Г — укупан нежељени клинички исход

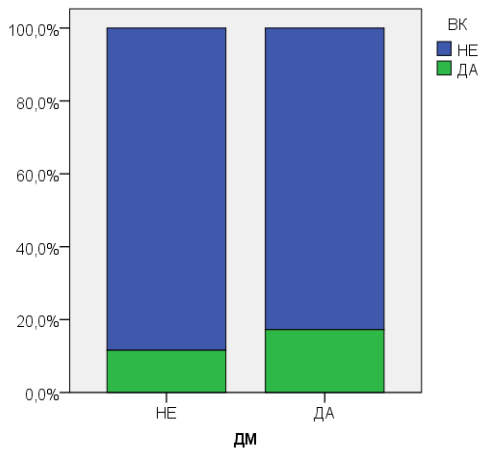
А



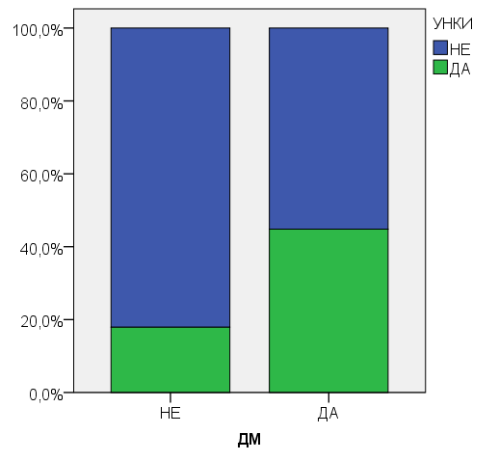
Б



В

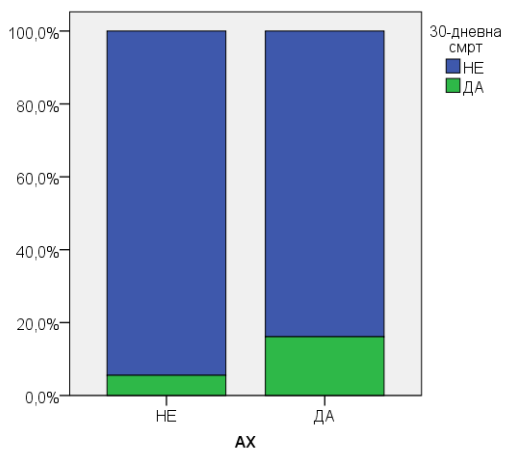


Г

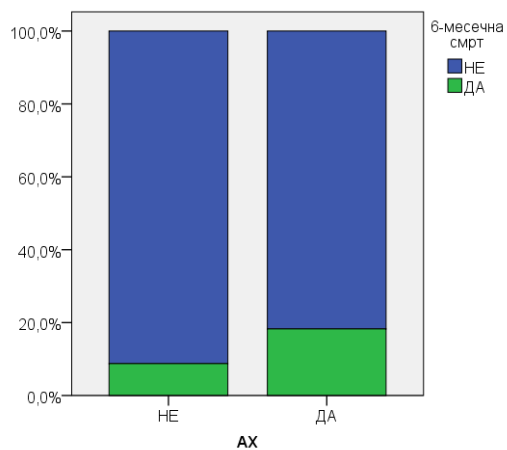


Графикон 11. Артеријска хипертензија и нежељени исходи: А — 30-дневна смрт; Б — 6-месечна смрт; В — велика крварења; Г — укупан нежељени клинички исход

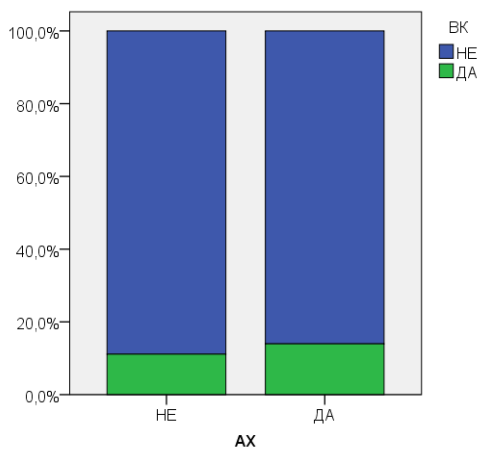
А



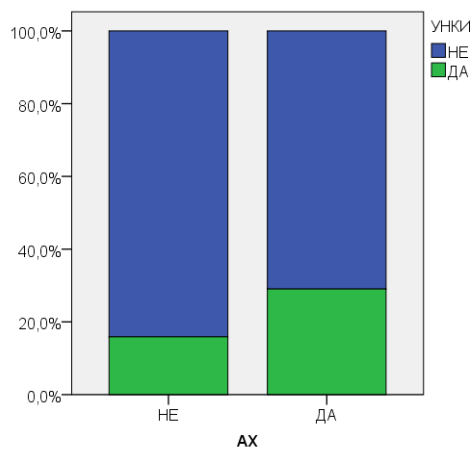
Б



В

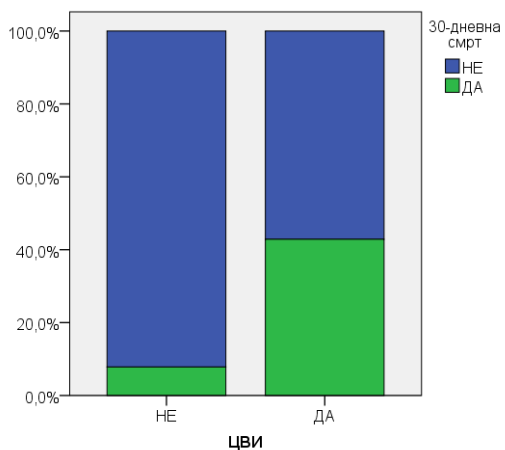


Г

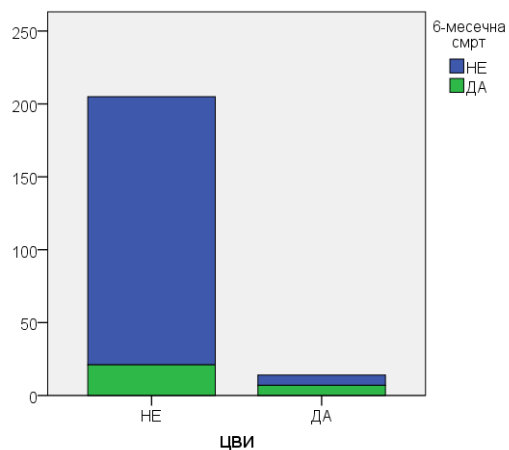


Графикон 12. Ранији цереброваскуларни инсулт и нежељени исходи: А — 30-дневна смрт; Б — 6-месечна смрт; В — велика крварења; Г — укупан нежељени клинички исход

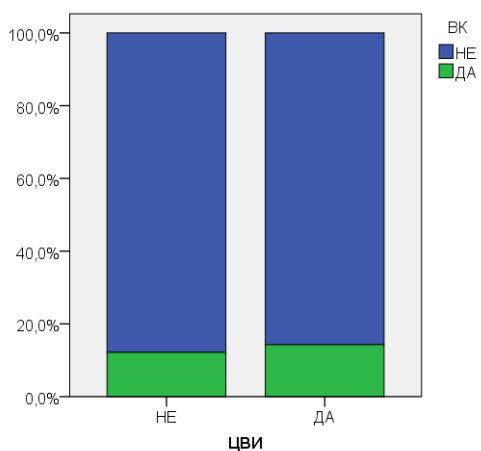
А



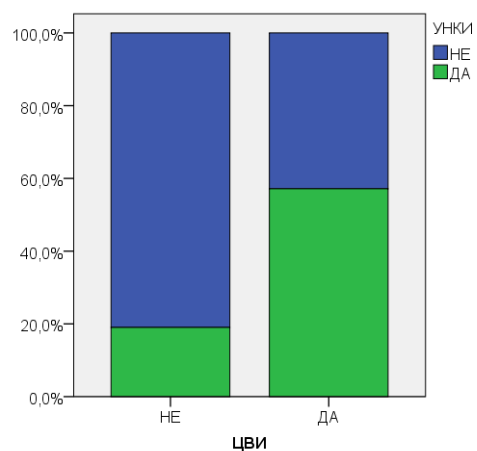
Б



В



Г



sPESI скор

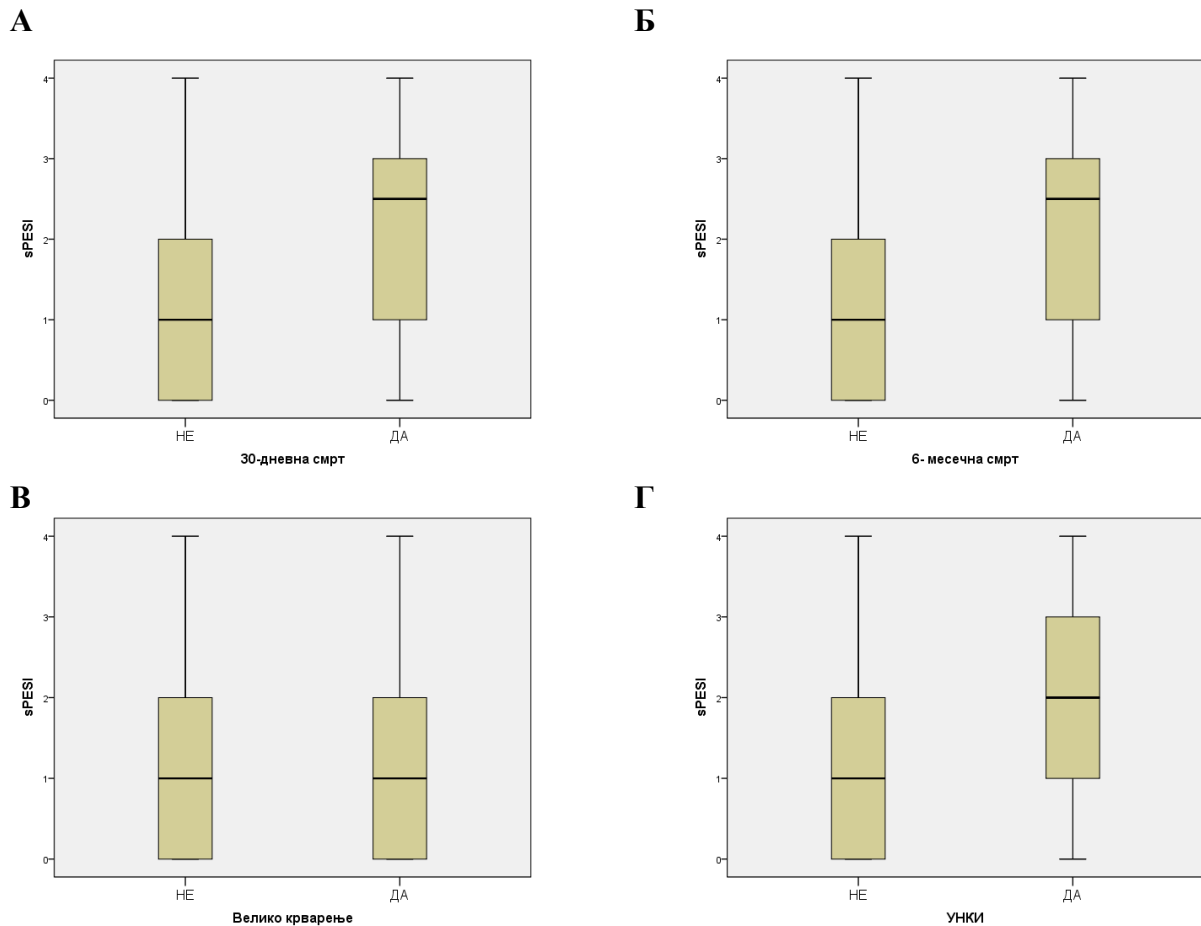
Утицај упрошћеног PESI скорa на нежељене исходе приказан је у Табели 26. и на Графикону 14.

Табела 26. sPESI скор и нежељени исходи

		sPESI, Med (²⁵⁻⁷⁵ Perc.)	Z, p*
Mт1	Да (N=22)	2,5 (1-3)	-3,413
	Не (N=197)	1 (0-2)	0,001
Mт6	Да (N=28)	2,5 (1-3)	-3,989
	Не (N=191)	1 (0-2)	<0,001
ВК	Да (N=27)	1 (0-2)	-0,218
	Не (N=192)	1 (0-2)	0,828
УНКИ	Да (N=47)	2 (1-3)	-3,249
	Не (N=172)	1 (0-2)	0,001

Mт1 — 30-дневна смрт; Mт6 — 6-месечна смрт; ВК — велика крварења; УНКИ — укупан нежељени клинички исход; Med — медијана; ²⁵⁻⁷⁵Perc-²⁵⁻⁷⁵ Перцентил; * *Mann-Whitney U* тест (Z статистика)

Графикон 14. sPESI скор и нежељени исходи: А — 30-дневна смрт; Б — 6-месечна смрт; В — велика крварења; Г — укупан нежељени клинички исход



Као што се види из Табеле 25. медијане *sPESI* скорa су биле значајно више у групама испитаника умрлих током првог или након 6 месеци, као и код испитаника који су имали ВК и/или смртни исход (УНКИ). У погледу ВК није било статистички значајне разлике.

Wells-ов скор

Утицај *Wells*-овог скорa на нежељене исходе приказан је у Табели 27.

Табела 27. *Wells*-ов скор и нежељени исходи

n (%)	Мт1	X ² p*	Мт6	X ² p*	ВК	X ² p*	УНКИ	X ² p*
Поени								
0-4	13 (11)	0,267	17 (14,4)	0,603	13 (11)	0,407	25 (21,2)	0,011
≥5	9 (8,9)	0,605	11 (10,9)	0,437	14 (13,9)	0,523	22 (21,8)	0,915

Мт1 — 30-дневна смрт; Мт6 — 6-месечна смрт; Вк — велика крварења; УНКИ — укупан нежељени клинички исход; * *Pearson*-ов *Hi*-квадрат тест

Wells-ов скор није показао статистички значајну повезаност са било којим типом нежељеног исхода.

РИЗИК

Утицај ризика на нежељене исходе приказан је у Табели 28. и на Графикону 13.

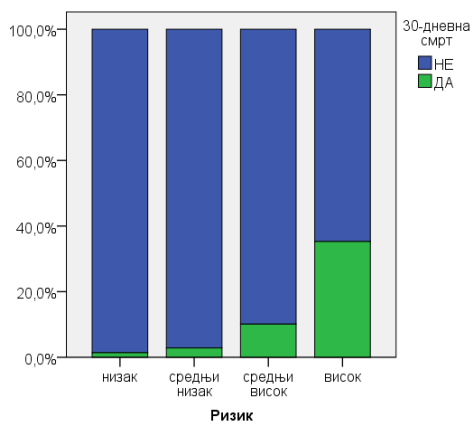
Табела 28. Ризик и нежељени исходи

n (%)	Мт1	X ² p*	Мт6	X ² p*	ВК	X ² p*	УНКИ	X ² p*
Ризик								
Низак	1 (1,4)		2 (2,8)		8 (11,4)		8 (11,3)	
Средњи низак	1 (2,9)	31,849	2 (5,7)	27,783	2 (5,9)	1,429	3 (8,6)	31,727
Средњи висок	8 (10,1)	<0,001	11 (13,9)	<0,001	9 (12,7)	0,699	17 (21,5)	<0,001
Висок	12 (35,3)		13 (38)		6 (27,3)		19 (55,9)	

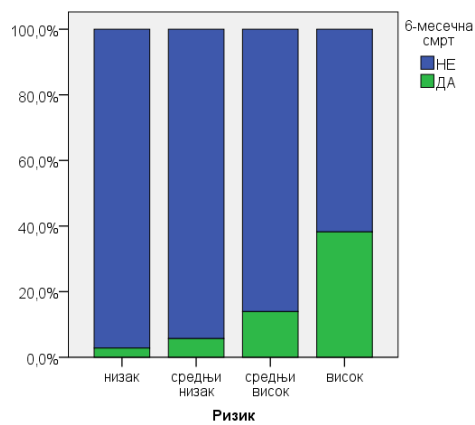
Мт1 — 30-дневна смрт; Мт6 — 6-месечна смрт; Вк — велика крварења; УНКИ — укупан нежељени клинички исход; * *Pearson*-ов *Hi*-квадрат тест/*Fisher*-ов егзактни тест

Графикон 13. Ризик и нежељени исходи: А — 30-дневна смрт; Б — 6-месечна смрт; В — велика крварења; Г — укупан нежељени клинички исход

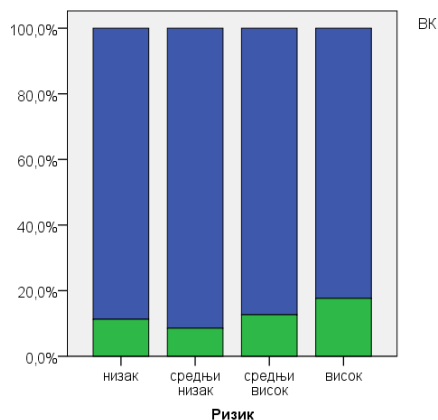
А



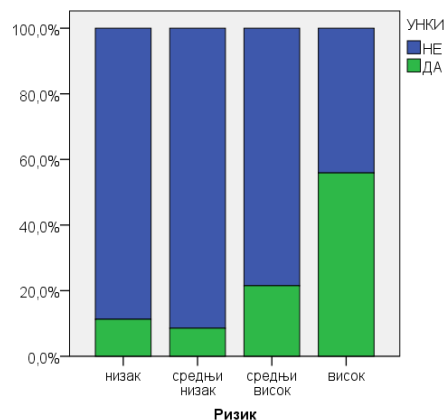
Б



В



Г



Обе врсте морталитета, као и УНКИ били су значајно виши у групама пацијената са високим и средњим високим ризиком, у односу на низак и средњи низак. У погледу ВК није утврђена статистички значајна разлика међу групама.

4.2.2 УТИЦАЈ БИОМАРКЕРА НА НЕЖЕЉЕНЕ ИСХОДЕ

4.2.2.1 УНИВАРИЈАНТНА АНАЛИЗА

Анализа повезаности са нежељеним исходима је урађена за биомаркере који су задати у хипотезама, односно циљевима студије. Остали биомаркери су анализирани само дескриптивно, што је претходно приказано. У Табели 29. приказана је повезаност различитих биомаркера са Мт1.

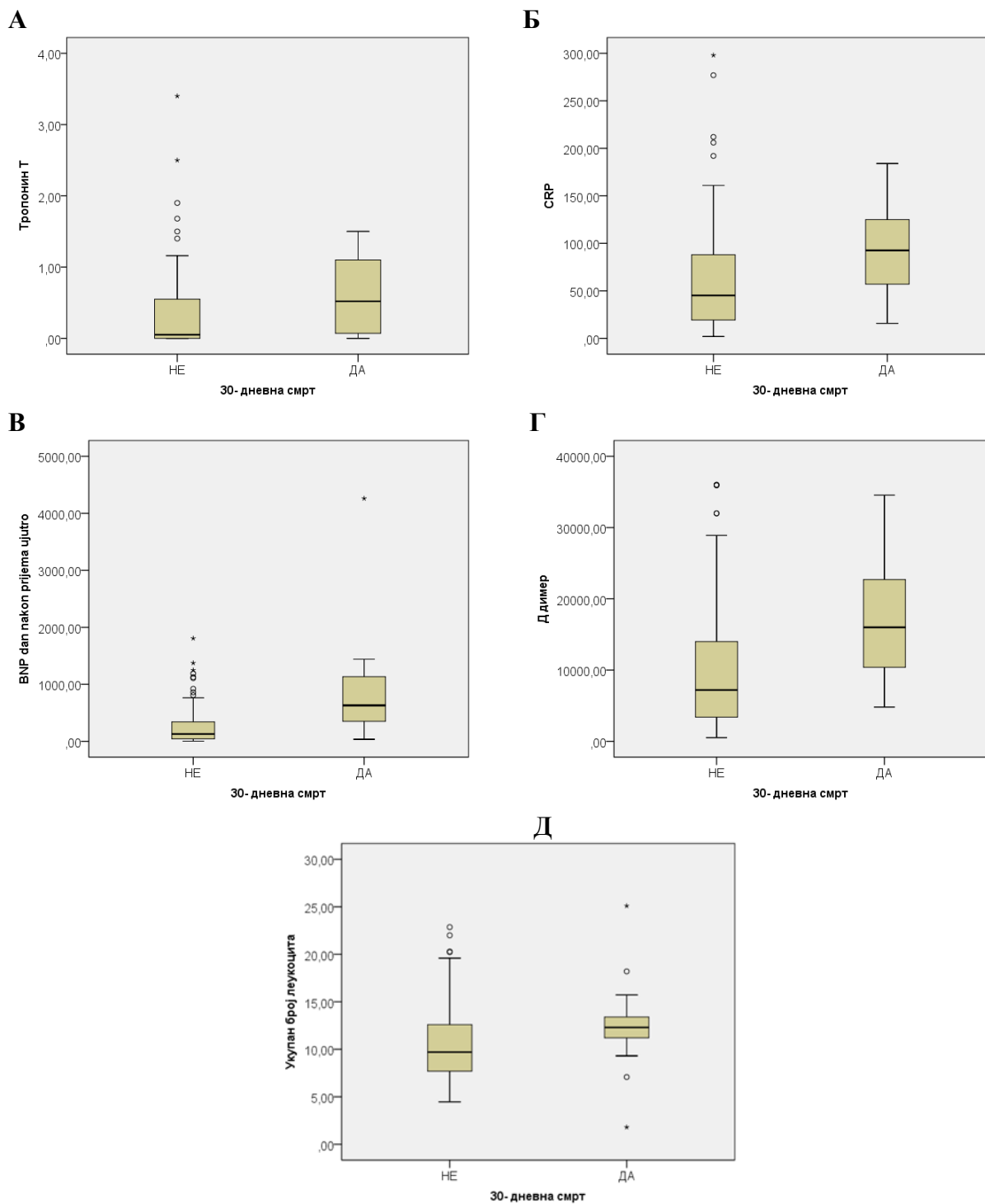
Табела 29. Повезаност биомаркера са 30- дневним морталитетом у униваријантној анализи

	30-дневни морталитет		Z p*
	Не (N=197)	Да (N=22)	
	Med (²⁵⁻⁷⁵ Perc.)		
Тропонин Т	0,08 (0-0,46)	0,53 (0,07-1,10)	-2,042 0,041
CRP	37,2 (18,1-93,0)	95,9 (57-155)	-3,052 0,002
BNP	113,0 (42,8-285,5)	498,0 (267,6-988,0)	-4,449 <0,001
Д-димер	7250 (3390-14000)	14280 (8317-22700)	-3,176 0,001
Ле	9,6 (7,6-12,4)	13,3 (10,2-16,3)	-2,272 0,023
Неут	6,7 (4,9-9,9)	9,7 (5,8-12,5)	-1,920 0,055
Лимф	1,7 (1,1-2,1)	1,3 (0,9-2,7)	-0,610 0,543
НЛО	4,4 (3,0-6,9)	6,7 (2,6-12,7)	-0,955 0,340
Фибриноген	4 (3,3-4,9)	3,5 (3,2-3,8)	-1,657 0,098
Хгб ^п	131 (112-144,5)	131,5 (105,3-148)	-1,224 0,221
Хгб ^м	112 (99-126)	98 (71-128)	-1,135 0,257

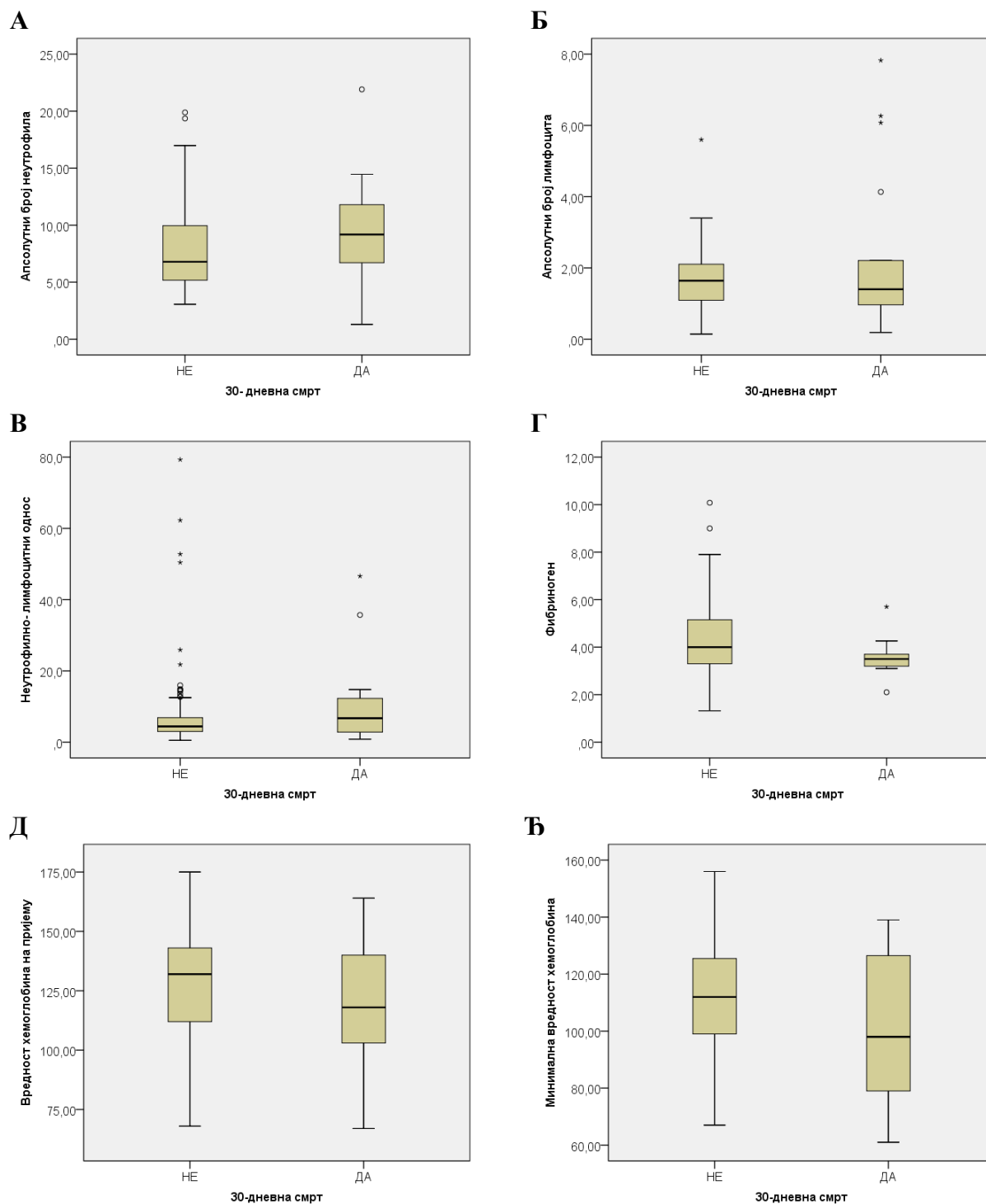
Med — Медијана; ²⁵⁻⁷⁵ Perc. — ²⁵⁻⁷⁵ Перцентил; CRP — Ц- реактивни протеин; BNP — натриуретски пептид; Ле — укупан број леукоцита; Неут — апсолутни број неутрофила; Лимф — број лимфоцита; НЛО — неутрофилно-лимфоцитни однос; Хгб^п — хемоглобин на пријему; Хгб^м — хемоглобин минимална вредност; ;* *Mann-Whitney U* тест (Z статистика)

Резултати су приказани и графички — Графикони 15. и 16.

Графикон 15. Биомаркери и 30-дневна смрт: А — тропонин Т; Б — CRP; В — BNP; Г — Д-димер; Д — укупан број леукоцита



Графикон 16. Биомаркери и 30-дневна смрт: А — апсолутни број неутрофила; Б — апсолутни број лимфоцита; В — неутрофилно-лимфоцитни однос; Г — фибриноген; Д — вредност хемоглобина на пријему; Ђ — минимална вредност хемоглобина



Као што се види у Табели 29. и на Графиконима 15. и 16, најбољи предиктор смртног исхода у првих 30 дана је *BNP*, потом Д- димер, *CRP* и тропонин Т. Од параметара

крвне слике статистички значајан предиктор смртног исхода у првом месецу је био апсолутни број леукоцита, док је апсолутни број неутрофила показао тренд ка значајности ($p=0,055$). Остали биомакери (концентрација фибриногена на пријему, број лимфоцита, НЛО, концентрација хемоглобина на пријему и његова минимална концентрација током хоспитализације) нису показали статистичку значајност у погледу Мт1.

У Табели 30. приказана је повезаност биомаркера са 6- месечним морталитетом.

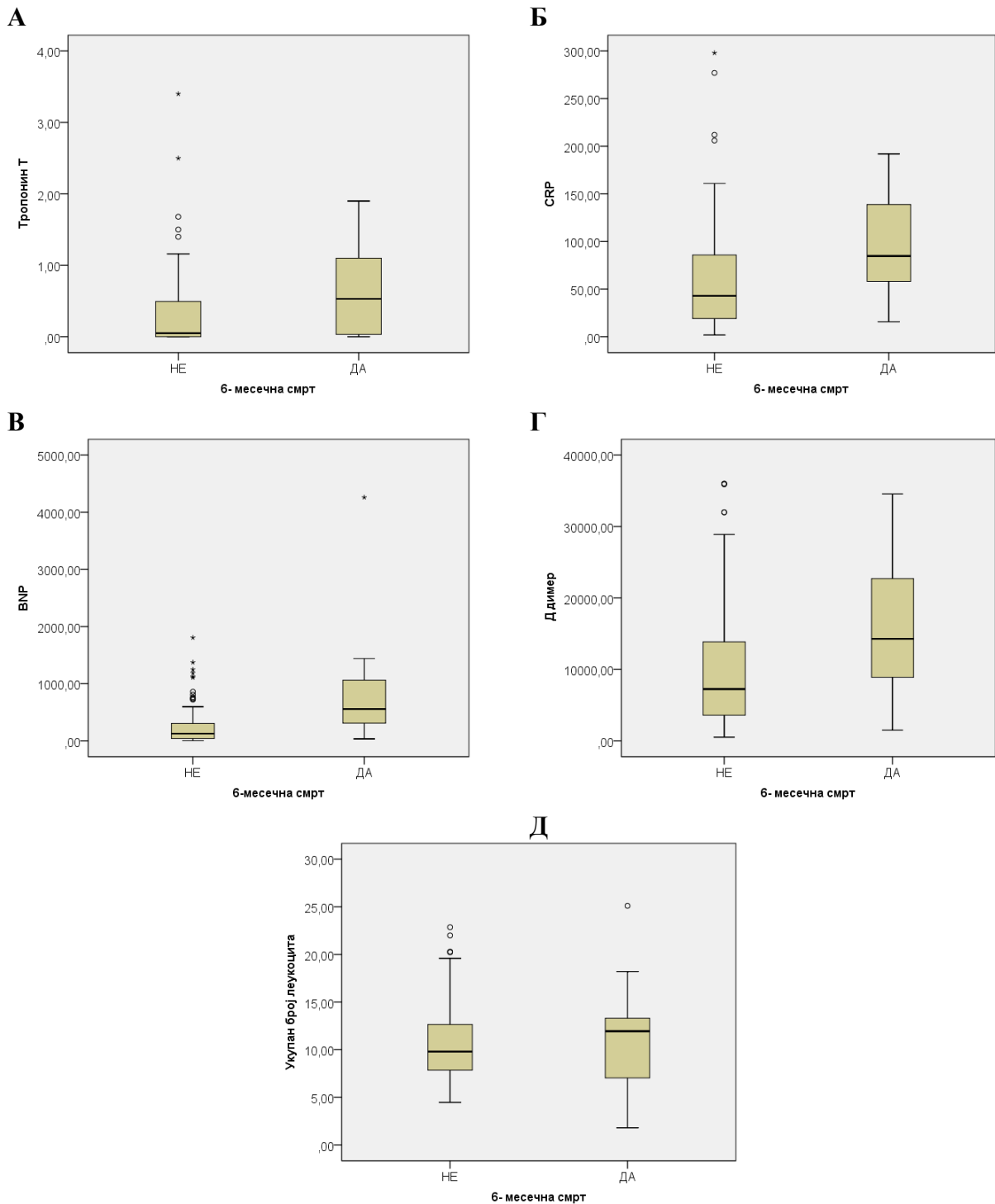
Табела 30. Повезаност биомаркера са 6- месечним морталитетом у униваријантној анализи

	6- месечни морталитет		Z p*
	Не (N=192)	Да (N=28)	
	Med (²⁵⁻⁷⁵ Perc.)		
Тропонин Т	0,06 (0-0,45)	0,52 (0,04-1,1)	-2,410 0,016
CRP	37 (17-88)	78 (58,2-138,8)	-3,111 0,002
BNP	118 (38-257)	500 (309,3-1061)	-4,253 <0,001
Д-димер	7100 (3540-14000)	12560 (6800-22700)	-2,111 0,035
Ле	9,6 (7,7-12,5)	12,4 (6,7-14,8)	-1,689 0,091
Неут	6,8 (5,1-9,9)	8,7 (5-11,8)	-1,512 0,131
Лимф	1,7 (1,1-2,1)	1,1 (0,9-1,6)	-1,399 0,162
НЛО	4,3 (3,0-6,9)	6,5 (3,1-13,1)	-1,349 0,177
Фибриноген	4 (3,3-4,9)	3,6 (3,2-4,9)	-0,684 0,494
Хгб ^п	130,5 (111,8-144,3)	131 (109,5-150,5)	-1,407 0,159
Хгб ^м	112 (99-126)	103,5 (83-125,8)	-1,101 0,271

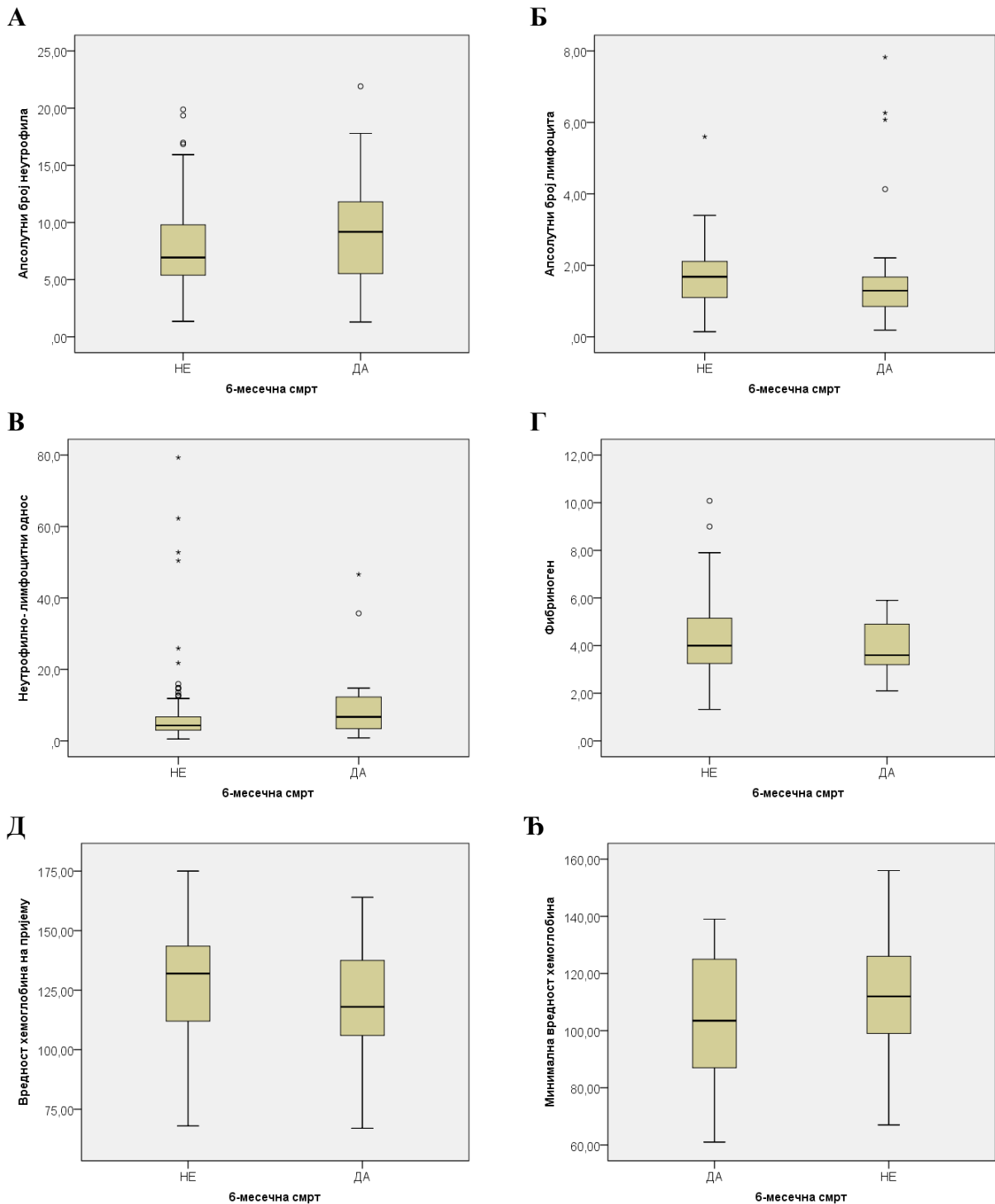
Med — Медијана; ²⁵⁻⁷⁵ Perc. — ²⁵⁻⁷⁵ Перцентил; CRP — Ц- реактивни протеин; BNP — натриуретски пептид; Ле — укупан број леукоцита; Неут — апсолутни број неутрофила; Лимф — број лимфоцита; НЛО — неутрофилно-лимфоцитни однос; Хгб^п — хемоглобин на пријему; Хгб^м — хемоглобин минимална вредност; * Mann-Whitney U тест (Z статистика)

Резултати су приказани и графички — Графикони 17. и 18.

Графикон 17 (А-Д). Биомаркери и 6-месечна смрт: А — тропонин Т; Б — CRP; В — BNP; Г — Д-димер; Д — укупан број леукоцита



Графикон 18 (А-Ђ). Биомаркери и 6-месечна смрт: А — апсолутни број неутрофила; Б — апсолутни број лимфоцита; В — неутрофилно-лимфоцитни однос; Г — фибриноген; Д — вредност хемоглобина на пријему; Ђ — минимална вредност хемоглобина



Као што се види, најбољу предиктивну вредност за Мт1 показали су *BNP*, *CRP*, тропонин Т и Д-димер (поређани по значају). Остали лабораторијски параметри нису показали статистичку значајну повезаност са овим нежељеним исходом, мада је укупан број леукоцита показао тенденцију ка значајности ($p = 0,091$).

У Табели 31. приказана је повезаност различитих биомаркера са појавом ВК.

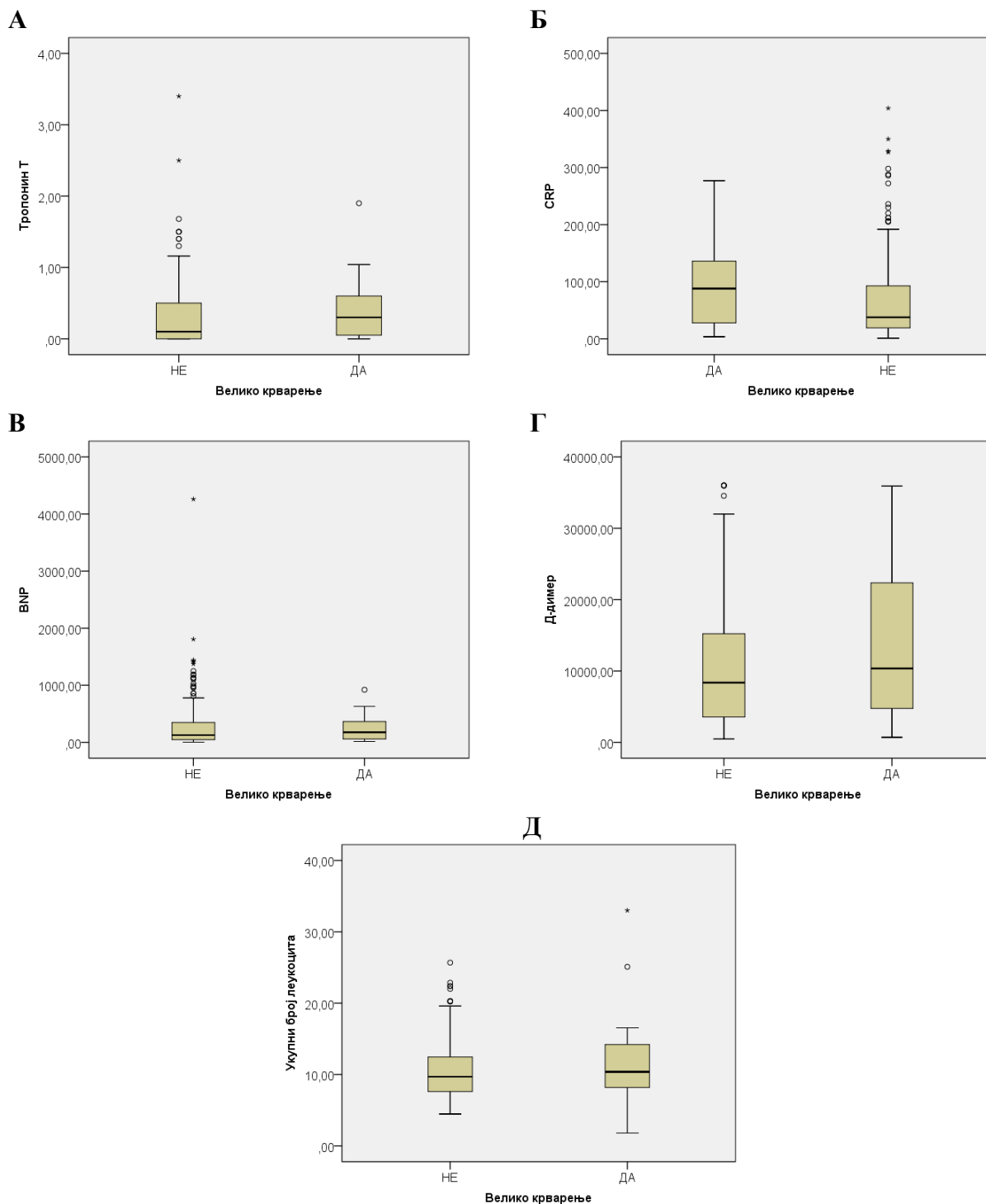
Табела 31. Повезаност биомаркера са ВК у униваријантној анализи

	ВЕЛИКА КРВАРЕЊА		Z p*
	Не (N=192)	Да (N=27)	
	Med (²⁵⁻⁷⁵ Perc.)		
Тропонин Т	0,1 (0-0,5)	0,30 (0,04-0,60)	-1,266 0,206
CRP	36,0 (17,95-80,5)	59,4 (21-133)	-1,836 0,066
BNP	127,0 (44,1-350,0)	176,0 (43,0-367,0)	-0,845 0,398
Д-димер	8360 (3545-15310)	10350 (4375-22525)	-1,133 0,257
Ле	9,7 (7,6-12,5)	10,4 (8,1-14,4)	-0,729 0,466
Неут	7,0 (5,3-10,0)	8,3 (6,1-11,9)	-1,095 0,273
Лимф	1,7 (1,1-2,1)	1,0 (0,8-1,6)	-2,141 0,032
НЛО	4,5 (3,0-6,8)	7,8 (3,5-14,0)	-1,703 0,089
Фибриноген	4,0 (3,2-5,3)	3,9 (3,2-4,8)	-0,444 0,657
Хгб ^п	132 (115-145)	108 (98-131)	-3,446 0,001
Хгб ^м	117 (100-130)	89 (76-103)	-4,297 <0,001

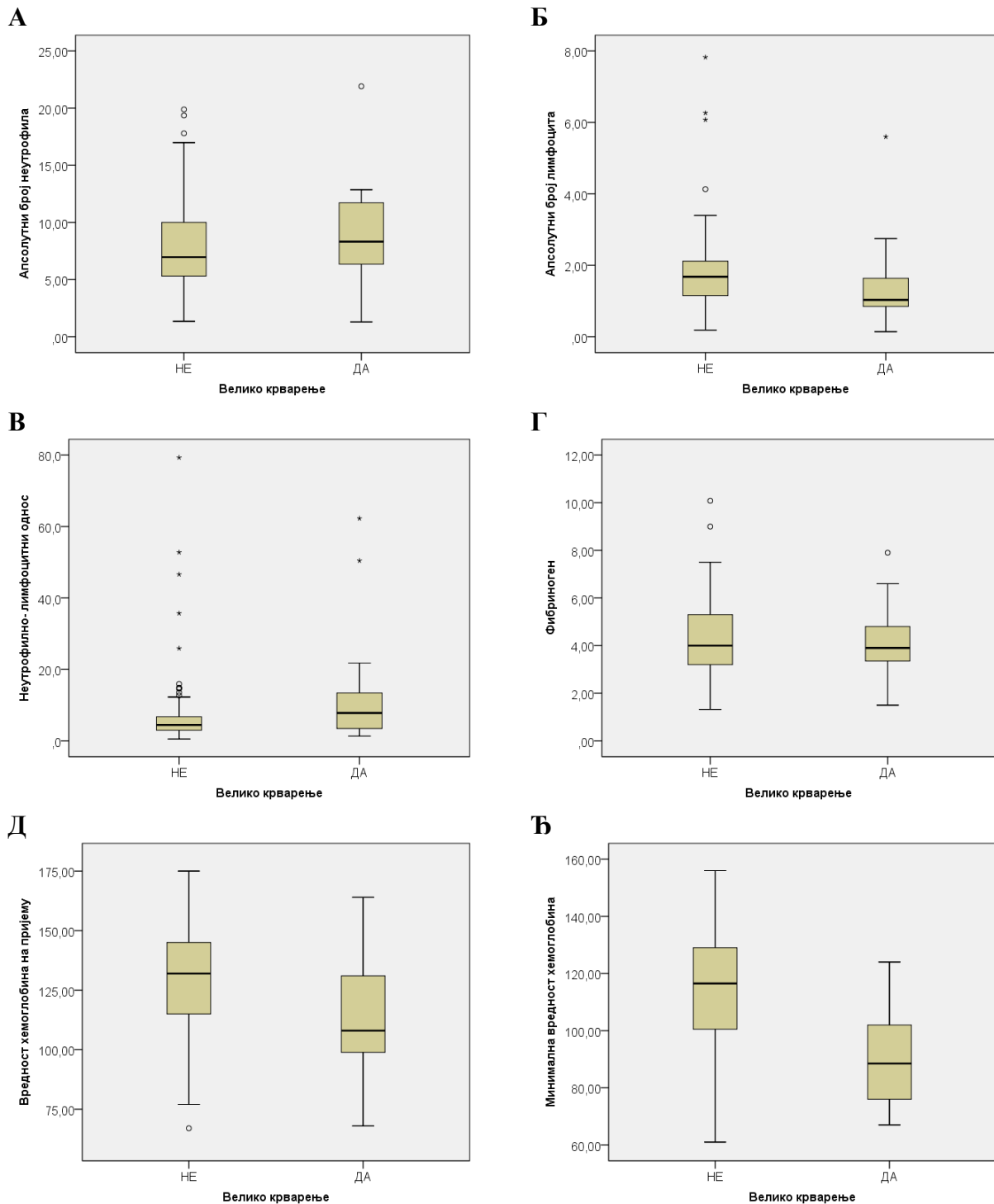
Med — Медијана; ²⁵⁻⁷⁵ Perc. — ²⁵⁻⁷⁵ Перцентил; *CRP* — Ц-реактивни протеин; *BNP* — натриуретски пептид; Ле — укупан број леукоцита; Неут — апсолутни број неутрофила; Лимф — број лимфоцита; НЛО — неутрофилно-лимфоцитни однос; Хгб^п — хемоглобин на пријему; Хгб^м — хемоглобин минимална вредност; * *Mann-Whitney U* тест (Z статистика)

Резултати су представљени и графички — Графикони 19. и 20.

Графикон 19 (А-Д). Биомаркери и велика крварења: А — тропонин Т; Б — CRP; В — BNP; Г — Д-димер; Д — укупан број леукоцита



Графикон 20 (А-Ђ). Биомаркери и велика крварења: А — апсолутни број неутрофила; Б — апсолутни број лимфоцита; В — неутрофилно-лимфоцитни однос; Г — фибриноген; Д — вредност хемоглобина на пријему; Ђ — минимална вредност хемоглобина



Статистички високо значајну предиктивну вредност у погледу ВК показали су вредност хемоглобина (на пријему и минимална вредност током хоспитализације) и апсолутни

број лимфоцита, а *CRP* и НЛО показали су тенденцију ка значајности ($p=0,066$ и $p=0,089$). За остале биомаркере није утврђена статистички значајна повезаност са ВК.

У Табели 32. приказана је повезаност различитих биомаркера са УНКИ.

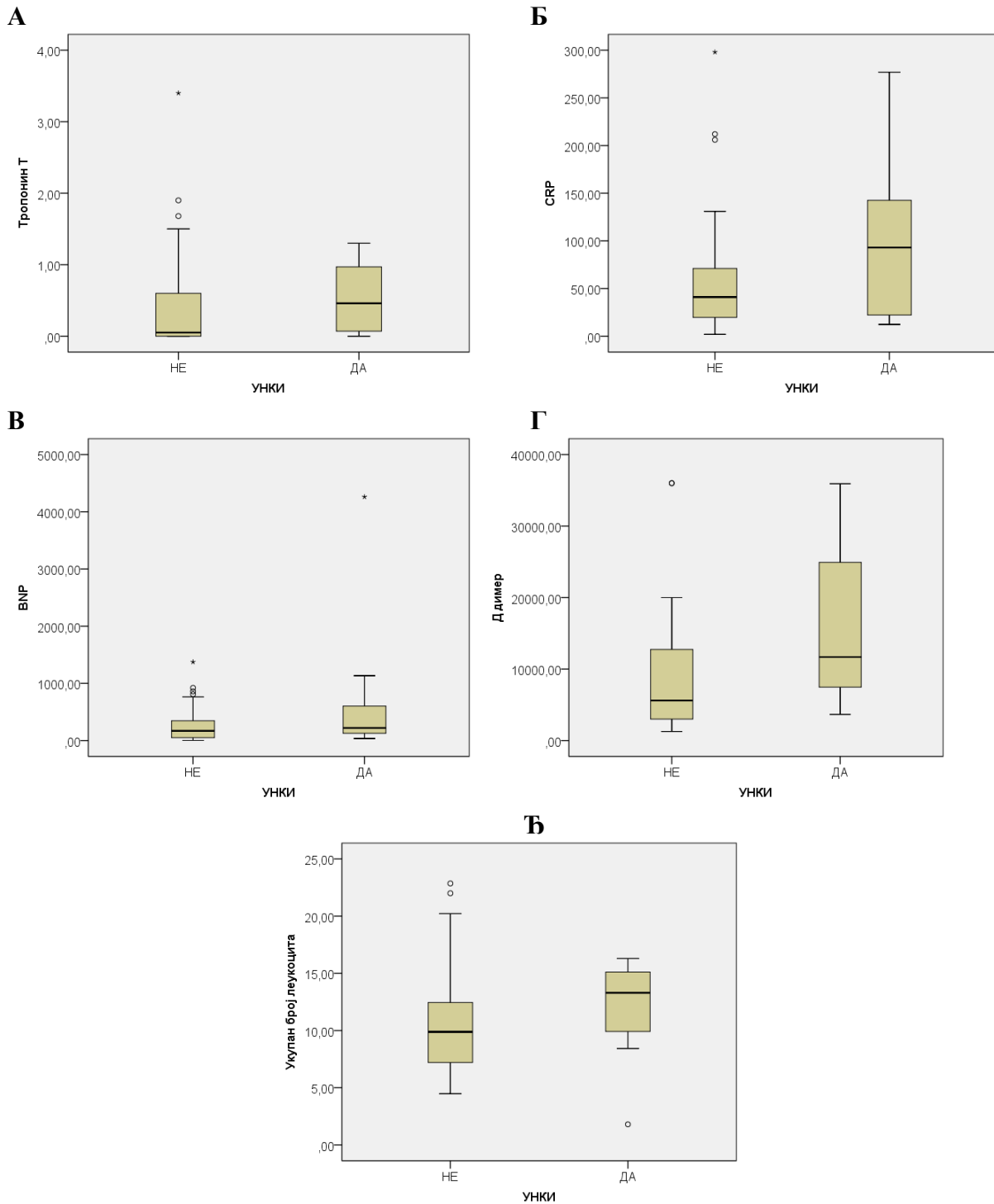
Табела 32. Повезаност биомаркера са УНКИ у униваријантној анализи

	УНКИ		Z p*
	Не (N=172)	Да (N=47)	
	Med (²⁵⁻⁷⁵ Perc.)		
Тропонин Т	0,06 (0-0,44)	0,4 (0,06-0,90)	-2,533 0,011
CRP	36,2 (17,6-80,7)	92,5 (34,0-152,6)	-3,291 0,001
BNP	109,5 (39,3-257,3)	331,0 (118,0-512,0)	-3,744 <0,001
Д-димер	7150 (3345-13850)	10900 (5500-22700)	-2,655 0,008
Ле	9,4 (7,5-12,0)	12,4 (8,8-14,7)	2,952 0,003
Неут	6,6 (5,1-9,4)	9,1 (6,7-11,9)	-3,078 0,002
Лимф	1,7 (1,2-2,1)	1,3 (0,9-2,2)	-1,500 0,134
НЛО	4,3 (3,0-6,5)	6,7 (3,4-13,1)	-2,109 0,035
Фибриноген	4 (3,3-5,3)	3,7 (3,2-4,8)	-1,107 0,268
Хгб ^п	132 (117-132)	113 (100-135)	-3,015 0,003
Хгб ^м	116 (101-127)	89 (76-127)	-3,779 <0,001

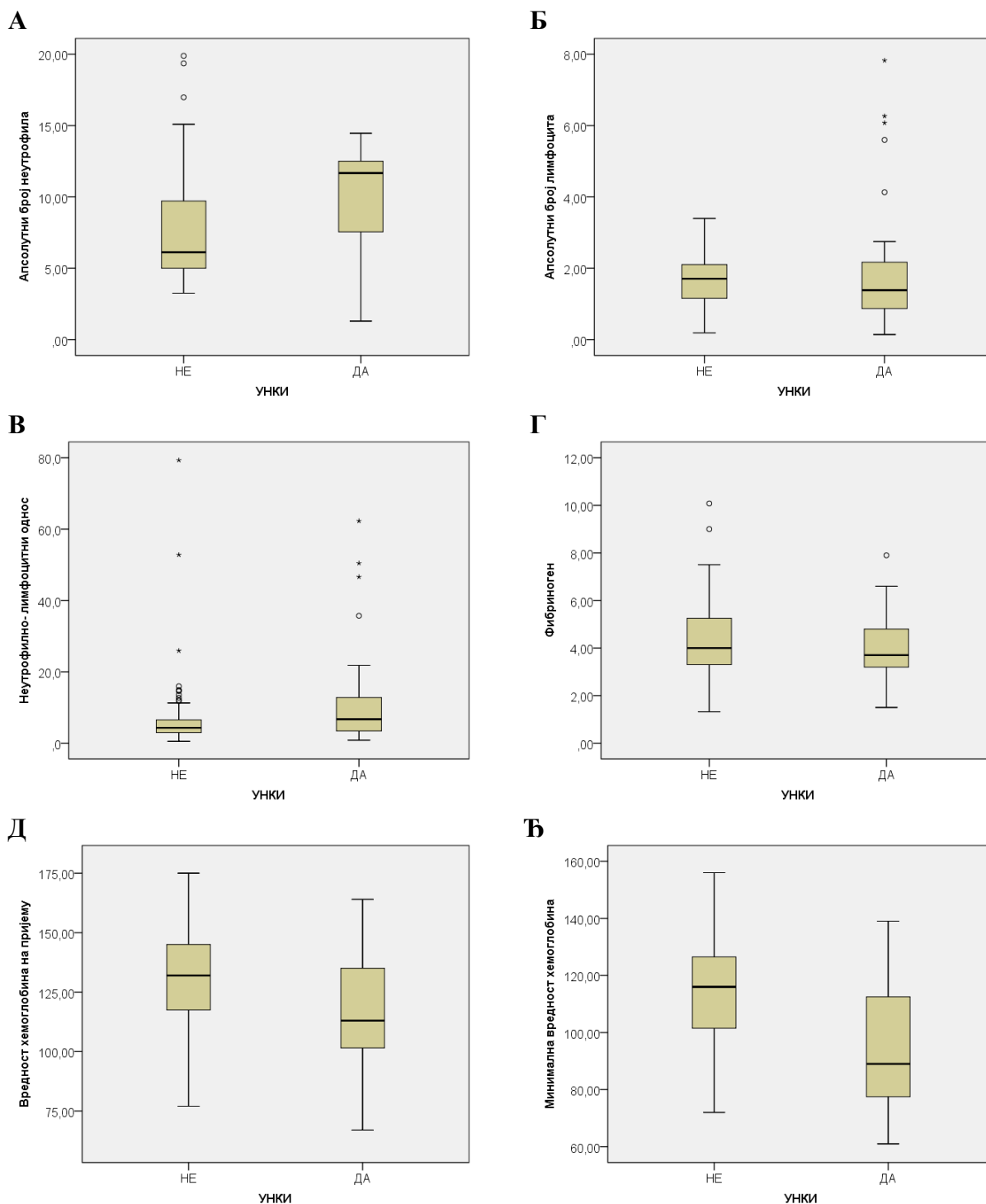
Med — Медијана; ²⁵⁻⁷⁵ Perc. — ²⁵⁻⁷⁵ Перцентил; *CRP* — Ц-реактивни протеин; *BNP* — натриуретски пептид; Ле — укупан број леукоцита; Неут— апсолутни број неутрофила; Лимф — број лимфоцита; НЛО — неутрофилно-лимфоцитни однос; Хгб^п — хемоглобин на пријему; Хгб^м — хемоглобин минимална вредност; * *Mann-Whitney U* тест (Z статистика)

Резултати су приказани и графички — Графикони 21 и 22.

Графикон 21 (А-Д). Биомаркери и укупан нежељени клинички исход: А — тропонин Т; Б — CRP; В — BNP; Г — Д-димер; Д — укупан број леукоцита



Графикон 22 (А-Ђ). Биомаркери и укупан нежељени клинички исход: А — апсолутни број неутрофила; Б — апсолутни број лимфоцита; В — неутрофилно-лимфоцитни однос; Г — фибриноген; Д — вредност хемоглобина на пријему; Ђ — минимална вредност хемоглобина



Сви посматрани биомаркери, осим апсолутног броја лимфоцита и фибриногена показали су статистичку значајност за предикцију УНКИ, а најбољу предиктивну вредност показали су *BNP*, минимална вредност хемоглобина и *CRP*.

4.2.2.2 МУЛТИВАРИЈАНТНА АНАЛИЗА

Биомаркери, статистички значајни предиктори нежељених исхода у униваријантној анализи, додатно су анализирани логистичком регресионом анализом, прилагођавањем за варијабле које би, такође, могле имати утицај на исходе (збуњујуће варијабле). На основу тога утврђено је који биомаркери су независни предиктори појединих нежељених исхода. Резултати са предиктивним моделима за Мт1 приказани су у Табелама 33. и 34.

Табела 33. Мултиваријантна логистичка регресиона анализа — 30-дневна смрт

	Тропонин		CRP		BNP	
	P (R ²)	OR (95% CI)	P (R ²)	OR (95% CI)	P (R ²)	OR (95% CI)
Без прилагођавања	0,052 (0,051)	2,192 (0,995-4,830)	0,009 (0,065)	1,007 (1,002-1,012)	<0,001 (0,191)	1,002 (1,001-1,003)
Прилагођено за године	0,283 (0,231)	1,618 (0,672-3,893)	0,002 (0,204)	1,009 (1,003-1,016)	0,003 (0,240)	1,002 (1,001-1,003)
Прилагођено за пол	0,092 (0,111)	2,038 (0,891-4,662)	0,005 (0,091)	1,007 (1,002-1,013)	<0,001 (0,199)	1,002 (1,001-1,003)
Прил. за године, ДМ, АХ, ЦВИ	0,279 (0,384)	1,678 (0,658-4,282)	0,003 (0,303)	1,010 (1,003-1,017)	0,005 (0,330)	1,002 (1,001-1,003)
Прилагођено за sPESI	0,281 (0,153)	1,569 (0,692-3,559)	0,023 (0,181)	1,006 (1,001-1,012)	0,003 (0,246)	1,002 (1,001-1,003)
Прилагођено за ризик	-	-	0,011 (0,239)	1,008 (1,002-1,014)	-	-

ДМ — дијабетес мелитус; АХ — артеријска хипертензија; ЦВИ — ранији мождани удар;

R² — објашњени варијабилитет; OR (*odds ratio*) — количник шанси; CI (*confidence interval*) — интервал поверења

Табела 34. Мултиваријантна логистичка регресиона анализа — 30-дневна смрт

	Д- димер		Број леукоцита		Неутрофили	
	P (R ²)	OR (95% CI)	P (R ²)	OR (95% CI)	P (R ²)	OR (95% CI)
Без прилагођавања	0,006 (0,091)	6,549 (1,712-25,044)	0,029 (0,048)	1,105 (1,010-1,208)	0,036 (0,051)	1,131 (1,008-1,269)
Прилагођено за године	0,030 (0,128)	4,608 (1,161-18,297)	0,040 (0,177)	1,117 (1,005-1,241)	0,052 (0,186)	1,136 (0,999-1,292)
Прилагођено за пол	0,009 (0,116)	6,227 (1,581-24,530)	0,067 (0,074)	1,089 (0,994-1,193)	0,090 (0,087)	1,108 (0,984-1,247)
Прил. за године, ДМ, АХ, ЦВИ	0,024 (0,236)	4,892 (1,232-19,432)	0,143 (0,300)	1,097 (0,969-1,242)	0,107 (0,308)	1,130 (0,974-1,311)
Прилагођено за sPESI	0,018 (0,216)	5,406 (1,333-21,929)	0,122 (0,165)	1,088 (0,978-1,210)	0,115 (0,163)	1,110 (0,975-1,265)
Прилагођено за ризик	0,040 (0,273)	4,290 (1,068-17,229)	0,264 (0,323)	1,072 (0,949-1,211)	0,257 (0,337)	1,085 (0,942-1,250)

ДМ — дијабетес мелитус; АХ — артеријска хипертензија; ЦВИ — ранији мождани удар;

R² — објашњени варијабилитет; OR (*odds ratio*) — количник шанси; CI (*confidence interval*) — интервал поверења

Из Табела 33. и 34. са моделима за предикцију Мт1 се види да су тропонин, укупан број леукоцита и апсолутни број неутрофила статистички значајни једино униваријантно и имају мали објашњени варијабилитет, док прилагођавањем за било коју другу варијаблу, модели имају велики објашњени варијабилитет, али биомаркери нису значајни, што указује на утицај других фактора. За разлику од њих, *CRP*, *BNP* и Д-димер су значајни у свим моделима, уни и мултиваријантним. Објашњени варијабилитет *BNP* -а је највећи униваријантно, као и у свим осталим моделима (пореди са *CRP* моделима). Остали биомаркери који нису приказани у табелама (лимфоцити, НЛО, фибриноген, хемоглобин) нису били статистички значајни у моделима (уни и мултиваријантним).

Резултати са предиктивним моделима за Мт6 приказани су у Табелама 35. и 36.

Табела 35. Мултиваријантна логистичка регресиона анализа — 6-месечна смрт

	Тропонин		CRP		BNP	
	P (R ²)	OR (95% CI)	P (R ²)	OR (95% CI)	P (R ²)	OR (95% CI)
Без прилагођавања	0,018 (0,072)	2,499 (1,171-5,333)	0,016 (0,049)	1,006 (1,001-1,010)	<0,001 (0,152)	1,002 (1,001-1,003)
Прилагођено за године	0,137 (0,255)	1,873 (0,820-4,278)	0,003 (0,218)	1,008 (1,003-1,014)	0,007 (0,232)	1,001 (1,000-1,002)
Прилагођено за пол	0,028 (0,096)	2,396 (1,101-5,206)	0,014 (0,052)	1,006 (1,001-1,011)	<0,001 (0,152)	1,002 (1,001-1,003)
Прил. за године, ДМ, АХ, ЦВИ	0,137 (0,361)	1,979 (0,805-4,866)	0,004 (0,295)	1,009 (1,003-1,015)	0,007 (0,309)	1,001 (1,000-1,002)
Прилагођено за sPESI	0,090 (0,115)	1,962 (0,900-4,276)	0,039 (0,129)	1,005 (1,000-1,010)	0,004 (0,186)	1,002 (1,000-1,003)
Прилагођено за ризик	-	-	0,021 (0,191)	1,006 (1,001-1,011)	-	-

ДМ — дијабетес мелитус; АХ — артеријска хипертензија; ЦВИ — ранији мождани удар;
R² — објашњени варијабилитет; OR (*odds ratio*) — количник шанси; CI (*confidence interval*) — интервал поверења

Табела 36. Мултиваријантна логистичка регресиона анализа — 6-месечна смрт

	Д- димер		Број леукоцита		Неутрофили	
	P (R ²)	OR (95% CI)	P (R ²)	OR (95% CI)	P (R ²)	OR (95% CI)
Без прилагођавања	0,078 (0,030)	2,546 (0,902-7,188)	0,098 (0,025)	1,074 (0,987-1,168)	0,079 (0,033)	1,100 (0,989-1,224)
Прилагођено за године	0,412 (0,113)	1,575 (0,532-4,663)	0,175 (0,179)	1,073 (0,969-1,189)	0,127 (0,198)	1,099 (0,974-1,240)
Прилагођено за пол	0,098 (0,038)	2,427 (0,850-6,932)	0,124 (0,026)	1,070 (0,982-1,166)	0,110 (0,036)	1,093 (0,980-1,219)
Прил. за године, ДМ, АХ, ЦВИ	0,317 (0,211)	1,744 (0,587-5,182)	0,620 (0,284)	1,030 (0,917-1,156)	0,349 (0,293)	1,065 (0,934-1,214)
Прилагођено за sPESI	0,175 (0,124)	2,076 (0,722-5,966)	0,329 (0,104)	1,050 (0,952-1,157)	0,208 (0,103)	1,078 (0,959-1,211)
Прилагођено за ризик	0,417 (0,230)	1,575 (0,526-4,719)	0,580 (0,238)	1,031 (0,925- 1,149)	0,429 (0,248)	1,052 (0,928-1,192)

ДМ — дијабетес мелитус; АХ — артеријска хипертензија; ЦВИ — ранији мождани удар; R² — објашњени варијабилитет; OR (*odds ratio*) — количник шанси; CI (*confidence interval*) — интервал поверења

Из Табела 35. и 36. са моделима за предикцију Мтб се види да је тропонин статистички значајан једино униваријантно и има мали објашњени варијабилитет, док прилагођавањем за било коју другу варијаблу, модел има велики објашњени варијабилитет, али тропонин није значајан, што указује на утицај осталих фактора на Мтб. За разлику од тропонина, *CRP* и *BNP* су значајни у свим моделима, уни и мултиваријантним. Објашњени варијабилитет *BNP* -а је највећи униваријантно, као и у свим осталим моделима (поредити са *CRP* моделима). Д-димер, укупни број леукоцита и апсолутни број неутрофила показали су тренд ка значајности униваријантно, али се он губи прилагођавањем за друге варијабле у моделу. Остали биомаркери који нису приказани у табелама (лимфоцити, НЛО, фибриноген, хемоглобин) нису били статистички значајни у моделима (уни и мултиваријантним).

Резултати са предиктивним моделима за ВК приказани су у Табели 37.

Табела 37. Мултиваријантна логистичка регресиона анализа — ВК

	НЛО		Хгб на пријему		Хгб миним. вредност	
	P (R ²)	OR (95% CI)	P (R ²)	OR (95% CI)	P (R ²)	OR (95% CI)
Без прилагођавања	0,036 (0,048)	1,036 (1,002-1,070)	0,001 (0,106)	1,074 (0,987-1,168)	<0,001 (0,299)	0,939 (0,909-0,970)
Прилагођено за године	0,046 (0,057)	1,034 (1,001-1,068)	0,001 (0,106)	1,073 (0,969-1,189)	<0,001 (0,302)	0,938 (0,908-0,969)
Прилагођено за пол	0,037 (0,048)	1,036 (1,002-1,070)	<0,001 (0,116)	1,070 (0,982-1,166)	<0,001 (0,348)	0,928 (0,895-0,962)
Прил. за године, ДМ, АХ, ЦВИ	0,038 (0,071)	1,035 (1,002-1,070)	0,001 (0,115)	1,030 (0,917-1,156)	<0,001 (0,319)	0,937 (0,906-0,969)
Прилагођено за sPESI	0,042 (0,061)	1,034 (1,001-1,068)	0,001 (0,109)	1,050 (0,952-1,157)	<0,001 (0,304)	0,940 (0,910-0,971)
Прилагођено за ризик	0,043 (0,057)	1,035 (1,001-1,070)	0,001 (0,109)	1,031 (0,925-1,149)	<0,001 (0,303)	0,940 (0,910-0,971)

ДМ — дијабетес мелитус; АХ — артеријска хипертензија; ЦВИ — ранији моздани удар; R² — објашњени варијабилитет; OR (*odds ratio*) — количник шанси; CI (*confidence interval*) — интервал поверења

Као што се види из табеле, НЛО, вредности хемоглобина на пријему и минимална вредност током хоспитализације су значајни у свим моделима, уни и мултиваријантним.

Објашњени варијабилитет минималне вредности хемоглобина је највећи униваријантно, као и у свим осталим моделима (поредећи са НЛО и хемоглобин на пријему моделима).

Остали биомаркери нису приказани у табели; *CRP* који је у униваријантној анализи био близу конвенционалног нивоа значајности, прилагођавањем са другим варијаблама у моделу није био значајан; *BNP*, тропонин, Д-димер, леукоцити, неутрофили, лимфоцити, и фибриноген нису били статистички значајни у моделима (уни и мултиваријантним).

Резултати са предиктивним моделима за УНКИ приказани су у Табелама 38-40.

Табела 38. Мултиваријантна логистичка регресиона анализа — УНКИ

	Тропонин		CRP		BNP	
	P (R ²)	OR (95% CI)	P (R ²)	OR (95% CI)	P (R ²)	OR (95% CI)
Без прилагођавања	0,113 (0,027)	1,742 (0,876-3,464)	0,006 (0,053)	1,006 (1,002-1,010)	0,008 (0,063)	1,001 (1,000-1,002)
Прилагођено за године	0,306 (0,075)	1,459 (0,708-3,009)	0,003 (0,095)	1,006 (1,002-1,010)	0,028 (0,078)	1,001 (1,000-1,002)
Прилагођено за пол	0,158 (0,050)	1,656 (0,822-3,337)	0,005 (0,059)	1,006 (1,002-1,010)	0,009 (0,064)	1,001 (1,000-1,002)
Прил. за године, ДМ, АХ, ЦВИ	0,380 (0,202)	1,419 (0,649-3,104)	0,003 (0,176)	1,007 (1,002-1,011)	0,046 (0,148)	1,001 (1,000-1,002)
Прилагођено за sPESI	0,578 (0,137)	1,226 (0,598-2,513)	0,018 (0,124)	1,005 (1,001-1,009)	0,069 (0,111)	1,001 (0,999-1,002)
Прилагођено за ризик	-	-	0,009 (0,168)	1,006 (1,001-1,010)	-	-

ДМ — дијабетес мелитус; АХ — артеријска хипертензија; ЦВИ — ранији мождани удар;
R² — објашњени варијабилитет; OR (*odds ratio*) — количник шанси;
CI (*confidence interval*) — интервал поверења

Табела 39. Мултиваријантна логистичка регресиона анализа — УНКИ

	Д- димер		Број леукоцита		Неутрофили	
	P (R ²)	OR (95% CI)	P (R ²)	OR (95% CI)	P (R ²)	OR (95% CI)
Без прилагођавања	0,018 (0,045)	2,777 (1,190-6,481)	0,005 (0,062)	1,110 (1,032-1,194)	0,008 (0,068)	1,139 (1,035-1,253)
Прилагођено за године	0,065 (0,061)	2,291 (0,950-5,524)	0,004 (0,102)	1,114 (1,034-1,201)	0,011 (0,150)	1,141 (1,031-1,263)
Прилагођено за пол	0,025 (0,052)	2,664 (1,133-6,267)	0,006 (0,063)	1,109 (1,030-1,194)	0,012 (0,070)	1,133 (1,028-1,248)
Прил. за године, ДМ, АХ, ЦВИ	0,044 (0,159)	2,537 (1,026-6,277)	0,016 (0,185)	1,104 (1,019-1,197)	0,022 (0,244)	1,139 (1,019-1,273)
Прилагођено за sPESI	0,049 (0,117)	2,375 (1,004-5,618)	0,023 (0,117)	1,091 (1,012-1,177)	0,031 (0,149)	1,119 (1,010-1,239)
Прилагођено за ризик	0,139 (0,164)	1,954 (0,805-4,741)	0,037 (0,199)	1,088 (1,005-1,179)	0,061 (0,230)	1,106 (0,995-1,230)

ДМ — дијабетес мелитус; АХ — артеријска хипертензија; ЦВИ — ранији мождани удар;
R² — објашњени варијабилитет; OR (*odds ratio*) — количник шанси;
CI (*confidence interval*) — интервал поверења

Табела 40. Мултиваријантна логистичка регресиона анализа — УНКИ

	НЛО		Хгб на пријему		Хгб миним. вредност	
	P (R ²)	OR (95% CI)	P (R ²)	OR (95% CI)	P (R ²)	OR (95% CI)
Без прилагођавања	0,019 (0,059)	1,041 (1,007-1,077)	0,001 (0,073)	0,975 (0,960-0,990)	<0,001 (0,229)	0,953 (0,930-0,977)
Прилагођено за године	0,033 (0,134)	1,036 (1,003-1,071)	0,001 (0,114)	0,972 (0,956-0,988)	<0,001 (0,257)	0,952 (0,928-0,977)
Прилагођено за пол	0,017 (0,075)	1,043 (1,007-1,080)	0,002 (0,073)	0,975 (0,959-0,991)	<0,001 (0,264)	0,945 (0,918-0,972)
Прил. за године, ДМ, АХ, ЦВИ	0,021 (0,232)	1,039 (1,006-1,074)	<0,001 (0,206)	0,970 (0,953-0,986)	<0,001 (0,398)	0,937 (0,908-0,968)
Прилагођено за sPESI	0,027 (0,154)	1,037 (1,004-1,071)	0,002 (0,165)	0,975 (0,960-0,991)	0,001 (0,302)	0,956 (0,931-0,980)
Прилагођено за ризик	0,033 (0,239)	1,043 (1,003-1,084)	0,004 (0,207)	0,976 (0,961-0,992)	<0,001 (0,337)	0,954 (0,929-0,979)

ДМ — дијабетес мелитус; АХ — артеријска хипертензија; ЦВИ — ранији мождани удар;
R² — објашњени варијабилитет; OR (odds ratio) — количник шанси;
CI (*confidence interval*) — интервал поверења

Као што се види из Табела 38-40. велики број биомаркера (*CRP*, *BNP*, леукоцити, неутрофили, НЛО, вредности хемоглобина на пријему и минимална вредност током хоспитализације) су значајни у свим моделима, уни и мултиваријантним.

Објашњени варијабилитет минималне вредности хемоглобина је највећи униваријантно, као и у свим осталим моделима (поредећи са осталим биомаркерима — моделима).

4.2.3 УТИЦАЈ ПРИМЕЊЕНОГ МОДАЛИТЕТА ЛЕЧЕЊА НА НЕЖЕЉЕНЕ ИСХОДЕ

Утицај примењеног модалитета лечења на нежељене исходе приказан је у Табелама 41. и 42.

Табела 41. Утицај примењеног модалитета лечења на морталитет

n (%)	Мт1,	X ² p*	Мт6	X ² p*
Врста терапије				
Тромболиза	13 (10,7)	0,146	17 (14,0)	0,388
Без тромболизе	9 (9,2)	0,703	11 (11,2)	0,534

Мт1 — 30-дневна смрт; Мт6 — 6-месечна смрт; ВК — велика крварења; УНКИ — укупан нежељени клинички исход; * *Pearson*-ов *Hi*-квадрат тест/*Fisher*-ов егзактни тест

Табела 42. Утицај примењеног модалитета лечења на ВК и УНКИ

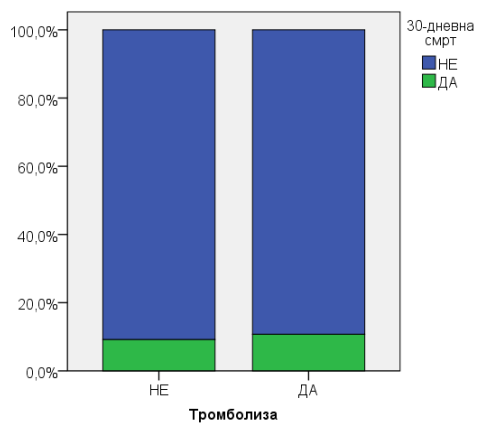
n (%)	ВК,	X ² p*	УНКИ,	X ² p*
Врста терапије				
Тромболиза	22 (18,2)	8,570	33 (27,3)	5,418
Без тромболизе	5 (5,1)	0,003	14 (14,3)	0,020

Мт1- 30-дневна смрт; Мт6- 6-месечна смрт; Вк- велика крварења; УНКИ- укупан нежељени клинички исход; * *Pearson*-ов *Hi*-квадрат тест/ *Fisher*-ов егзактни тест

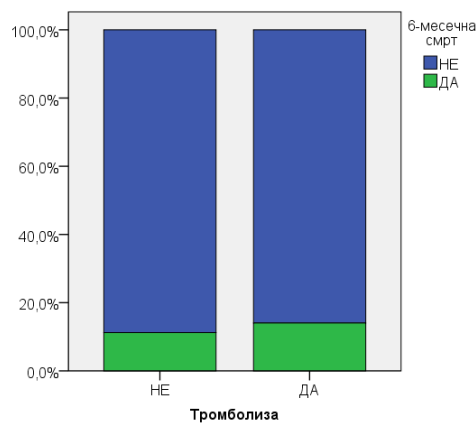
Резултати су приказани и графички — Графикон 23. А-Г.

Графикон 23. Утицај примењеног модалитета лечења на нежељене исходе:
А — 30-дневна смрт; Б — 6-месечна смрт; В — велика крварења;
Г — укупан нежељени клинички исход

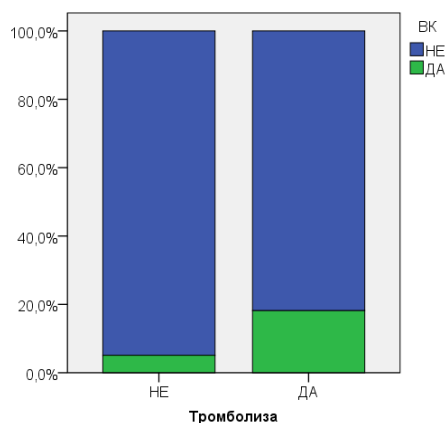
А



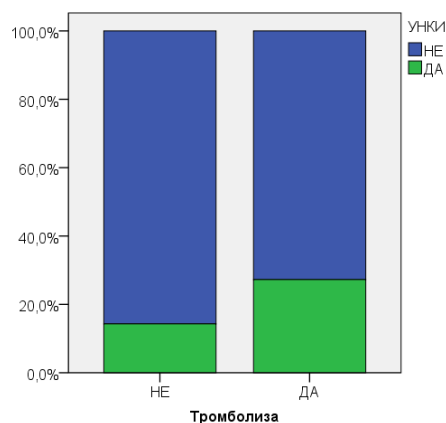
Б



В



Г



Као што се види из табела и графикана примењени модалитет лечења није значајно утицао на појаву смртог исхода, како током 30 дана, тако и током 6 месеци. С друге стране, стопа ВК је била значајно виша код примене тромболитичких протокола у односу на испитанике који нису примили тромболизу (на антикоагулантној терапији). Стопа УНКИ била је, такође, статистички значајно виша у групи испитаника који су примили неки тромболитички протокол.

5. ДИСКУСИЈА

Циљеви наше клиничке, опсервационе, ретроспективно-проспективне студије били су да се испита прогностички значај хуморалних биомаркера код оболелих од акутне ПТЕ, у погледу најважнијих нежељених клиничких исхода — смрти, ВК и УНКИ.

Концепт стратификације пацијената са ПТЕ према ризику је камен темељац актуелних смерница *ESC* за дијагностику и лечење ове болести, а које су прихваћене и од Европског респираторног друштва (енг. *European Respiratory Society- ERS*).¹⁰⁴ Међутим, недостатак оваквог приступа је у томе што алгоритми за процену ризика од раног морталитета и избор оптималне терапије акутне ПТЕ не узимају у обзир ризик од ВК, која такође доприноси укупном морталитету.

У нашем истраживању су испитивани бројни биомаркери, међу којима су неки, као што су тропонин и *BNP*, већ валидирани и имплементирани у смернице за лечење ПТЕ⁸, али пре свега у погледу раног (30-дневног) морталитета, док њихов прогностички значај за ВК није познат. Прогностичка вредност *CRP*-а, инфламаторног биомаркера, у току лечења акутне ПТЕ је мање испитивана у погледу морталитета¹⁰⁵, док за ВК и УНКИ нема релевантних података у литератури. Предиктивна улога *CRP*-а за ризик од ВК испитивана је у другим кардиоваскуларним болестима. *CRP* се показао као независтан предиктор ВК код старијих пацијената са инфарктом миокарда¹⁰⁶, што је било основа да у нашем истраживању испитамо његов значај у ПТЕ, како у погледу морталитета, тако и ВК и УНКИ.

У резултатима су најпре анализирани клиничко- демографски фактори, а касније и њихова повезаност са нежељеним исходима.

У студијској популацији било је нешто више мушкараца (53%), али статистичком анализом није утврђена разлика по полу у погледу нежељених исхода.

Испитаници код којих је наступио летални исход, били су у старијој животној доби у односу на преживеле, што је било статистички високо значајно, док у погледу ВК није било разлике у старости. Разлика је утврђена и у погледу УНКИ. Резултати су у складу са досадашњим истраживањима, јер је прогностички значај животне доби добро познат, валидиран и имплементиран у *PESI* и *sPESI* скорове.

Просечна старост је била виша код женског пола, што је било статистички значајно. Полне разлике у погледу краткорочне прогнозе оболелих од акутне симптоматске ПТЕ испитивали су *Barrios D* и сарадници. У њиховој студији на преко

2000 испитаника била је нешто већа заступљеност жена (52%), које су имале већу просечну старост. Утврђено је да су жене у поређењу са мушкарцима имале статистички значајно повећан ризик за смртност од свих узрока (односи се на групу хемодинамски стабилних пацијената), као и 2 пута већи ризик за ВК током једномесечног праћења.¹⁰⁷

Анализирано је време од почетка тегоба везаних за ПТЕ до пријема на болничко лечење. У току првог дана се јавило нешто више од трећине испитаника, док је петина испитаника примљена тек након 7 дана. У нашој студији нису анализирани разлози за касно постављање дијагнозе и пријем у болницу, али је у студији шпанских аутора утврђено да је трећина пацијената имало одложену дијагнозу ПТЕ. Истовремено присутне хроничне болести, као што су астма или ХОБП, представљале су независне предикторе одложене дијагнозе код пацијената који су примљени у болницу, док су неспецифични и мање тешки симптоми као што је присуство плеуралног бола, фебрилности, хемоптизија, или присуство инфилтрата на радиографији плућа били независни предиктори одложене дијагнозе код пацијената који су враћени кући.¹⁰⁸

Као што је наведено у уводном делу, презентација акутне ПТЕ зависи од величине оклузије плућног васкуларног корита и кардиореспираторне резерве пацијента, тако да се може манифестовати од асимптоматских облика до изненадне смрти. Код испитаника у нашој студији најчешће клиничке манифестације ПТЕ су биле диспнеа, знаци ДВТ и плеурални бол. Слични резултати су добијени у истраживању *García-Sanz* и сарадника, када су у питању све групе оболелих. У групи са централним емболусима најчесталији симптом је била диспнеа, док је у групама са сегментним и субсегментним емболусима доминирао бол.¹⁰⁹

Око 15% испитаника имало је артеријску хипотензију на пријему, а просечна вредност шок индекса била је повишена. Ови подаци су у складу са чињеницом да је више од половине испитаника имало ПТЕ високог или средње високог ризика, од тога 16% са високим ризиком. Шок индекс је параметар који се може брзо одредити, крај болесничке постеље и користан је за рано препознавање и евалуацију критично оболелих пацијената. Нормалне вредности се крећу од 0,5-0,7 код здравих одраслих особа, док су вредности ≥ 1 повезани за значајно лошијим исходом код пацијената са циркулаторним колапсом.¹¹⁰ Више од две трећине испитаника имало је прекомерну

телесну масу или гојазност. Ово свакако одражава преваленцу ових поремећаја у Србији и Европи, јер је према процени Светске здравствене организације за 2008. годину у Србији међу одраслом популацијом било 58,6% особа са прекомерном тежином и 24,8% гојазних, а у Европи (подаци за 2016. годину) 58,7% са прекомерном тежином и 23,3% гојазних.¹¹¹ Гојазност је потврђени фактор ризика за развој ПТЕ, али је у неким студијама парадоксно био виши морталитет међу пацијентима са ПТЕ, са нормалном ухрањеношћу, него међу гојазним. Гојазност је имала већи утицај на смртност код старијих пацијената, а мањи код тинејџера и млађих одраслих.¹¹²

Најчешћи коморбидитети у студијској популацији били су артеријска хипертензија, хронична срчана слабост и дијабетес мелитус, што је очекивано с обзиром да су ове болести честе и у општој популацији. Утврђена стопа артеријске хипертензије (42,5%) одговара преваленци ове болести у Србији.¹¹³ Стопа дијабета у студијској популацији је била виша него преваленца ове болести у нашој земљи,¹¹⁴ као и стопа срчане слабости у односу на општу популацију.¹¹⁵ Ове болести представљају факторе ризика за ПТЕ што је изнето у уводном делу.

Иако ЕКГ није примарни метод за дијагностиковање акутне ПТЕ, користан је у постављању клиничке сумње на ПТЕ, као и искључењу других стања која могу имати сличну клиничку слику (акутни коронарни синдром, акутни перикардитис, атријална фибрилација, инфаркт миокарда...). Различите ЕКГ абнормалности могу имати и прогностичку улогу у ПТЕ, нарочито ако нису доступне друге модерније технологије.¹¹⁶ У нашој студији најучесталије ЕКГ абнормалности биле су тахикардија (СФ>100/мин) и S зубац у aVL одводу који су утврђени код више од половине испитаника, потом негативан Т талас у прекордијалним одводима и S₁Q₃T₃ знак. Карактеристичан S₁Q₃T₃ образац, тзв. *McGinn-White*-ов знак први пут је описан од истоимених аутора још 1935. године, код 7 пацијената са акутним плућним срцем. Девијација електричне осовине срца у десну страну описана је 1937. године (*Barnes*), а 1939. године *Durant* и сарадници су известили о пролазном БДГ код пацијената са ПТЕ. У наредном периоду описани су и други ЕКГ знаци ПТЕ- *Wood* је пронашао инверзију Т таласа у десним прекордијалним одводима; *Katz* је описао „*P pulmonale*“ 1946. године.¹¹⁷

„*Imaging*“ технике служе за добијање параметара који поред дијагностичке имају и значајну прогностичку улогу, пре свега у процени оптерећења, односно дисфункције ДК. У нашој студији, McConnell-ов знак је утврђен код готово половине испитаника. Овај карактеристични ултразвучни образац први пут је описан од стране истоименог аутора и сарадника 1996. године.¹¹⁸ Однос ДК/ЛК >0.9 на *MDCT* био је присутан код око половине испитаника, што је у сагласности са заступљеношћу високо и средње-високо ризичне ПТЕ. Однос дијаметара ДК и ЛК је доказан прогностички параметар за рани морталитет код акутне ПТЕ. Применом савремених софтверских технологија (*CAD*) може се добити већа тачност, него при ручном мерењу уз сличан прогностички значај.¹¹⁹

sPESI скор је одређиван након постављања дијагнозе акутне ПТЕ у циљу иницијалне стратификације пацијената према ризику од раног морталитета. *sPESI* садржи мање критеријума него оригинални *PESI* скор, уз сличну прогностичку тачност. Већина студијске популације (60%) била је у категорији вишег ризика ($sPESI \geq 1$).

Према раније описаном *ESC* моделу испитаници су стратификовани према ризику од раног морталитета и утврђено је да је нешто више од половине (52%) имало висок или средњи висок ризик.

У резултатима се уочава постојање разлике између броја, односно процента испитаника са $sPESI=0$ (89- 40,6%), у односу на испитанике сврстане у групу са ниским ризиком (71- 32,4%). Ова дискрепанца је настала из разлога што неки од пацијената са $sPESI=0$ нису сврстани у категорију ниског ризика, јер су имали позитиван биомаркер тест (тропонин или *BNP*) те су се нашли у групи средњег ниског ризика. По *ESC* моделу није неопходно да се одређују биомаркери када је $sPESI=0$, али је дозвољено опционо. Како је у нашем истраживању то ипак урађено за већину испитаника, позитивни резултати су утицали на стратификацију.

Након одређивања ризика од раног морталитета, испитаници су лечени према *ESC* смерницама применом антикоагулантне и/или тромболитичке терапије. Као што је речено у уводном делу, код пацијената са високом и средњом вероватноћом за ПТЕ, препорука је да се започне парентерална антикоагулантна терапија још док се чекају резултати дијагностичких тестова. Примена *LMWH*, односно *fondaparinux*-а се препоручује пре него *UFH* за иницијалну терапију код ПТЕ, због нижег ризика од ВК и ХИТ. С друге стране, *UFH* је препоручен пацијентима код којих се разматра примена

примарне реперфузионе терапије, са тежим оштећењем бубрежне функције или тешком гојазношћу, с обзиром на то да има краћи полуживот и да му се лако може одредити антикоагулантни ефекат, као и постићи реверзија дејства протамином.⁸ У нашој студији иницијално, већина испитаника (око три четвртине) је добијала болус, потом континуирану инфузију *UFH*. Разлог је у томе што је код око половине испитаника разматрана, потом и примењена тромболитичка терапија, а одређени број њих је имао снижен клиренс креатинина $<30 \text{ mL/min}$, што је контраиндикација за примену *LMWH*. У даљем току хоспитализације примењиван је исти или други модалитет антикоагулантне терапије, а око половине испитаника је добијало неки од лекова из групе *DOAC*.

Улога антикоагулантне терапије у лечењу ПТЕ је добро позната и позиционирана, али о оптималном трајању након иницијалне епизоде ПТЕ постоји доста контроверзи. *ESC* смернице препоручују примену оралне антикоагулантне терапије након провоциране ПТЕ (са транзиторним- реверзибилним фактором ризика) током три месеца. За пацијенте са непровоцираном ПТЕ препоручује се третман најмање три месеца. Продужена орална антикоагулантна терапија би требало да се размотри код пацијената са првом епизодом непровоциране ПТЕ и ниским ризиком од крварења. Антикоагулантна терапија неодређеног трајања је препоручена за пацијенте са другом епизодом непровоциране ПТЕ. *DOAC* (*rivaroxaban*, *dabigatran* i *apixaban*) могу се разматрати као алтернатива *VKA* уколико је неопходан продужени антикоагулантни третман. Сличне препоруке су дате и у смерницама *ACC*.¹²⁰

У нашој студији утврђена је стопа ХТЕПХ од 6,6%, на узорку од око $\frac{3}{4}$ испитаника, јер за остале нису били доступни подаци, као и стопа рекурентних ПТЕ од 2,7%. Анамнеза претходне ВТЕ представља снажан фактор ризика за развој ХТЕПХ. Иако се сматра да је масивна или рекурентна ПТЕ иницијални догађај у развоју ХТЕПХ, најмање четвртина пацијената нема историју симптоматске ПТЕ, а само мањи проценат пацијената са акутном ПТЕ развије ХТЕПХ. Стога се права преваленца и инциденца ХТЕПХ не може прецизно проценити на основу студија праћења акутне ПТЕ. Процент пацијената који развију ХТЕПХ након акутне ПТЕ остаје контроверзан и варира између 0,4 и 9,1% у објављеним радовима.¹²¹

Анализом нежељених исхода утврђено је да је морталитет током 30 дана од дијагнозе износио 10%, а узрок смрти већине испитаника била је ПТЕ. У току 6 месеци од постављања дијагнозе умрло је 12,8% испитаника, а повећање у односу на Мт1 претежно је било на рачун других узрока смрти (акутна срчана инсуфицијенција, инфаркт миокарда, инфаркт мозга, синдром мултиорганске дисфункције, вентрикуларна фибрилација...), а не саме ПТЕ. Као што је поменуто у уводном делу, стопа морталитета у акутној ПТЕ је варијабилна и зависи од више фактора — масивности (степен оклузије плућног васкуларног корита), кардио-респираторне резерве пацијента, животне доби, присуства коморбидитета... У студији *García-Sanz* и сарадника стопа 30-дневног морталитета је била 7%, од тога половина због ПТЕ.¹⁰⁹ У мета-анализи кинеских аутора на око 20.000 пацијената утврђена је стопа морталитета од 10,7%.¹²² У *ICOPER* студији стопа морталитета током 3 месеца износила је 15,3%, од тога 45,1% због ПТЕ. Код пацијената који су били хемодинамски нестабилни у време презентације морталитет је био 58,3%, а код хемодинамски стабилних 15,1%.¹²³ У студији *Vach*-а и сарадника од 365 испитаника умрло је 39 (10,7%) унутар 30 дана, као последица ПТЕ (14 као последица респираторне инсуфицијенције, 25 због кардиопулмоналног ареста).¹²⁴

Најмање једна епизода ВК утврђена је код 27 испитаника (12.3%). Исходиште крварења претежно је био гастроинтестинални тракт, код скоро половине испитаника; потом место оперативног реза, код четвртине испитаника. Најтежа манифестација — интракранијално крварење утврђено је код 2 (8.3%) испитаника са ВК.

Композитни циљ — УНКИ забележен је код 47 (21.5%) испитаника током првог месеца од постављања дијагнозе ПТЕ. УНКИ није једнак простом збиру смртних исхода и ВК, јер су 2 пацијента умрла због ВК.

Анализирана је повезаност присуства коморбидитета и нежељених исхода. Присуство ХОБП, односно ХСИ није статистички значајно утицало на појаву нежељених исхода. У погледу КБ утврђена је статистички значајна повезаност у односу на Мт6 ($p=0,047$), као и тренд ка значајности у односу на Мт1 и УНКИ ($p=0,091$ и $0,060$). Присуство ДМ показало је статистички значајну повезаност са обе врсте морталитета и УНКИ ($p=0,003$, $p=0,002$ и $p=0,002$). Сличан резултат је добијен за присуство АХ и обе врсте морталитета и УНКИ ($p=0,010$, $p=0,036$ и $p=0,019$), као и

ранији ЦВИ ($p < 0,001$ за сва три исхода). У погледу ВК ниједан коморбидитет није показао статистички значајну корелацију.

Улога коморбидитета као предиктора смртног исхода, како раног, тако и дугорочног код пацијената лечених због ПТЕ је добро позната и наше истраживање је у сагласности са досадашњим истраживањима. *Polo Friz* и сарадници су у свом истраживању утврдили да код старијих пацијената са хемодинамски стабилном ПТЕ, *Charlson comorbidity index (CCI)* представља независтан предиктор морталитета.¹²⁵ Овај индекс је оригинало публикован од стране истоимене ауторке и сарадника 1987. године¹²⁶, и од тада је око 19.000 пута цитиран. Такође, *Ng* и сарадници су закључили да се *CCI* може инкорпорирати у моделе са ризиком, за предвиђање болничких и дуготрајних исхода након акутне ПТЕ, односно да пацијенти са *CCI* скором 0 имају повољнији дуготрајни исход након акутне ПТЕ.¹²⁷ У прегледном чланку *Teleb-a* и сарадника тешка гојазност, артеријска хипертензија и дијабетес су означени као фактори ризика за појаву крварења након примене тромболитичке терапије код оболелих од акутне ПТЕ.¹²⁸

Утврђена је статистички високо значајна повезаност *sPESI* скорa са Мт1 ($p < 0,001$), Мт6 ($p < 0,001$) и УНКИ ($p = 0,001$). У погледу великих крварења није било статистички значајне повезаности ($p = 0,828$). *sPESI* скор, који представља поједностављену верзију оригиналног *PESI* скорa, валидиран је као и оригинална верзија за предикцију раног морталитета (Мт1). Према нашим резултатима, *sPESI* би могао да се користи и за друге нежељене исходе код ПТЕ- Мт6 и УНКИ, те би га у том смислу требало валидирати. *Ozsu* и сарадници су испитивали да ли су два кардијална тропонина (конвенционални и високосензитивни) и *sPESI* сами или у комбинацији корисни предиктори раног морталитета и 180-дневног нежељеног исхода (смртност од свих узрока), код нормотензивних пацијената са ПТЕ. Утврђено је да сам *sPESI* скор ≥ 1 има највећу негативну предиктивну вредност за оба исхода (Мт1 и Мт6), 100% и 91%. С друге стране, позитивна предиктивна вредност је била 21 и 31%.¹²⁹

Тестирана је потенцијална предиктивна улога *Wells-* овог скорa у погледу нежељених исхода, али није утврђена статистички значајна повезаност. Овакви резултати су очекивани, ако се има у виду да је овај скор направљен и валидиран за процену клиничке вероватноће за ПТЕ, а не за њен исход.

Анализирана је повезаност процењеног ризика од раног морталитета (*ESC* модел) са нежељеним исходима. Утврђена је статистички високо значајна повезаност са морталитетом (како 30-дневним, тако и 6-месечним), као и са УНКИ ($p < 0,001$ за сва три исхода), док за ВК није утврђена повезаност ($p = 0,699$). Наши резултати у погледу Мт1 су у сагласности са важећим *ESC* смерницама и другим студијама, које су се углавном bavиле предикцијом раног морталитета.^{8,130} Такође, резултати за 6-месечни морталитет су у складу са истраживањем италијанских аутора, који су утврдили да се *PESI* скор и његова упрошћена верзија *sPESI* могу користити за предикцију дугорочног морталитета. За 3-месечни и 6-месечни морталитет оба скорa су имала сличну тачност, док је за 1-годишњи морталитет тачност *sPESI* скорa била значајно нижа.¹³¹ Вредност *sPESI* скорa и *ESC* модела у предвиђању дугорочног морталитета потврђена је и у студији турских аутора.¹³² У великој мета-анализи која је укључила 71 студију (44.298 испитаника), најбоље валидирани прогностички модели у ПТЕ били су *PESI* и *sPESI*. Укупна стопа Мт1 износила је 2,3% (1,7%-2,9%) у групи са ниским ризиком и 11,4% (9,9%-13,1%) у групи са високим ризиком за *PESI* скор (9 студија). За *sPESI* (11 студија) укупна стопа Мт1 износила је 1,5% (0,9%-2,5%) у групи са ниским ризиком и 10,7% (8,8%-12,9%) у групи са високим ризиком.¹³³

Значај биомаркера у погледу раног морталитета — Мт1 испитан је најпре униваријантном анализом. Као најбољи предиктор Мт1 показао се *BNP* ($p < 0,001$), потом Д-димер ($p = 0,001$), *CRP* ($p = 0,002$), апсолутни број леукоцита ($p = 0,023$) и тропонин Т ($p = 0,041$). Апсолутни број неутрофила је био на граници статистичке значајности ($p = 0,055$), док је фибриноген показао тренд ка значајности ($p = 0,098$). Остали биомаркери нису показали предиктивну вредност у погледу Мт1.

Што се тиче Мт6, у униваријантној анализи најбољу предиктивну вредност показали су *BNP* ($p < 0,001$), *CRP* ($p = 0,002$), тропонин Т ($p = 0,016$) и Д-димер ($p = 0,035$) (поређани по значају). Остали лабораторијски параметри нису имали статистичку значајност, мада је укупан број леукоцита показао тенденцију ка значајности ($p = 0,091$).

У погледу ВК статистички значајну предиктивну вредност у униваријантној анализи показали су вредност хемоглобина на пријему ($p = 0,001$) и минимална вредност током хоспитализације ($p < 0,001$). Такође, као добар предиктор ВК показао се апсолутни број лимфоцита ($p = 0,032$), а *CRP* и НЛЮ показали су тенденцију ка

значајности ($p=0,066$ и $p=0,089$). За остале биомаркере није утврђена статистички значајна повезаност са ВК.

За предикцију УНКИ, девет испитиваних биомаркера је показало предиктивну вредност у униваријантној анализи: *BNP* ($p<0,001$), минимална вредност хемоглобина током хоспитализације ($p<0,001$), *CRP* ($p=0,001$), апсолутни број неутрофила ($p=0,002$), апсолутни број леукоцита ($p=0,003$), вредност хемоглобина на пријему ($p=0,003$), Д-димер ($p=0,008$), тропонин Т ($p=0,011$) и НЛО ($p=0,035$).

Добра предиктивна вредност *BNP*-а није изненађење, јер као што је претходно речено *BNP* представља један од најбоље валидираних биомаркера, који је имплементиран у прогностички модел *ESC* за рани морталитет, те је у нашој студији само потврђен његов значај. Његов предиктивни значај за 30-дневни морталитет је потврђен и у азијској популацији, у студији јапанских аутора. Употребом граничне вредности нивоа *BNP* од 90 pg/mL, морталитет је био 0% у групи испитаника са нивоом *BNP* <90 pg/mL, и 7,1% у групи испитаника са нивоом *BNP* >90 pg/mL ($p=0,033$); овоме су кореспондирали сензитивност, специфичност, позитивна предиктивна вредност и негативна предиктивна вредност од 100%, 35%, 7.1% и 100%, редом.¹³⁴ Позитивна предиктивна вредност повећане концентрације *BNP* је ниска из разлога што се осим акутне ПТЕ, виђа и у другим стањима, као што су преегзистирајућа дисфункција ЛК, старије животно доба, бубрежна инсуфицијенција, хроничне плућне болести.¹³⁵

Као што се види, тропонин Т је показао статистички значајну предиктивну вредност у погледу Мт1, Мт6 и УНКИ. Слично као и *BNP*, тропонин Т као маркер лезије миокарда је валидиран и имплементиран у важећи прогностички модел *ESC*. У претходно цитираној студији јапанских аутора испитивана је и повезаност тропонина са Мт1 (сви узроци). У групи тропонин позитивних случајева забележен је статистички значајно виши морталитет (10,3%) у односу на групу са негативним тропонином (2,1%), $p=0,017$. Позитиван тропонин тест имао је сензитивност, специфичност, позитивну предиктивну вредност и негативну предиктивну вредност од 66,7%, 73,3%, 10,3% и 97,9% редом, за Мт1.¹³⁴ *Lega* и сарадници у мета- анализи двадесет три студије (1127 пацијената) су утврдили да су повишени нивои натриуретског пептида били значајно повезани са морталитетом од свих узрока (*OR* 6,2; 95% *CI* 3,0 до 12,7), морталитетом због ПТЕ (*OR* 5,0; 95% *CI* 2,2 до 11,5) и озбиљним нежељеним

догађајима (*OR* 6,7; 95% *CI* 3,9 до 11,6). Међу пацијентима са повишеним нивоом натриуретског пептида, повећање серумског тропонина је било повезано са даљим повећањем ризика за нежељене исходе. *BNP* је показао бољу сензитивност и специфичност него *NT-proBNP* у откривању дисфункције ДК.¹³⁶ *Lankeit* и сарадници су у Немачкој спровели проспективну студију са 156 нормотензивних пацијената са потврђеном ПТЕ. Прогностичка вредност високосензитивног тропонина Т (всТнТ) на пријему је поређена са конвенционалним кардијалним тропонином Т (кТнТ) и *NT-proBNP*. Утврђено је да су граничне вредности за всТнТ <14 pg/mL и *NT-proBNP* <1000 pg/mL имале 100% прогностичку сензитивност и негативну предиктивну вредност за одсуство нежељених догађаја. Такође, всТнТ ≥14 pg/mL на пријему је био једини биомаркер значајно удружен са дугорочним морталитетом (HR 3,57 (95% CI:1,05-12,14, p=0,041)).¹³⁷ Студија *Vuilleumier*-а и сарадника је имала за циљ да утврди прогностичку тачност кардијалних биомаркера самих или у комбинацији са клиничким скоровима, код старијих пацијената са не-високоризичном ПТЕ. Композитни исход — ПТЕ — повезане компликације, дефинисано као ПТЕ — повезана смрт, рекурентни ВТЕ или ВК праћен је током 30 дана. Укупна стопа компликација је била 8,7%. ВсТнТ је постигао већу прогностичку тачност (поље испод *ROC* (енг. *receiver operating characteristic*) криве 0,75, CI 0,63-0,86, p<0,001) него *NT-proBNP* (0,69 CI 0,58-0,79, p=0,003). Негативна предиктивна вредност оба биомаркера била је изнад 95%. Закључак студије је да у студијској популацији *NT-proBNP* или всТнТ могу бити адекватна алтернатива клиничким скоровима у идентификацији нискоризичних пацијената.¹³⁸ Осим набројаних, у истраживањима су се појавили и нови биомаркери за предикцију нежељених исхода у ПТЕ, као нпр. фактор диференцијације раста 15 (енг. *growth differentiation factor 15- GDF-15*)- цитокин индукован исхемијом и оптерећењем притиском; копептин- користан биомаркер у бројним кардиоваскуларним болестима, укључујући и ПТЕ; *MR-proADM* (енг. *midregional proadrenomedullin*)...¹³⁵

Д-димер је биомаркер који служи за искључивање клинички значајне ПТЕ код пацијената са ниском и средњом клиничком вероватноћом, о чему је било речи у уводном делу, док је његов прогностички значај за нежељене исходе у склопу ПТЕ мање био у фокусу истраживања. Прогностичка вредност Д-димера за морталитет код пацијената са ПТЕ испитивана је у студији *Aujesky* и сарадника. За граничну вредност Д-димера <1500mcg/L израчуната је сензитивност 95%, специфичност 26%, позитивна

предиктивна вредност 7% и негативна предиктивна вредност 99%.¹³⁹ *Polo Friz* и сарадници су утврдили да је код старијих пацијената са ПТЕ вредност Д-димера била повезана са 30-дневним и 90-дневним mortalитетом (сви узроци). Такође, у заједничком моделу, концентрација Д-димера значајно повећава могућност *sPESI* скорa за предвиђање 90-дневног mortalитета.¹⁴⁰ У раду *Stein*-а и сарадника процењивана је хоспитална прогноза 292 стабилна пацијента са ПТЕ, на основу арбитрарно изабране граничне вредности Д-димера ≥ 5000 ng/mL. Хоспитални mortalитет због ПТЕ био је 0% код испитаника са Д-димером < 5000 ng/mL, насупрот 2,9% код испитаника са Д-димером ≥ 5000 ng/mL ($p=0,06$). Повишен ниво Д-димера није био повезан са mortalитетом од свих узрока током хоспитализације.¹⁴¹ У мета-анализи пет студија ($n=2.885$) пацијената са плућним емболизмом, повишен ниво Д-димера био је повезан са повећаним 30-дневним mortalитетом од свих узрока ($OR 2.76$; 95 % $CI 1.83-4.14$).⁷⁹

Улога системске инфламације у кардиоваскуларним обољењима, укључујући ПТЕ, је добро позната. С једне стране, различите инфламаторне болести (нпр. системске болести везивног ткива) могу повећати ризик за кардиоваскуларна обољења.¹⁴² Атеросклероза, као патолошки супстрат за болест коронарних артерија, такође представља инфламаторну болест. *CRP*, као сурогат маркер ових процеса, има улогу у активацији класичног пута система комплемента; повећава преузимање липопротеина мале густине у макрофаге и повећава способност макрофага да стварају пенасте ћелије; инхибира експресију ендотелијалне азот-оксид синтетазе у ендотелним ћелијама; активира макрофаге да излучују ткивни фактор, моћни прокоагуланс; повећава *PAI-1* (енг. *plasminogen activator inhibitor-1*) експресију и активност.¹⁴³ Са друге стране, акутна ПТЕ може индуковати локални и системски инфламаторни одговор помоћу неколико механизма: исхемија, хипоксија, лезија ендотела итд. Ове чињенице су потврђене како на експерименталном моделу^{144,145}, тако и у студији *Stewart*-а и сарадника, где је показан делимично реверзибилан, акутни системски инфламаторни одговор у акутној ПТЕ, утврђен значајним повећањем биомаркера (интерлеукин 6, *CRP*, мијелопероксидаза и Д-димер) приликом дијагностиковања болести, што је било праћено њиховим смањењем код преко 80% пацијената током наредна три месеца.¹⁴⁶ Као што је претходно поменуто, инфламација може бити узрок и/или последица акутне ПТЕ, али додатно реперфузиона терапија може имати утицај на

ниво *CRP*-а у серуму.¹⁴⁷ Такође, описана је улога инфламације и инфламаторних биомаркера у резолуцији тромба и ремоделовању крвних судова у плућима.¹⁴⁸

Исто тако, утврђена је могућа веза између генетских варијанти повезаних са инфламацијом, нарочито цитокина (као *IL-1*, *IL-4*, *IL-6*, *IL-10* и *IL-13*) са ВТЕ, што води ка успостављању фундаменталне улоге генетске основе у предиспозицији за ВТЕ и различите инфламаторне процесе код појединаца. Додатно, неколико стања повезаних са инфламацијом укључујући старење, аутоимуне болести, малигнитет, кардиоваскуларне болести, хормонску супституциону терапију, инфективне болести, метаболичке болести, прекомерну тежину или гојазност, трудноћу или постпартални период, респираторне болести и траума су удружене са повећаним ризиком за ВТЕ.¹⁴⁹

У свом раду *Lisenbee* и сарадници су испитивали потенцијалну улогу *CRP*-а у дијагностиковању акутне ПТЕ, без радиографских знакова упале плућа. Утврђено је да је *CRP* имао сличну дискриминаторну способност као и Д-димер (AUC 0,70 vs 0,71).¹⁵⁰

У нашој студији инфламаторни биомаркери су показали добар предиктивни значај у погледу морталитета, како раног, тако и касног, као и за УНКИ.

CRP је био значајно повезан са Мт1, Мт6 и УНКИ, а показао је тренд ка повезаности са ВК. У другим студијама резултати су дискордантни. Јапански аутори — *Ohigashi* и сарадници су утврдили да ниво *CRP*-а у серуму нема предиктивни значај за компликовани клинички ток током хоспиталног лечења ПТЕ (смрт, кардиопулмонална реанимација, механичка вентилација, циркулаторни шок и потреба за оксигенотерапијом у кућним условима након отпуста).¹⁵¹ С друге стране *Araz* и сарадници су показали да висок ниво високо-сензитивног *CRP*-а у серуму има изразито високу повезаност са смртношћу.¹⁴⁷ Што се тиче повезаности *CRP*-а и великих крварења, с обзиром на показани тренд ка значајности у нашој студији, потребна су даља истраживања на већем броју испитаника да би се потврдио његов прогностички значај.

Укупан број леукоцита и апсолутни број неутрофила у нашој студији су били значајно повезани са Мт1 и УНКИ, док је НЛО био значајно повезан са стопом УНКИ, уз тренд ка повезаности са ВК.

Слични резултати у погледу mortalитета су добијени и у студији *Kayrak*-а и сарадника, с тим што је код њих и повишен НЛО показао повезаност са mortalитетом. Оптимална гранична вредност НЛО за Мт1 је била 9,2 према *ROC* анализи. Израчуната сензитивност, специфичност, позитивна и негативна предиктивна вредност били су 68.6%, 80.5%, 93.9% и 36.5%, редом. Пацијенти са НЛО >9,2 имали су значајно нижу стопу 30-дневног преживљавања на *Kaplan–Meier*- овој кривој. Ова студија је међу првима испитивала предиктивни значај НЛО у ПТЕ. Многе друге студије су показале улогу НЛО као независног предиктора раног mortalитета у разним кардиоваскуларним болестима. Повећање НЛО настаје због повећаног броја неутрофила и смањења броја лимфоцита. Претпоставља се да пораст нивоа кортизола у серуму, као последица повећања активности симпатикуса у акутном коронарном синдрому и декомпензованој срчаној слабости, доводи до промена у броју неутрофила и лимфоцита код ових пацијената. Осим тога, постоје схватања да повећано ослобађање цитокина из стимулираних неутрофила може бити одговорно за озледу крвног суда.¹⁵² *Auça* и сарадници су показали да је код пацијената са инфарктом миокарда са *ST* елевацијом, препроцедурални НЛО био повезан са тромбозом стента и већом стопом смртности.¹⁵³ У студији кинеских аутора апсолутни број неутрофила и повишен НЛО такође су били предиктори раног mortalитета, али не и укупан број леукоцита. Они такође закључују да је повишен ниво кортизола у серуму, као одговор на стрес, одговоран за промене НЛО, односно стимулацију продукције неутрофила и убрзање апоптозе лимфоцита. Осим тога, повећање броја неутрофила је повезано са процесом инфламације која може утицати на тромбозу.¹⁵⁴ *Bakirci* и сарадници сугеришу да НЛО може бити ефикасан у одређивању проширености ВТЕ, као и за стратификацију према ризику пацијената са ВТЕ.¹⁵⁵ У студији корејских аутора спроведеној на 667 пацијената, испитиван је прогностички значај леукоцита и *SIRS*-а у ПТЕ. Утврђено је да су независни предиктори Мт1 измењено ментално стање на пријему, однос ДК/ЛК, *SIRS* који задовољава критеријум леукоцита и апсолутни број леукоцита.²²

У нашој студији присуство анемије, односно снижена концентрација хемоглобина (на пријему и минимална вредност током хоспитализације), није било значајно повезано са mortalитетом, како Мт1 тако и Мт6. С друге стране, утврђена је високо значајна повезаност са појавом ВК и УНКИ. *Jiménez* и сарадници су у свом раду униваријантном анализом утврдили да је низак ниво хемоглобина значајан предиктор

морталитета код пацијената са акутном симптоматском ПТЕ. У мултиваријантној анализи, додавањем познатих прогностичких фактора за ПТЕ, низак ниво хемоглобина је потврђен као независан предиктор морталитета. Искључивањем пацијената са малигнитетом из анализе, ниво хемоглобина је остао независан предиктор морталитета.¹⁵⁶ У ранијим студијама анемија је означавана и као фактор ризика за појаву ПТЕ, али у великом истраживању на око 1200 пацијената ово је оповргнуто.¹⁵⁷ Анализом *RIETE* регистра утврђено је да анемија представља једну од шест независних варијабли повезаних са ВК, које заједно чине скор за тачно одређивање ризика за ВК током примене антикоагулантне терапије код пацијената са ВТЕ.¹⁵⁸ Друга група аутора је, користећи податке из истог регистра, валидирала скор за предикцију фаталних крварења код пацијената који су примали антикоагулантну терапију због ВТЕ. Скор је сачињен од 9 варијабли, међу којима је такође анемија.¹⁵⁹

У другом делу резултата, применом мултиваријантне анализе (логистичка регресиона анализа), утврђено је који биомаркери представљају независне предикторе нежељених исхода.

Као независни предиктори Мт1 показали су се *CRP*, *BNP* и Д-димер, док су тропонин, укупан број леукоцита и апсолутни број неутрофила прилагођавањем са другим варијаблама изгубили предиктивни значај (нису независни предиктори).

У погледу Мт6 независни предиктори били су само *CRP* и *BNP*, док је Д-димер прилагођавањем са другим варијаблама изгубио значај — није независан предиктор ове врсте морталитета, већ се само може користити за предикцију краткорочног морталитета.

Независни предиктори ВК биле су вредности хемоглобина на пријему и минимална вредност током хоспитализације, као и НЛО. *CRP* који је у униваријантној анализи био близу конвенционалног нивоа значајности, прилагођавањем са другим варијаблама у моделу изгубио је на значају.

За предикцију УНКИ утврђен је највећи број независних предиктивних биомаркера — *CRP*, *BNP*, леукоцити, неутрофили, НЛО, вредности хемоглобина на пријему и минимална вредност током хоспитализације.

Поређењем стопе смртних исхода у односу на примењени вид лечења (антикоагулантна терапија или тромболиза), није утврђена статистички значајна разлика међу групама, како током 30 дана, тако и током 6 месеци. С друге стране, стопа ВК је била значајно виша код примене тромболитичких протокола у односу на испитанике који нису примили тромболизу. Стопа УНКИ била је такође виша у групи са тромбозом, што је такође било статистички значајно.

У мета-анализи *Chatterjee*-а и сарадника анализирано је 16 рандомизованих клиничких трајала (2115 испитаника) у којима је поређена тромболитичка са антикоагулантном терапијом, код пацијената са плућним емболизмом. Примарни циљ су били морталитет од свих узрока и ВК, а секундарни стопа рекурентног емболизма и интракранијалних крварења. Утврђено је да је стопа морталитета била мања у групи пацијената лечених тромболитичком терапијом (2,17% vs 3,89%; $p=0,01$), док је стопа ВК била већа у групи са тромбозом (9,24 vs % 3,42%; $p<0,001$). Такође, код примене тромболитичке терапије забележена је виша стопа интракранијалних крварења (1,46% vs 0,19%; $p=0,002$). Стопа рекурентних емболија била је мања у групи испитаника са тромболитичком терапијом (1,17% vs 3,04%; $p=0,003$).¹⁰³ У поређењу са нашом студијом добијени су слични резултати у погледу ВК, а различити у погледу смртности. Треба истаћи да ВК код наших испитаника нису била фатална, сем код двоје са интракранијалним крварењем, односно меленом, који су били у групи са средњим високим ризиком и лечени су антикоагулантом терапијом.

Фактори ризика за појаву крварења током лечења акутне ПТЕ су: старија животна доб, недавно велико крварење, активни малигнитет, анемија... Као што је већ поменуто важећи алгоритми у доношењу терапијских одлука код оболелих од ПТЕ узимају у обзир ризик за рани морталитет, али не и за ВК. Направљени су многи скорови за предикцију ВК у току лечења других кардиоваскуларних болести, мало њих за ПТЕ који нису валидирани. *Klok* и сарадници су у свом истраживању покушали да валидирају и упореде пет различитих скорова за предикцију крварења код пацијената са акутном ПТЕ, лечених хепарином, потом *VKA*.¹⁶⁰ Од тога два скор — *Kuijer* и *RIETE* су предвиђена за предикцију крварења код ВТЕ^{161,158}, а три за предикцију крварења код атријалне фибрилације — *HEMORR₂HAGES*, *HAS-BLED* и *ATRIA*.^{162,163,164}

У Табели 43. дат је упоредни приказ 5 скорова.

Табела 43. Скорови за предикцију крварења (адаптирано из референце)¹⁶⁰

Скор	Kuijer	RIETE	HEMORR ₂ HAGES	HAS-BLED	ATRIA					
Ставка скора (поена)	> 60 година	1,6	Недавно крварење	2	Болест јетре или бубрега	1	Хипертензија	1	Анемија	3
	Женски пол	1,3	Поремећај бубрежне функције	1,5	Злоупотреба алкохола	1	Поремећена функција јетре	1	Тешка бубрежна болест	3
	Активни малигнитет	2,2	Анемија	1,5	Малигнитет	1	Поремећена функција бубрега	1	>75 година	2
			>75 година		>75 година	1	Мождани удар	1	Претходно крварење	1
			Активни малигнитет		Смањен број или функција тромбоцита	1	Историја крварења или предиспозиција	1	Хипертензија	1
			Дијагноза ПТЕ		Претходно крварење	2	Лабилан <i>INR</i>	1		
					Хипертензија	1	> 65 година	1		
					Анемија	1	Злоупотреба лекова	1		
					Генетски фактори	1	Злоупотреба алкохола	1		
					Повишен ризик од пада	1				
					Претходни ЦВИ	1				
Оригинална категорија ризика										
Низак	0	0		0-1		0		0-3		
Средњи	1-3	1-4		2-3		1-2		4		
Висок	>3	>4		>3		>2		>4		

Дијагностичка тачност скорова за предикцију крварења употребом оптимизованих граничних вредности за 30-дневно ВК, приказана је у Табели 44.

Табела 44. Упоредне дијагностичке перформансе скорова (адаптирано из референце)¹⁶⁰

	Сензитивност		Специфичност		ППВ		НПВ	
	%	(95% CI)	%	(95% CI)	%	(95% CI)	%	(95% CI)
Kuijer скор $\geq 2,9$ поена	65	41-84	53	48-58	6,0	3,3-10	97	94-99
RIETE скор $\geq 2,5$ поена	70	46-87	51	46-56	6,2	3,6-10	97	94-99
HEMORR ₂ HAGES ≥ 3	60	36-80	67	62-71	7,7	4,2-14	97	95-99
HAS-BLED ≥ 1	100	80-100	14	11-18	5,2	3,3-8,0	100	93-100
ATRIA ≥ 3	75	51-90	47	43-52	6,3	3,7-10	98	94-99

ППВ — позитивна предиктивна вредност; НПВ — негативна предиктивна вредност; CI — интервал поверења

Закључак истраживања је био да је предиктивна снага свих пет скорова мала (ц-статистика 0.57-0.64). Тренутно доступни скоринг системи немају довољну тачност да предвиде укупна крварења повезана са антикоагулацијом, код пацијената лечених због акутне ПТЕ.¹⁶⁰

Као што је поменуто у уводном делу, највише контроверзи у лечењу акутне ПТЕ постоји у групи пацијената са средњим високим ризиком, односно који пацијенти су кандидати за тромболизу, а који за антикоагулацију.

Сагласно *ESC* смерницама, употреба тромболитичке терапије није препоручена код свих пацијената са ПТЕ средњег ризика, али је треба размотрити ако се појаве клинички знаци хемодинамске декомпензације.⁸

Према *АНА* смерницама фибринолиза је разумна опција за пацијенте са масивном акутном ПТЕ и прихватљивим ризиком од крварења. Фибринолиза се може размотрити код пацијената са субмасивном акутном ПТЕ ако се процени да постоје клинички докази неповољне прогнозе (нова хемодинамска нестабилност, погоршање респираторне инсуфицијенције, тешке дисфункције ДК или велике некрозе миокарда) и ниским ризиком од крварења. Фибринолиза није препоручена за пацијенте са ниским ризиком или субмасивном акутном ПТЕ и малом дисфункцијом ДК, малом некрозом миокарда и без клиничког погоршања.⁹⁸

Према смерницама *АССР* у случају субмасивне акутне ПТЕ, код већине пацијената без хипотензије, не би требало давати тромболитике.⁹⁷

Према смерницама *АСЕП (The American College of Emergency Physicians)* у овом тренутку нема довољно доказа да се да препорука у вези употребе тромболитика у било којој подгрупи хемодинамски стабилних пацијената. Тромболитици су показали резултат у бржем опоравку функције ДК и плућне перфузије, али ови бенефити нису довели до побољшања морталитета.¹⁶⁵

Анализа података великог националног регистра је показала да је код нормотензивних пацијената са акутном симптоматском ПТЕ, давање тромболизе повезано са вишим ризиком од смрти, него без тромболизе. Насупрот томе код хемодинамски нестабилних пацијената могуће је да је тромболиза повезана са нижим ризиком од смрти у односу на пацијенте који је нису примили.¹⁶⁶

На основу расположивих препорука може се закључити да и поред могуће користи од давања тромболизе код пацијената са субмасивном, односно емболијом средњег ризика, у смислу побољшања хемодинамике и могуће мање стопе ХТЕПХ,

мора се добро проценити ризик од ВК, нарочито интракранијалних. У закључку прегледног чланка о дилемама у лечењу акутне ПТЕ наводи се поред осталог да лечење индивидуалног пацијента захтева клиничку процену ризика и бенефита, као и да зависи од локалне доступности терапијских опција.¹⁶⁷

Проценом ризика од крварења повезаног са системском тромбозом током лечења акутне ПТЕ и разматрањем стратегија да се он минимизира, бавили су се *Daley* и сарадници у свом чланку. Анализом претходних проспективних студија са различитим тромболитичким агенсима за ПТЕ, утврдили су да се инциденца ВК креће између 0% и 33%, а интракранијалних крварења између 0 и 7,4%. Такође су означили факторе ризика за ВК код пацијената лечених тромболитицима због акутне ПТЕ: демографски (животна доб >75 година, женски пол, афро-америчка раса, мала телесна маса); лична медицинска историја (акутни инфаркт миокарда, хипертензија, аортна дисекција, акутни панкреатитис, деменција, кардиопулмонална реанимација дуже од 10 минута); велика хирургија унутар три седмице; анамнеза о крварењу (позитиван тест на окултно крварење у столицу, унутрашње крварење унутар 4 седмице, гастроинтестинално крварење у претходна 4 месеца); лабораторијски параметри (повишен билирубин > 3 mg/dl, INR >1.7); присуство инвазивних уређаја (интра-аортна балон пумпа, феморални венски приступ).¹⁶⁸

Такође, важан део алгорита у дијагностиковању и лечењу акутне ПТЕ представља одређивање места лечења пацијента — у кућним условима/рани отпуст, у болници на одељењу или у јединици интензивне неге. Традиционално, пацијенти са доказаном акутном ПТЕ су хоспитализовани ради лечења, али са појавом *LMWH* и *fondaparinux*-а, који уобичајено не захтевају мониторинг антикоагулантног дејства, појавила се и идеја о раном отпусту, односно кућном лечењу ових пацијената. Појава *DOAC*, нарочито оних који не захтевају иницијалну парентералну антикоагулантну терапију (*rivaroxaban* и *apixaban*), ова идеја је постала још изводљивија.¹⁶⁹ Кључна ставка у одабиру је процена ризика за рани нежељени исход. У том смислу се могу користити предиктивни модели, који су описани у уводном делу (*PESI* и *sPESI*). Такође су доступни *Hestia* критеријуми (Табела 45)¹⁷⁰, где само пацијенти који немају ниједан од ових критеријума могу бити кандидати за кућно лечење/рани отпуст. Недавно је урађена и екстерна валидација ових критеријума за препознавање пацијената са ниским ризиком од раног морталитета.¹⁷¹ Што се тиче примене биомаркера у ову сврху, *Agterof* и сарадници су у својој студији утврдили да је ванболничко лечење безбедно код

хемодинамски стабилних пацијената са ПТЕ и ниским нивоом *NT-proBNP* (< 500 pg/mL). Процењено је да приближно 45% пацијената може бити лечено на овај начин.¹⁷²

Табела 45. *Hestia* критеријуми (адаптирано из референце)¹⁷³

Варијабла	<i>Hestia</i> критеријуми скор ^a
Хемодинамска нестабилност	1
Потреба за тромболизом или емболектомијом	1
Висок ризик за крварење ^b	1
Потребан кисеоник за одржавање $PaO_2 > 90\% > 24h$	1
ПТЕ утврђена током антикоагулантног третмана	1
Интравенска примена аналгетика дуже од 24h	1
Медицински/социјални разлози за болничко лечење >24 h	1
Клиренс креатинина <30 mL/min	1
Тежак поремећај јетре ^b	1
Трудноћа	1
Историја ХИТ	1

^a Укупан скор за сваког пацијента је означен сабирањем поена за сваку варијаблу. Ако је скор >0, пацијент не може бити лечен у кућним условима (скор=0 означава низак ризик).

^b Гастроинтестинално крварење у претходних 14 дана, недавни мождани удар (< 4 седмице), недавна операција (< 2 седмице), хеморагијска дијатеза или тромбоцитопенија (тромбоцити < $75 \times 10^9/L$), или неконтролисана хипертензија (сistolни крвни притисак >180 mmHg или дијастолни >110 mmHg).

^b у овој студији ако су пацијенти имали цирозу

На основу претходно изнетих чињеница, јасно се намеће потреба за даљим истраживањем предиктивног значаја биомаркера у погледу нежељених исхода пацијената који се лече због акутне ПТЕ, нарочито ВК, јер за предикцију mortalитета већ постоје валидирани биомаркери и клинички скорови. У нашој студији је утврђен значај НЛО и хемоглобина за предикцију ВК, те би у том смислу требало валидирати ове биомаркере на већем узорку испитаника. Поред биомаркера некрозе миокарда и дисфункције ДК (тропонин и *BNP*), пожељно је даље испитивање и валидација инфламаторних и хемостазних биомаркера који су у нашем испитивању показали предиктивну вредност за mortalитет и УНКИ. Такође би требало развити боље предиктивне скорове за ВК код пацијената са ПТЕ, комбинацијом познатих клиничких фактора ризика и валидираних биомаркера. Овакав приступ би свакако допринео побољшању терапијског приступа пацијентима са утврђеном акутном ПТЕ, нарочито у групи са интермедијерним ризиком, смањењу mortalитета и стопе ВК. Исто тако би додатно требало испитати значај и осталих биомаркера, осим већ поменутог *NT-proBNP* у смислу процене адекватног места лечења пацијената са акутном ПТЕ (ванболничко

или болничко), чиме би се могле постићи значајне уштеде у смислу смањења броја хоспитализације и болничких дана, а без повећања ризика за нежељене исходе.

6. ЗАКЉУЧЦИ

У складу са постављеним хипотезама и циљевима студије, као и на основу добијених резултата истраживања, могу се извести следећи најважнији закључци:

1. Стопа Мт1 у студијској популацији је била 10%, Мт6 12,8%, ВК 12,3% и УНКИ 21,5%.
2. Стопа ХТЕПХ у студијској популацији је била 6,6%, а рекурентних ПТЕ 2,7%.
3. Утврђена је статистички значајна повезаност животне доби испитаника са Мт1, Мт6 и УНКИ.
4. Утврђена је статистички значајна повезаност присуства КБ и Мт6, као и ДМ, АХ или ранијег ЦВИ са Мт1, Мт6 и УНКИ.
5. Утврђена је статистички значајна повезаност *sPESI* скорa и ризика (*ESC* модел) са Мт1, Мт6 и УНКИ.
6. За следеће биомаркере утврђена је статистички значајна повезаност са Мт1: *BNP*, Д-димер, *CRP*, тропонин Т, апсолутни број леукоцита. Као независни предиктори Мт1 показали су се *BNP*, *CRP* и Д-димер.
7. За следеће биомаркере утврђена је статистички значајна повезаност са Мт6: *BNP*, *CRP*, тропонин Т и Д-димер. Као независни предиктори Мт6 показали су се *BNP* и *CRP*.
8. За следеће биомаркере утврђена је статистички значајна повезаност са ВК: вредност хемоглобина на пријему, минимална вредност хемоглобина током хоспитализације, апсолутни број лимфоцита, НЛО. Као независни предиктори ВК показали су се вредност хемоглобина на пријему, минимална вредност хемоглобина током хоспитализације и НЛО.
9. За следеће биомаркере утврђена је статистички значајна повезаност са УНКИ: тропонин Т, *CRP*, *BNP*, Д-димер, укупан број леукоцита, апсолутни број неутрофила, НЛО, вредност хемоглобина на пријему и минимална вредност. Као независни предиктори УНКИ показали су се: *CRP*, *BNP*, леукоцити, неутрофили, НЛО, вредности хемоглобина на пријему и минимална вредност током хоспитализације.
10. Примењени модалитет лечења није значајно утицао на стопу Мт1 и Мт6. Стопа ВК и УНКИ је била статистички значајно виша код примене тромболитичких протокола у односу на испитанике који нису примили тромболизу.

7. СКРАЋЕНИЦЕ

PTE	Плућна тромбоемболија
СТ	Computed tomography (компјутеризована томографија)
VTE	Венски тромбоемболизам
ДВТ	Дубока венска тромбоза
ХТЕПХ	Хронична тромбоемболијска плућна хипертензија
HIV	Human immunodeficiency virus (вирус хумане имунодефицијенције)
ДК	Десна комора
ЛК	Лева комора
СО	Cardiac output (срчани излаз)
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome (синдром системског имфламаторног одговора)
CRP	C- reactive protein
КПС	Клинички предикциони скорови
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
MDCT PA	Multidetector computed tomography pulmonary angiography (Мулти-детекторска компјутеризована томографија са пулмоангиографијом)
CAD	Computer aided detection
V/Q scan	Ventilation–perfusion scan (вентилационо- перфузиона сцинтиграфија)
SPECT	Single photon emission computed tomography (комјутеризована томографија емисијом једног фотона)
MRA	Magnetic Resonance Angiography (магнетна резонанца са ангиографијом)
MRV	Magnetic Resonance Venography (магнетне резонанце са венографијом)
ЕС	Echocardiography (ехокардиографија)
CVUS	Compression venous ultrasonography (компресивна венска ултрасонографија)
ESC	European Society of Cardiology (Европско друштво за кардиологију)
PESI	Pulmonary Embolism Severity Index (индекс тежине плућне емболије)
sPESI	Simplified PESI (поједностављени индекс тежине плућне емболије)
PREP	Prognosis in Pulmonary Embolism (прогноза у плућном емболизму)
EBS	Emboic burden score (скор оптерећења емболијом)
BNP	Brain natriuretic peptide (мождани натриуретски пептид)
NT-proBNP	N-terminal proBNP (Н терминални прохормон можданог натриуретског пептида)
H-FABP	Heart-type fatty acid-binding protein
NGAL	Neutrophil gelatinase-associated lipocalin
МВ	Механичка вентилација
PEEP	Positive end-expiratory pressure (позитиван притисак на крају еспиријума)
САП	Средњи артеријски притисак
NO	Инхалацијски азот-оксид
VA ECMO	Veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (вено- артеријска вантелесна мембранска оксигенација)
LMWH	Low-Molecular-Weight Heparin (ниско-молекулски хепарин)
VKA	Vitamin K Antagonists (орални витамин К антагонисти)

INR	International Normalized Ratio (интернационални нормализовани однос)
DOAC	Direct oral anticoagulant (директни орални антикоагуланси)
ACCP	American College of Chest Physicians
UFH	Unfractionated heparin (нефракционисани хепарин)
ХИТ	Хепарином индукована тромбоцитопенија
АТ	Антитромбин
FIIa	Фактор IIa коагулације
FIIa	Фактор IIa коагулације
TFPI	Tissue factor pathway inhibitor (инхибитор пута ткивног фактора)
BMI	Body mass index (индекс телесне масе)
АПТВ	Активирано парцијално тромбопластинско време
ПАК	Пентасахаридни антикоагуланси
P-gp	P-glycoprotein (II гликопротеин)
rtPA	Recombinant tissue-type plasminogen activator (рекомбинантни ткивни тип активатор плазминогена)
АНА	American Heart Association (Америчко удружење за срце)
КВИ	Катетером вођене интервенције
СФ	Срчана фреквенца
ТА	Артеријски крвни притисак
БДГ	Блок десне гране
СПДК	Систолни притисак у десној комори
НЛО	Неутрофилно- лимфоцитни однос
MTHFR	Methylene-tetrahydrofolate reductase (метилентетрахидрофолат редуктаза)
УНКИ	Укупан нежељени клинички исход
ХОБП	Хронична опструкцијска болест плућа;
ДМ	Дијабетес мелитус
ХСИ	Хронична срчана инсуфицијенција
OR	Odds ratio (количник шанси)
CI	Confidence interval (интервал поверења)
ERS	European Respiratory Society (Европско респираторно друштво)
всТнТ	Високосензитивни тропонин Т
кТнТ	Конвенционални кардијални тропонин Т
ROC	Receiver operating characteristic (пријемничка оперативна карактеристика)
GDF-15	Growth differentiation factor 15 (фактор диференцијације раста 15)
PAI-1	Plasminogen activator inhibitor-1

8. ЛИТЕРАТУРА

1. McFadden PM, Ochsner JS. A History of the Diagnosis and Treatment of Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Ochsner J* 2002; 4: 9-13.
2. Yazdani M, Lau CT, Lempel JK, Yadav R, El-Sherief AH, Azok JT, et al. Historical Evolution of Imaging Techniques for the Evaluation of Pulmonary Embolism. *Radiographics* 2015; 35(4): 1245-62.
3. Di Nisio M, van Es N, Büller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet* 2016; 388(10063): 3060–73.
4. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, et al. Thrombosis A Major Contributor to Global Disease Burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34: 2363-71.
5. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28(3): 370–2.
6. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007; 98(4): 756–64.
7. Lang IM, Madani M. Update on Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circulation* 2014; 130: 508-18.
8. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35: 3033–80.
9. Deitelzweig SB, Lin J, Johnson BH, Schulman KL. Venous thromboembolism in the US: does race matter? *J Thromb Thrombolysis* 2011; 31: 133–8.
10. Roach REJ, Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC, Le Cessie S. Sex difference in risk of second but not of first venous thrombosis: paradox explained. *Circulation* 2014; 129: 51–6.
11. Widimský J, Malý J, Eliáš P, Lang O, Franc P, Roztočil K. Doporučení diagnostiky, léčby a prevence plicní embolie – verze 2007. Doporučení České kardiologické společnosti. *Vnitř Lék* 2008; 54(Suppl 1): 1S25–1S72. Article in Czech.

12. Bělohávek J, Dytrych V, Linhart A. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Exp Clin Cardiol* 2013; 18(2): 129-38.
13. Grosse SD, Nelson RE, Nyarko KA, Richardson LC, Raskob GE. The economic burden of incident venous thromboembolism in the United States: A review of estimated attributable healthcare costs. *Thromb Res* 2016; 137: 3–10.
14. Kröger K, Küpper-Nybelen J, Moerchel C, Moysidis T, Kienitz C, Schubert I. Prevalence and economic burden of pulmonary embolism in Germany. *Vasc Med* 2012; 17: 303–9.
15. Piazza G. Thrombophilia and Hypercoagulability. *Circulation* 2014; 130: e9-e10.
16. MacCallum P, Bowles L, Keeling D. Diagnosis and management of heritable thrombophilias. *BMJ* 2014; 349: g4387–g4387.
17. Armstrong EM, Bellone JM, Hornsby LB, Treadway S, Phillippe HM. Acquired Thrombophilia. *J Pharm Pract* 2014; 27(3): 234-42.
18. Khalil J, Bensaid B, Elkacemi H, Afif M, Bensaid Y, Kebdani T, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: an underestimated major health problem. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 204.
19. Anderson JAM, Weitz JI. Hypercoagulable states. *Clin Chest Med* 2010; 31(4): 659-73.
20. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 1971; 28(3): 288–94.
21. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, Boonstra A, Allaart CP, Götte MJ, et al. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(7): 750–7.
22. Jo JY, Lee MY, Lee JW, Rho BH, Choi WI. Leukocytes and systemic inflammatory response syndrome as prognostic factors in pulmonary embolism patients. *BMC Pulm Med* 2013; 13: 74.
23. Alonso-Martínez JL, Annicchérico-Sánchez FJ, Urbietta-Echezarreta MA, Pérez-Ricarte S. Inflammation in pulmonary embolism. *Eur J Intern Med* 2013; 24(1): e237–8.
24. Palla A, Marconi L, Bigazzi F, Pistolesi M. Lung scintigraphy in the diagnosis of pulmonary embolism: pathophysiological and practical evidence. *Clin Transl Imaging* 2014; 2: 363–7.

25. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(6): 700–6.
26. Stein PD, Beemath A, Matta F, Weg JG, Yusen RD, Hales CA, et al. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. *Am J Med* 2007; 120: 871–9.
27. Peter F, Fedullo PF, Yung GL. Pulmonary Thromboembolic Disease. In: Grippi MA, Elias JA, Fishman JA, Kotloff RM, Pack AI, Senior RM. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*, 5th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2015: 1114-6.
28. 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(3): 416–20.
29. 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(3): 165–71.
30. Ceriani E, Combesure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8(5): 957–70.
31. Gibson NS, Sohne M, Kruip MJ, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, et al. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008; 99(1): 229–34.
32. Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G, et al. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2008;168(19): 2131–6.
33. Hendriksen JMT, Geersing GJ, Lucassen WAM, Erkens PMG, Stoffers HEJH, van Weert HCPM, et al. Diagnostic prediction models for suspected pulmonary embolism: systematic review and independent external validation in primary care. *BMJ* 2015; 351: h4438.

34. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuysen A. Age-Adjusted D-Dimer Cutoff Levels to Rule Out Pulmonary Embolism: The ADJUST-PE Study. *JAMA* 2014; 311(11): 1117-24.
35. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, Zuithoff NP, Janssen KJ, Douma RA, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 346: f2492.
36. Ay C, Dunkler D, Pirker R, Thaler J, Quehenberger P, Wagner O, et al. High D-dimer levels are associated with poor prognosis in cancer patients. *Haematologica* 2012; 97(8): 1158-64.
37. Liu L, Zhang X, Yan B, Gu Q, Zhang X, Jiao J, et al. Elevated Plasma D-Dimer Levels Correlate with Long Term Survival of Gastric Cancer Patients. *PLoS One* 2014; 9(3): e90547.
38. Hedengran KK, Andersen MR, Stender S, Szecsi PB. Large D-Dimer Fluctuation in Normal Pregnancy: A Longitudinal Cohort Study of 4,117 Samples from 714 Healthy Danish Women. *Obstet Gynecol Int* 2016; Article ID 3561675. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/3561675>.
39. Rawat KS, Buxi TBS, Sudarsan H, Yadav A, Ghuman SS. Current Role of Multi-detector Computed Tomography (MDCT) in Diagnosis of Pulmonary Embolism. *Curr Radiol Rep* 2014; 2: 68.
40. 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(22): 2317–27.
41. Wittenberg R, Berger FH, Peters JF, Weber M, van Hoorn F, Beenen LF, et al. Acute pulmonary embolism: effect of a computer-assisted detection prototype on diagnosis-an observer study. *Radiology* 2012; 262: 305–13.
42. Mourad MA-fE, Al Gebaly AF, Abu Samra MF. Multi-detector computed tomography (MDCT) imaging of cardiovascular effects of pulmonary embolism: What the radiologists need to know. *Egypt J Radiol Nucl Med* 2017; 48(3): 563-8.
43. Becattini C, Agnelli G, Vedovati MC, Pruszczyk P, Casazza F, Grifoni S, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test. *Eur Heart J* 2011; 32(13): 1657–63.

44. John G, Marti C, Poletti PA, Perrier A. Hemodynamic Indexes Derived from Computed Tomography Angiography to Predict Pulmonary Embolism Related Mortality. *Biomed Res Int* 2014; vol. 2014, Article ID 363756, 8 pages. doi:10.1155/2014/363756
45. Qanadli SD, El Hajjam M, Vieillard-Baron A, Joseph T, Mesurolle B, Oliva VL, et al. New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: comparison with angiographic index and echocardiography. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176: 1415–20.
46. Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, Becattini C. Prognostic role of embolic burden assessed at computed tomography angiography in patients with acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 2092–102.
47. Schembri GP, Miller AE, Smart R. Radiation dosimetry and safety issues in the investigation of pulmonary embolism. *Semin Nucl Med* 2010; 40(6): 442–54.
48. Reid JH, Coche EE, Inoue T, Kim EE, Dondi M, Watanabe N, et al. Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the role of lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36(3): 505–21.
49. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263: 2753–9.
50. Skarlovnik A, Hrastnik D, Fettich J, Grmek M. Lung scintigraphy in the diagnosis of pulmonary embolism: current methods and interpretation criteria in clinical practice. *Radiol Oncol* 2014; 48(2): 113-9.
51. 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: 1387-93.
52. Roach PJ, Schembri GP, Bailey DL. V/Q scanning using SPECT and SPECT/CT. *J Nucl Med* 2013; 54(9): 1588–96.
53. Bagla S, Smirniotopoulos JB, van Breda A, Sheridan MJ, Sterling KM. Ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis for acute submassive pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26(7): 1001-6.

54. Pelliccia F, Schiariti M, Terzano C, Keyhani AM, D'Agostino DC, Speziale G, et al. Treatment of Acute Pulmonary Embolism: Update on Newer Pharmacologic and Interventional Strategies. *Biomed Res Int* 2014; vol. 2014, 410341, 6 pages. doi:10.1155/2014/410341
55. 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(2): 462–8.
56. Schiebler ML, Nagle SK, François CJ, Repplinger MD, Hamedani AG, Vigen KK, et al. Effectiveness of MR angiography for the primary diagnosis of acute pulmonary embolism: Clinical outcomes at 3 months and 1 year. *J Magn Reson Imaging* 2013; 38: 914–25.
57. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med* 2011; 171: 831–7.
58. Qaseem A, Alguire P, Dallas P, Feinberg LE, Fitzgerald FT, Horwitch C, et al. Appropriate use of screening and diagnostic tests to foster high-value, cost-conscious care. *Ann Intern Med* 2012; 156: 147–9.
59. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med* 2010; 152(7): 434–43.
60. Dresden S, Mitchell P, Rahimi L, Leo M, Rubin-Smith J, Bibi S, et al. Right Ventricular Dilatation on Bedside Echocardiography Performed by Emergency Physicians Aids in the Diagnosis of Pulmonary Embolism. *Ann Emerg Med* 2014; 63(1): 16-24.
61. Naeem K. Floating thrombus in the right heart associated with pulmonary embolism: The role of echocardiography. *Pak J Med Sci* 2015; 31(1): 233-5.
62. Park JS, Ahn J, Choi JH, Lee HW, Oh JH, Lee HC, et al. The predictive value of echocardiography for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism in Korea. *Korean J Intern Med* 2017; 32: 85-94.
63. Piovella F, Iosub DI. Acute pulmonary embolism: risk assessment, risk stratification and treatment options. *Clin Respir J* 2016; 10: 545-54.

64. 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(8): 1041–6.
65. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the Pulmonary Embolism Severity Index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1383–9.
66. Sanchez O, Trinquart L, Caille V, Couturaud F, Pacouret G, Meneveau N, *et al.* Prognostic Factors for Pulmonary Embolism: the PREP study, a prospective multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 168–73.
67. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M, Hamon M. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care* 2011; 15(2): R103.
68. Konstantinides S1, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blümel L, Just H. Patent Foramen Ovale Is an Important Predictor of Adverse Outcome in Patients With Major Pulmonary Embolism. *Circulation* 1998; 97: 1946-51.
69. Becattini C, Agnelli G, Vedovati MC, Pruszczyk P, Casazza F, Grifoni S, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test. *Eur Heart J* 2011; 32(13): 1657–63.
70. Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, Becattini C. Prognostic role of embolic burden assessed at computed tomography angiography in patients with acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 2092–102.
71. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 89-95.
72. El-Habashy MM, Khamis AA , Abdelhady AM. Prognostic value of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Egypt J Chest Dis Tuberc* 2014; 63(4): 1035–8.
73. Henzler T, Roeger S, Meyer M, Schoepf UJ, Nance JW Jr., Haghi D, et al. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur Respir J* 2012; 39(4): 919–26.
74. Demir N, Ekim N, Oguzulgen IK, Bukan N. The Value of Cardiac Troponins in Diagnosis and Differential Diagnosis of Pulmonary Embolism. *J Pulmon Resp Med* 2012; 2: 134.

75. Ruan LB, He L, Zhao S, Zhu P, Li WY. Prognostic value of plasma heart-type fatty acid-binding protein in patients with acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Chest* 2014; 146(6): 1462-17.
76. Weekes AJ, Thacker G, Troha D, Johnson AK, Chanler-Berat J, Norton HJ. Diagnostic Accuracy of Right Ventricular Dysfunction Markers in Normotensive Emergency Department Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Ann Emerg Med* 2016; 68(3): 277-91.
77. Kostrubiec M, Łabyk A, Pedowska-Włoszek J, Dzikowska-Diduch O, Wojciechowski A, Garlińska M, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C and eGFR indicate acute kidney injury and predict prognosis of patients with acute pulmonary embolism. *Heart* 2012; 98(16):1221–8.
78. Becattini C, Lignani A, Masotti L, Forte MB, Agnelli G. D-dimer for risk stratification in patients with acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2012; 33(1): 48–57.
79. Halaby R, Popma CJ, Cohen A, Chi G, Zacarkim MR, Romero G, et al. D-Dimer elevation and adverse outcomes. *J Thromb Thrombolysis* 2015; 39: 55–59.
80. Friz HP, Buzzini C, Orenti A, Punzi V, Molteni M, Primitz L, et al. Prognostic value of D-dimer in elderly patients with Pulmonary Embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 42: 386–92.
81. Meyer G, Vieillard-Baron A and Planquette B. Recent advances in the management of pulmonary embolism: focus on the critically ill patients. *Ann Intensive Care* 2016; 6: 19.
82. Jardin F, Genevray B, Brun-Ney D, Margairaz A. Dobutamine: a hemo-dynamic evaluation in pulmonary embolism shock. *Crit Care Med* 1985; 13: 1009–12.
83. Piran, Schulman S. Management of venous thromboembolism: an update. *Thromb J* 2016; 14(1): 23.
84. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014; 129: 764–72.
85. EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287–97.

86. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 799–808.
87. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 1406–15.
88. Ezihe-Ejiofor JA, Hutchinson N. Anticlotting mechanisms 2: pharmacology and clinical implications. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 2013; 13(3): 93-7.
89. Schein JR, White CM, Nelson WW, Kluger J, Mearns ES, Coleman CI. Vitamin K antagonist use: evidence of the difficulty of achieving and maintaining target INR range and subsequent consequences. *Thromb J* 2016; 14: 14.
90. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral Anticoagulant Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2): e44S-e88S.
91. Rehman HU. Paradoxical Increased Risk of Thrombosis after Initiation of Vitamin K Antagonists in Thromboembolic Disease. *J Clin Case Rep* 2013; 3: 12.
92. Schwarb H, Tsakiris DA. New Direct Oral Anticoagulants (DOAC) and Their Use Today. *Dent J* 2016; 4(1): 5.
93. Marinko M, Novaković A, Divac T, Milojević P, Nenezić D. New anticoagulant drugs. *Med. čas.* 2012; 46(3): 145-54.
94. Martin C, Sobolewski K, Bridgeman P, Boutsikaris D. Systemic Thrombolysis for Pulmonary Embolism: A Review. *P T* 2016; 41(12): 770–5.
95. Meyer GVE, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, Bluhmki E, for the PEITHO Investigators, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014; 370: 1402–11.
96. Sharif M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M, “MOPETT” Investigators. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the “MOPETT” Trial). *Am J Cardiol* 2013; 111: 273–7.

97. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease CHEST Guideline and Expert Panel Report. CHEST 2016; 149(2): 315-52.
98. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg NA, Goldhaber SZ, et al; on behalf of the American Heart Association Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation, Council on Peripheral Vascular Disease, and Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2011; 123: 1788–830.
99. Neely RC, Byrne JG, Gosev I, Cohn LH, Javed Q, Rawn JD, et al. Surgical Embolectomy for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism in a Series of 115 Patients. Ann Thorac Surg 2015; 100: 1245–52.
100. Zarghouni M, Charles HW, Maldonado TS, Deipolyi AR. Catheter-directed interventions for pulmonary embolism. Cardiovasc Diagn Ther 2016; 6(6): 651-61.
101. DeYoung E, Minocha J. Inferior Vena Cava Filters: Guidelines, Best Practice, and Expanding Indications. Semin Intervent Radiol 2016; 33: 65–70.
102. Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of Pulmonary Embolism: An Update. J Am Coll Cardiol 2016; 67(8): 976-90.
103. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky RL, Sardar P, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. JAMA 2014; 311(23): 2414-21.
104. Meyer G, Planquette B, Sanchez O. Risk stratification of pulmonary embolism: clinical evaluation, biomarkers or both? Eur Respir J 2015; 46: 1551–3.
105. Abul Y, Karakurt S, Ozben B, Toprak A, Celikel T. C-Reactive Protein in Acute Pulmonary Embolism. J Investig Med 2011; 59(1): 8-14.
106. Koller L, Rothgerber DJ, Sulzgruber P, El-Hamid F, Förster S, Wojta J et al. History of previous bleeding and C-reactive protein improve assessment of bleeding risk in elderly patients (≥ 80 years) with myocardial infarction. Thromb Haemost 2015; 114: 1085-91.

107. Barrios D, Morillo R, Guerassimova I, Barbero E, Escobar-Morreale H, Cohen AT, et al. Sex differences in the characteristics and short-term prognosis of patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *PLoS ONE* 12(11): e0187648.
108. Torres-Macho J, Mancebo-Plaza AB, Crespo-Giménez A, Sanz de Barros MR, Bibiano-Guillén C, Fallos-Martí R, et al. Clinical features of patients inappropriately undiagnosed of pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 2013; 31(12): 1646–50.
109. García-Sanz MT, Pena-Álvarez C, López-Landeiro P, Bermo-Domínguez A, Fontúrbel T, González-Barcala FJ. Symptoms, location and prognosis of pulmonary embolism. *Rev Port Pneumol* 2014; 20(4): 194-9.
110. Berger T, Green J, Horeczko T, Hagar Y, Garg N, Suarez A, et al. Shock Index and Early Recognition of Sepsis in the Emergency Department: Pilot Study. *West J Emerg Med* 2013; 14(2): 168-74.
111. WHO Global Health Observatory Data Repository [online database]. Geneva, World Health Organization, 2018 (<http://apps.who.int/gho/data/view.main>, accessed 29 Januar 2018).
112. Stein PD, Matta F, Goldman J. Obesity and pulmonary embolism: the mounting evidence of risk and the mortality paradox. *Thromb Res* 2011; 128(6): 518-23.
113. Lovic D, Stojanov V, Jakovljević B, Krotin M, Jurisic V, Djordjevic D, et al. Prevalence of arterial hypertension in Serbia: PAHIS study. *J Hypertens* 2013; 31(11): 2151-7.
114. Bjegovic V, Terzic Z, Marinkovic J, Lalic N, Sipetic S, Laaser U. The burden of type 2 diabetes in Serbia and the cost-effectiveness of its management. *Eur J Health Econ* 2007; 8: 97–103.
115. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 531-9.
116. Digby GC, Kukla P, Zhan Z, Pastore CA, Piotrowicz R, Schapachnik E, et al. The value of electrocardiographic abnormalities in the prognosis of pulmonary embolism: A consensus paper. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2015; 20(3): 207-23.
117. Panos RJ, Barish RA, Whye DW Jr, Groleau G. The electrocardiographic manifestations of pulmonary embolism. *J Emerg Med* 1988; 6(4): 301–7.

118. 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(4): 469-73.
119. González G, Jiménez-Carretero D, Rodríguez-López S, Kumamaru KK, George E, San José Estépar R, et al. Automated Axial Right Ventricle to Left Ventricle Diameter Ratio Computation in Computed Tomography Pulmonary Angiography. *PLoS ONE* 2015; 10(5): e0127797.
120. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): 7S-47S.
121. Delcroix M, Kerr K, Fedullo P. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Epidemiology and Risk Factors. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13(3): S201-6.
122. Gong XW, Yuan YD. Meta-analysis of risk factors for all-cause mortality of pulmonary thromboembolism. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2013; 93(32): 2534–40.
123. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353(9162): 1386-9.
124. Bach AG, Taute BM, Baasai N, Wienke A, Meyer HJ, Schramm D, et al. 30-Day Mortality in Acute Pulmonary Embolism: Prognostic Value of Clinical Scores and Anamnestic Features. *PLoS ONE* 2016; 11(2): e0148728.
125. Polo Friz H, Corno V, Orenti A, Buzzini C, Crivellari C, Petri F, et al. Comorbidity assessment as predictor of short and long-term mortality in elderly patients with hemodynamically stable acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2017; 44: 316–23.
126. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40(5): 373-83.
127. Ng ACC, Chow V, Yong ASC, Chung T, Kritharides L. Prognostic impact of the Charlson comorbidity index on mortality following acute pulmonary embolism. *Respiration* 2013; 85(5): 408-16.

128. Teleb M, Porres-Aguilar M, Anaya-Ayala JE, Rodriguez-Castro C, Porres-Muñoz M, Mukherjee D. Potential role of systemic thrombolysis in acute submassive intermediate risk pulmonary embolism: review and future perspectives. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2016; 10(2): 103–10.
129. Ozsü S, Abul Y, Orem A, Oztuna F, Bulbul Y, Yaman H, et al. Predictive value of troponins and simplified pulmonary embolism severity index in patients with normotensive pulmonary embolism. *Multidiscip Respir Med* 2013; 8(1): 34.
130. Lankeit M, Gomez V, Wagner C, Aujesky D, Recio M, Briongos S, et al. A strategy combining imaging and laboratory biomarkers in comparison with a simplified clinical score for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2012; 141(4): 916–22.
131. Dentali F, Riva N, Turato S, Grazioli S, Squizzato A, Steidl L, et al. Pulmonary embolism severity index accurately predicts long-term mortality rate in patients hospitalized for acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 2103–10.
132. Kilic T, Gunen H, Gulbas G, Hacievliyagil SS, Ozer A. Prognostic role of simplified Pulmonary Embolism Severity Index and the European Society of Cardiology Prognostic Model in short- and long-term risk stratification in pulmonary embolism. *Pak J Med Sci* 2014; 30(6): 1259-64.
133. Elias A, Mallett S, Daoud-Elias M, Poggi JN, Clarke M. Prognostic models in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016; 6:e010324.
134. Tanabe Y, Obayashi T, Yamamoto T, Takayama M, Nagao K. Predictive value of biomarkers for the prognosis of acute pulmonary embolism in Japanese patients: Results of the Tokyo CCU Network registry. *J Cardiol* 2015; 66(6): 460–5.
135. Giannitsis E, Katus HA. Biomarkers for Clinical Decision-Making in the Management of Pulmonary Embolism. *Clin Chem* 2017; 63(1): 91-100.
136. Lega J, Lacasse Y, Lakhall L, Provencher S. Natriuretic peptides and troponins in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thorax* 2009; 64: 869-75.
137. Lankeit M, Friesen D, Aschoff J, Dellas C, Hasenfuss G, Katus H. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2010; 31(15): 1836-44.

138. Vuilleumier N, Limacher A, Méan M, Choffat J, Lescuyer P, Bounameaux H. Cardiac biomarkers and clinical scores for risk stratification in elderly patients with non-high-risk pulmonary embolism. *J Intern Med* 2015; 277: 707–16.
139. Aujesky D, Roy PM, Guy M, Cornuz J, Sanchez O, Perrier A. Prognostic value of D-dimer in patients with pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2006; 96(4): 478-82.
140. Polo Friz H, Buzzini C, Orenti A, Punzi V, Molteni M, Primitz L, et al. Prognostic value of D-dimer in elderly patients with Pulmonary Embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 42(3): 386-92.
141. Stein PD, Janjua M, Matta F, Alrifai A, Jaweesh F, Chughtai HL. Prognostic value of D-dimer in stable patients with pulmonary embolism. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011; 17(6): E183-5.
142. Mason JC, Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. *Eur Heart J* 2015; 36: 482–9.
143. Shrivastava AK, Singh HV, Raizada A, Singh SK. C-reactive protein, inflammation and coronary heart disease. *The Egyptian Heart Journal* 2015; 67: 89–97.
144. Zagorski J, Debelak J, Gellar M, Watts JA, Kline JA. Chemokines Accumulate in the Lungs of Rats with Severe Pulmonary Embolism Induced by Polystyrene Microspheres. *J Immunol* 2003; 171(10): 5529-36.
145. Zagorski J, Kline JA. Differential effect of mild and severe pulmonary embolism on the rat lung transcriptome. *Respir Res* 2016; 17:86.
146. Stewart LK, Nordenholz KE, Courtney M, Kabrhel C, Jones AE, Rondina MT, et al. Comparison of acute and convalescent biomarkers of inflammation in patients with acute pulmonary embolism treated with systemic fibrinolysis vs. placebo. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2017; 28(8): 675–80.
147. Araz O, Yilmazel Ucar E, Yalcin A, Kelercioglu N, Meral M, Gorguner AM, et al. Predictive value of serum Hs-CRP levels for outcomes of pulmonary embolism. *Clin Respir J* 2016; 10: 163–7.
148. Cocoi AF, Pop D, Cocoi M, Serban AM, Vida-Simiti LA. Involvement of inflammatory markers in pathogenesis of venous thromboembolism. *Revista Romana de Medicina de Laborator* 2017; 25(3): 227-36.

149. Saghazadeha A, Rezaei N. Inflammation as a cause of venous thromboembolism. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 99: 272–85.
150. Lisenbee NP, Yingling JM, Marchick MR. Evaluation of C-Reactive Protein Levels in the Diagnosis of Acute Pulmonary Embolism. *Ann Emerg Med* 2013; 62(4): S25.
151. Ohigashi H, Haraguchi G, Yoshikawa S, Sasaki T, Kimura S, Inagaki H, et al. Comparison of biomarkers for predicting disease severity and long-term respiratory prognosis in patients with acute pulmonary embolism. *Int Heart J* 2010; 51: 416–20.
152. Kayrak M, Erdoğan HI, Solak Y, Akilli H, Gül EE, Yildirim O, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with acute pulmonary embolism: a retrospective study. *Heart Lung Circ* 2014; 23(1): 56-62.
153. Ayça B, Akın F, Celik O, Sahin I, Yildiz SS, Avcı II, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio is Related to Stent Thrombosis and High Mortality in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Angiology* 2015; 66(6): 545-52.
154. Ma Y, Mao Y, He X, Sun Y, Huang S, Qiu J. The values of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in predicting 30 day mortality in patients with acute pulmonary embolism. *BMC Cardiovasc Disord* 2016; 16: 123.
155. Bakirci EM, Topcu S, Kalkan K, Tanboga IH, Borekci A, Sevimli S, et al. The role of the nonspecific inflammatory markers in determining the anatomic extent of venous thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost* 2015; 21: 181–5.
156. Jiménez D, Escobar C, Martí D, Díaz G, César J, García-Avello A et al. Association of anaemia and mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2009; 102(1): 153-8.
157. Harringa JB, Bracken RL, Nagle SK, Schiebler ML, Patterson BW, Svenson JE, et al. Anemia is not a risk factor for developing pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 2017; 35(1): 146-9.
158. Ruíz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto JA, Todolí JA, Samperiz AL, Monreal M; RIETE Investigators. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008; 100(1): 26-31.
159. Nieto JA, Solano R, Trapero Iglesias N, Ruiz-Giménez N, Fernández-Capitán C, Valero B et al; RIETE Investigators. Validation of a score for predicting fatal bleeding in

- patients receiving anticoagulation for venous thromboembolism. *Thromb Res* 2013; 132(2): 175-9.
160. Klok FA, Niemann C, Dellas C, Hasenfuß G, Konstantinides S, Lankeit M. Performance of five different bleeding-prediction scores in patients with acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41(2): 312-20.
161. Klok FA, Kooiman J, Huisman MV, Konstantinides S, Lankeit M. Predicting anticoagulant-related bleeding in patients with venous thromboembolism: a clinically oriented review. *Eur Respir J* 2015; 45: 201–10.
162. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: the ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(4): 395–401.
163. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138(5): 1093–100.
164. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006; 151(3): 713–9.
165. Fesmire FM, Brown MD, Espinosa JA, Shih RD, Slivers SM, Wolf SJ, et al. Critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 2011; 57: 628-52.
166. Riera-Mestre A, Jiménez D, Muriel A, Lobo JL, Moores L, Yusen RD, et al; RIETE investigators. Thrombolytic therapy and outcome of patients with an acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2012; 10(5): 751-9.
167. Condliffe R, Elliot CA, Hughes RJ, Hurdman J, Maclean RM, Sabroe I, et al. Management dilemmas in acute pulmonary embolism. *Thorax* 2014;69:174-180.
168. Daley MJ, Murthy MS, Peterson EJ. Bleeding risk with systemic thrombolytic therapy for pulmonary embolism: scope of the problem. *Ther Adv Drug Saf* 2015; 6(2): 57–66.
169. Yusen R, Jimenez D. Outpatient management eligibility criteria for patients who have acute symptomatic pulmonary embolism. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12(5): 623-4.
170. Zondag W, den Exter PL, Crobach MJ, Dolsma A, Donker ML, Eijssvogel M, et al; Hestia Study Investigators. Comparison of two methods for selection of out of hospital

treatment in patients with acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2013; 109(1): 47-52.

171. Weeda ER, Kohn CG, Peacock WF, Fermann GJ, Crivera C, Schein JR, et al. External Validation of the Hestia Criteria for Identifying Acute Pulmonary Embolism Patients at Low Risk of Early Mortality. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017; 23(7): 769-74.
172. Agterof MJ, Schutgens RE, Snijder RJ, Epping G, Peltenburg HG, Posthuma EF, et al. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. *J Thromb Haemost* 2010; 8(6): 1235-41.

9. БИОГРАФИЈА

Раде Милић је рођен у Лозници 08.02.1975. године. Основну и средњу медицинску школу завршио је у Шапцу са одличним успехом. Дипломирао је на Медицинском факултету у Београду 2001. године са просечном оценом 9,03, чиме је стекао стручни назив доктора медицине. Школу резервних официра санитетске службе Војномедицинске академије завршио је 2002. године.

Након приправничког стажа на Војномедицинској академији 2002/2003. године, постављен је на место Управника гарнизонске амбуланте у Шапцу, где је радио до 2006. године. Специјализацију из пнеумофтизиологије завршио је на Војномедицинској академији у Београду у периоду 2006-2010. година, а специјалистички испит је положио са одличном оценом. Од тада је заполен као лекар специјалиста у Војномедицинској академији, од 2011. године је на дужности Начелника кабинета за плућне болести Специјалистичке поликлинике.

Субспецијализацију из пулмологије завршио је 2016. године, са одличном оценом на субспецијалистичком испиту. Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписао је 2011. године, а усмени докторски испит је положио 2014. године са оценом 10 (десет).

Од 2013. године учествује у настави на Медицинском факултету ВМА Универзитета одбране у Београди, најпре као сарадник у настави, а од 2014. године као асистент на предметима Интерна медицина, Интерна пропедевтика, Увод у клинички рад и Ургентна стања.

Др Раде Милић се активно бави научно-истраживачким радом. Аутор је и коаутор 30 радова, од тога 7 на „sci“ листи.

Учесник је већег броја клиничких студија из пулмологије и торакалне онкологије. Поседује лиценцу Лекарске коморе Србије и сертификат добре клиничке праксе (NIDA Clinical Trials Network).

Учествовао је на више домаћих и страних акредитованих симпозијума и конгреса, са постер презентацијама и као предавач по позиву. Говори енглески језик, служи се француским. Ожењен је, отац три ћерке.

10. БИБЛИОГРАФИЈА

1. **Milić R**, Tomić I, Plavec G, Cvetković G, Šarac S. Plućna hidatidoza- prikaz slučaja. Zbornik sažetaka. Prvi Kongres Respiratorne Medicine Srbije/Jugoistočne Evrope, Novi Sad, 2007.
2. Šarac S, Plavec G, Tomić I, Cvetković G, Lončarević O, **Milić R**. Nespecifična intersticijska pneumonija (NSIP) i antifosfolipidni sindrom – prikaz slučaja. Zbornik sažetaka. Prvi Kongres Respiratorne Medicine Srbije/Jugoistočne Evrope, Novi Sad, 2007.
3. Cvetković G, Plavec G, Tomić I, **Milić R**, Šarac S. Značaj pozitronske emisione tomografije (PET) za procenu stadijuma nesitnoćelijskog karcinoma pluća – prikaz slučaja. Zbornik sažetaka. Prvi Kongres Respiratorne Medicine Srbije/Jugoistočne Evrope, Novi Sad, 2007.
4. **Milić R**, Šarac S, Tomić I, Plavec G, Cvetković G, Vasiljević M. Lupus pneumonitis. Scr Med 2008; 39 (1): 23-7.
5. Novković D, **Milić R**, Tomić I, Vasiljević M, Cvetković G, Šarac S. Opstrukcija sa normalnim odnosom forsiranog ekspirijumskog volumena u prvoj sekundi i forsiranog vitalnog kapaciteta. Scr Med 2008; 39 (1): 33-6.
6. Plavec G, Tomić I, Bihorac S, Kovačević G, Pavlica Lj, Cvetković G, Sikimić S, **Milić R**. Plućne manifestacije kod sistemskih bolesti vezivnog tkiva. Vojnosanit Pregl 2008; 65(9): 688-91.
7. Cvetković G, Plavec G, Tomić I, Ilić V, Magić Z, Tatomirović Ž, Novković D, **Milić R**, Karličić V. K-ras mutation predictive significance in platinum based chemotherapeutic protocols in patients with advanced non-small cell lung cancer. Vojnosanit Pregl 2009; Feb;66(2):149-55.
8. **Milić R**, Plavec G, Stojsavljević M, Tomić I, Šarac S. Mounier-Kuhn syndrome. Vojnosanit Pregl 2010; 67(10): 867-70.
9. **Milić R**, Plavec G, Tomić I, Lončarević O, Cvetković G, Šarac S. et al. Tracheobronchomegaly or Mounier- Kuhn syndrome. Časopis udruženja pulmologa Republike Srpske 2011; 11 (1): 112-15.

10. **Milić R**, Plavec G, Tufegdžić I, Tomić I, Šarac S, Lončarević O. Nitrofurantoin induced immune-mediated lung and liver disease. *Vojnosanit Pregl* 2012; 69(6): 536–540.
11. **Milić R**, Šarac S, Vuković J, Aćimović S, Plavec G, Cvetković G. Community-acquired pneumonia in patient with “de novo” diabetes. *Dodatak časopisu udruženja pulmologa Republike Srpske* 2012; 2 (1-2s): 100-4.
12. Šarac S, **Milić R**, Zolotarevski L, Aćimović S, Tomić I, Plavec G. Primary pulmonary alveolar proteinosis. *Vojnosanit Pregl* 2012; 69(11): 1005-08.
13. **Milić R**, Šarac S, Karličić V, Aćimović S, Lončarević O, Vuković J. Aspirated foreign body removal by rigid bronchoscope. *Časopis udruženja pulmologa Republike Srpske* 2013; 3 (1-2): 150-2.
14. Vuković J, Taušan Đ, Cvetković G, . Lončarević O, **Milić R**, Aćimović S. Primena ciljane terapije u lečenju nesitnoćelijskog karcinoma pluća u Klinici za pulmologiju VMA. Kongres respiratorne medicine Srbije oktobar 2013. Beograd-Zbornik radova (CD format).(M64)
15. Šarac S, **Milić R**, Aćimović S. Docetaxel as a third line treatment for small cell lung cancer. *Respiratio* 2014;4 (1-2):259-262.
16. **Milić R**, Šarac S, Nikolajević S, Aćimović S. Late onset recidive of breast cancer. *Respiratio* 2014;4 (1-2):231-234.
17. Šarac S, **Milić R**, Vešović N, Ristanović A, Šarac M, Ristić S. Atypical radiographic presentation of pulmonary sarcoma. *Respiratio* 2015;5 (1-2): 230-234.
18. **Milić R**, Šarac S, Nikolajević S, Šarac M. Heerfordt's syndrome accompanied with hearing loss. *Respiratio* 2015;5 (1-2):215-217.
19. **Milić R**, Šarac S, Nikolajević S, Rusović S, Šarac M. Pulmonary toxocariasis. *Respiratio* 2015;5 (1-2):211-214.
20. Šarac S, **Milić R**, Kosanović T, Šarac M. Rubinstein-Taybi syndrome. *Respiratio* 2015;5(1-2):225-229.
21. Šarac S, **Milić R**, Vasiljević M, Rusović S, Aćimović S, Šarac M. Treatment of superior vena cava syndrome. *Respiratio* 2015;52(1):228.
22. Vasiljević M, Rakonjac B, Šarac S, **Milić R**, Taušan Đ, Aćimović S. Tuberculosis in pulmonology clinic of Military Medical Academy. *Respiratio* 2015;52(1):261.

23. **Milić R**, Šarac S, Vasiljević M, Aćimović S. Pulmonary thromboembolism- Pulmonology clinic Military Medical Academy- Our experiences. *Respiron* 2015;52(1):264.
24. Šarac M, Marjanović I, Bezmarević M, Šarac S, **Milić R**, Obradović S, Tomić A. Influence of open surgical and endovascular abdominal aortic aneurysm repair on clot quality assessed by ROTEM® test. *Vojnosanit Pregl*, 2016; 73(7):643-50.
25. Šarac S, **Milić R**, Vasiljević M, Šarac M. Quality of life in patients with non-small cell lung cancer. *Vojnosanit Pregl* 2017; 74(7): 625–632.
26. **Milić R**, Šarac S, Rusović S. Pulmonary arteriovenous fistula and bronchiectasis in a female patient with hemoptysis. *Respiratio* 2017; 7 (1-2): 298-301.
27. Šarac S, **Milić R**, Karličić V, Vukomanović Đurđević B, Šarac M. Pulmonary multifocal inflammatory pseudotumor. *Respiratio* 2017; 7 (1-2): 311-315.
28. Lazović B, Čolić A, **Milić R**, Milenković B, Žugić V. Implementation of sport activity in pulmonary rehabilitation. V kongres respiratorne medicine Srbije, oktobar 2017. Niš-Zbornik radova (CD format).
29. Novković D, Cvetković G, Aćimović S, **Milić R**, Šarac S, Urošević R. Using respiratory polygraphy in diagnosing obstructive sleep apnea - our experiences. *Vojnosanitetski pregled*, 2018 OnLine-First (00):15-15. DOI: <https://doi.org/10.2298/VSP170504015N>
30. **Milić R**, Džudović B, Subotić B, Obradović S, Soldatović I, Petrović M. The significance of C-reactive protein for the prediction of net-adverse clinical outcome in patients with acute pulmonary embolism. *Vojnosanitetski pregled*, 2018 OnLine-First (00):37-37. DOI: <https://doi.org/10.2298/VSP171213037M>

ПРИЛОГ 1

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

Редни број – РБ:

Идентификациони број – ИБР:

Тип документације – ТД: Монографска публикација

Тип записа – ТЗ: Текстуални штампани материјал

Врста рада – ВР: Докторска дисертација

Аутор – АУ: Раде Милић

Ментор/коментор – МН: Проф. др Марина Петровић

Наслов рада – НР: Значај биомаркера у процени исхода акутне плућне тромбоемболије

Језик публикације – ЈП: српски/ћирилица

Језик извода – ЈИ: српски/енглески

Земља публиковања – ЗП: Република Србија

Уже географско подручје – УГП: Централна Србија

Година – ГО: 2018. година

Издавач – ИЗ: Ауторски репринт

Место и адреса – МС: 34 000 Крагујевац, Светозара Марковића 69, Република Србија

Физичи опис рада – ФО: 176 страна, 45 табела, 23 графика и 8 слика

Научна област – УДК: Медицина

Научна дисциплина – ДИ: Интерна медицина

Предметна одредница/кључне речи – ПО: биомаркери, нежељени исход, плућна тромбоемболија

Чува се – ЧУ: У библиотеци Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

Важна напомена – ВН:

Извод – ИД:

Увод: Плућна тромбоемболија представља значајан глобални узрок морбидитета и mortalитета. Процена ризика за нежељене исходе је кључна детерминатна у дијагностичком и терапијском алгоритму, а велику улогу у томе имају биомаркери.

Пацијенти и методе истраживања: Студијску популацију чини 219 пацијената лечених због акутне плућне тромбоемболије, током десетогодишњег периода. Праћени су различити серумски биомаркери који су дефинисани у хипотезама и циљевима. Као нежељени исходи праћени су смртни исход унутар 30 дана од пријема, смртни исход унутар 6 месеци, велика крварења и композитни циљ — укупан нежељени клинички исход. Резултати су представљени као број (процент), средња вредност ± стандардна девијација или медијана (25-ти — 75-ти перцентил) зависно од врсте података и дистрибуције. Поређење група је рађено *Pearson*-овим *Hi*-квадрат тестом, *Fisher*-овим егзактним тестом, *t* тестом и *Mann-Whitney U* тестом. Логистичка регресиона анализа је примењена за процену значајности предиктора неповољног исхода.

Резултати: Стопа 30-дневног mortalитета је била 10%, 6-месечног mortalитета 12,8%, великих крварења 12,3% и укупног нежељеног клиничког исхода 21,5%. Предиктори 30-дневног mortalитета су: *BNP*, Д-димер, *CRP*, тропонин Т, апсолутни број леукоцита. Као независни предиктори показали су се *BNP*, *CRP* и Д-димер. Предиктори 6-месечног mortalитета су: *BNP*, *CRP*, тропонин Т и Д-димер. Као независни предиктори показали су се *BNP* и *CRP*. Предиктори великих крварења су: вредност хемоглобина на пријему, минимална вредност хемоглобина, апсолутни број лимфоцита и неутрофилно-лимфоцитни однос. Као независни предиктори показали су се вредност хемоглобина на пријему, минимална вредност хемоглобина и неутрофилно-лимфоцитни однос. Предиктори за укупан нежељени клинички исход су: тропонин Т, *CRP*, *BNP*, Д-димер, укупан број леукоцита, апсолутни број неутрофила, и неутрофилно-лимфоцитни однос, вредност хемоглобина на пријему и минимална вредност. Као независни предиктори показали су се: *CRP*, *BNP*, леукоцити, неутрофили, неутрофилно-лимфоцитни однос, вредности хемоглобина на пријему и минимална током хоспитализације.

Закључак: Одређивање вредности хематолошких, хемостазних, инфламаторних и „кардијалних“ биомаркера на пријему, значајно је за процену ризика за нежељене исходе пацијената оболелих од акутне плућне тромбоемболије.

Кључне речи: биомаркери, нежељени исход, плућна тромбоемболија

Датум прихватања теме од стране ННВ – ДП: 27.06.2017.

Датум одбране – ДО:

Чланови комисије – КО:

1. **Проф. др Зорица Лазић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник
2. **Проф. др Слободан Обрадовић**, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан
3. **Проф. др Иван Чекеревац**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан

KEY WORDS DOCUMENTATION

**UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES KRAGUJEVAC**

Accession number – ANO:

Identification number – INO:

Documentation type – DT: Monographic publication

Type of record – TR: Textual printed material

Contents code – CC: Ph. D. Thesis

Author – AU: Rade Milic

Menthor/co-mentor – MN: Professor Marina Petrovic, M.D. Ph.D.

Title – TI: The significance of biomarkers for the prediction of outcome in acute pulmonary thromboembolism

Language of text – LT: Serbian / Cyrillic

Language of abstract: Serbian / English

Country of publication – CP: Republic of Serbia

Locality of publication – LP: Central Serbia

Publication year – PY: 2018.

Publisher – PU: Author reprint

Publication place – PP: 34 000 Kragujevac, Svetozara Markovica 69, Republic of Serbia

Physical description – PD: 176 pages, 45 tables, 23 graphics, 8 images

Scientific field – SF: Medicine

Scientific discipline – SD: Internal Medicine

Subject/key words – SKW: biomarkers, adverse outcome, pulmonary embolism

UDC

Holding data: Library of Faculty of medical sciences, University of Kragujevac, Republic of Serbia

Note – N:

Abstract – AB:

Introduction: Pulmonary thromboembolism is a significant global cause of morbidity and mortality. The risk assessment for adverse outcomes is a key determinant in the diagnostic and therapeutic algorithm, and biomarkers have important role in this process.

Patients and methods: The study included 219 patients who treated for acute pulmonary embolism, during the ten years. Various serum biomarkers are determined, wich are defined in the hypotheses and goals. Also, four adverse outcomes are determined: 30-day mortality, 6-months mortality, major bleeding and composite goal — net adverse clinical outcome. The results are presented as the number (percentage), mean \pm standard deviation or median (25th - 75th percentile) depending on the type of data and distribution. Comparison of the groups was done by the Pearson Hi-square test, the Fisher Exact Test, the T test, and the Mann-Whitney U test. Logistic regression analysis was used to estimate the significance of the adverse outcome predictors.

Results: The 30-day mortality rate was 10%, the 6-months mortality rate was 12,8%, the major bleeding rate was 12,3% and net adverse clinical outcome rate was 21.5%. The predictors of 30-day mortality are: BNP, D-dimer, CRP, troponin T, leukocyte absolute count. The independent predictors are BNP, CRP and D-dimer. The predictors of 6-months mortality are: BNP, CRP, troponin T and D-dimer. The independent predictors are BNP and CRP. The predictors of major bleeding are: hemoglobin value at the admission, minimal value of hemoglobin lymphocyte absolute count and neutrophil-lymphocyte ratio. The independent predictors are hemoglobin value at the admission, minimal value of hemoglobin lymphocyte and neutrophil-lymphocyte ratio. The predictors of net adverse clinical outcome are: troponin T, CRP, BNP, D-dimer, leukocytes absolute count, neutrophils absolute count, neutrophil-lymphocyte ratio, hemoglobin value at the admission, minimal value of hemoglobin. The independent predictors are CRP, BNP, leukocytes absolute count, neutrophils absolute count, neutrophil-lymphocyte ratio, hemoglobin value at the admission, minimal value of hemoglobin.

Conclusion: Determining the value of hematological, hemostatic, inflammatory and "cardiac" biomarkers at the admission is important for assessing the risk of adverse outcomes of patients suffering from acute pulmonary thromboembolism.

Key words: biomarkers, adverse outcome, pulmonary embolism

Accepted by the Scientific Board on – ASB: 27.06.2017.

Defended on – DE:

Thesis defended board (Degree/name/surname/title/faculty) – DB:

1. **Full Professor, Zorica Lazic**, M.D, Ph.D, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Chairman;

2. **Assistant Professor, Slobodan Obradovic**, M.D, Ph.D, Medical Faculty of the Military Medical Academy, University of Defence in Belgrade, member;

3. **Assistant Professor, Ivan Cekerevac**, M.D, Ph.D, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, member;

ПРИЛОГ 2

ИНФОРМИСАНИ ПРИСТАНАК ЗА ИСПИТАНИКА

Пп асс др Раде Милић

Клиника за пулмологију ВМА, Медицински факултет ВМА

Информације за испитаника у оквиру испитивања

у циљу израде докторске тезе под називом

„ЗНАЧАЈ БИОМАРКЕРА У ПРОЦЕНИ ИСХОДА АКУТНЕ ПЛУЋНЕ ТРОМБОЕМБОЛИЈЕ“.

Информације за испитаника на српском језику

1. Увод

Плућна тромбоемболија представља опструкцију једне или више грана плућне артерије тромбом који потиче из венског система, најчешће доњих екстремитета или карлице. Заједно са дубоком венском тромбозом чини ентитет познат као венски тромбоемболизам, који је трећи по учесталости међу кардиоваскуларним обољењима, са укупном годишњом инциденцом 100-200 на 100 000 становника. Ова студија би се бавила испитивањем значаја биомаркера у процени исхода акутне плућне тромбоемболије и разлике у учесталости укупног неповољног исхода у зависности од модалитета терапије примењене у складу са процењеним ризиком.

Очекује се да ће се после истраживања утврдити значај биомаркера у процени ризика за смртни исход и велико крварење код пацијената оболелих од акутне ПТЕ.

Такође се очекује да ће се утврдити најбољи терапијски модалитет према процењеном ризику за рани морталитет и велико крварење.

2. Поступци

Током испитивања спроводиће се уобичајене процедуре у циљу утврђивања болести и процене ризика (вађење крви, снимање на рендгену и скенеру, ултразвук срца, електрокардиограм...) и терапијске процедуре према стандардима за лечење ове

болести. Прикупљаће се ваши демографски подаци (годиште, пол), подаци о ранијим болестима, операцијама, пушачке навике и други фактори ризика.

3. Ризици

Ризик по пацијента је сведен на најмању могућу меру и не повећава се учешћем у студији. Током и након вађења крви могу се појавити бол, црвенило, оток или крвни подлив на месту убода вене, инфекција коже, синкопа (краткотрајни губитак свести). Снимањем на скенеру бићете изложени јонизујућем зрачењу.

4. Приватност

Сви лични подаци добијени у истраживању биће заштићени. Резултати истраживања биће објављени само групно, без идентификационих података испитаника.

5. Добровољност учешћа у истраживању

Учешће у истраживању је добровољно. У сваком тренутку имате право да одустанете од учествовања, о чему треба да обавестите истраживача. Одустајање са собом не повлачи никакве последице по испитаника.

6. Повољност за пацијента и популацију

Учествовањем у истраживању помажете да се успоставе делотворнији поступци дијагностике и лечења болести.

7. Надокнада штете

Није предвиђена надокнада штете, јер се користе уобичајени поступци.

У сличају било какве недоумице, или уколико је потребно детаљније објашњење, испитаник има право да се обрати руководиоцу истраживања:

Асс др Раде Милић, тел: 011/266 11 22 локал 26922, e-mail: rade.milic1975@gmail.com

Проф др Слободан Обрадовић, тел. 011/266 33 79

Формулар за пристајак испитаника

Након прочитане „Информације за испитаника на српском језику“ обавештен/а сам о природи и циљевима овог истраживања, за које сам питан/а да учествујем. Такође, упознат/а сам са детаљима и поступцима који су потребни за спровођење овог истраживања.

С тога, дајем сагласност за учествовање у истраживању „Значај биомаркера у процени исхода акутне плућне тромбоемболије“.

Име и презиме испитаника:

Датум рођења:

Адреса:

Контакт телефон:

Датум:

Својеручни потпис:

Лекар:

Својеручни потпис:

Образац 1

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Раде Милић, изјављујем да докторска дисертација под насловом:


Значај биомаркера у процени исхода акутне плућне тромбоемболије

која је одбрањена на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,
- да умножени примерак докторске дисертације у штампаној и електронској форми у чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну одбрањеној докторској дисертацији.

У Београду, 6.6.2018. године,



потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Раде Милић _____,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

Значај биомаркера у процени исхода акутне плућне тромбоемболије

која је одбрањена на Факултету медицинских наука

Универзитета у Крагујевцу, и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

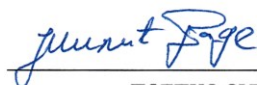
не дозвољавам¹

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

У Београду _____, 6.6.2018. године,



потпис аутора

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org/rs/>



VOJNOSANITETSKI PREGLED

VOJNOMEDICINSKA AKADEMIJA

Crnotravska 17, 11 000 **Beograd, Srbija**

Tel/faks: +381 11 2669689

vsp@vma.mod.gov.rs

ACCEPTED MANUSCRIPT

Accepted manuscripts are the articles in press that have been peer reviewed and accepted for publication by the Editorial Board of the *Vojnosanitetski Pregled*. They have not yet been copy edited and/or formatted in the publication house style, and the text could still be changed before final publication.

Although accepted manuscripts do not yet have all bibliographic details available, they can already be cited using the year of online publication and the DOI, as follows: article title, the author(s), publication (year), the DOI.

Please cite this article: **THE SIGNIFICANCE OF C- REACTIVE PROTEIN FOR THE PREDICTION OF NET- ADVERSE CLINICAL OUTCOME IN PATIENTS WITH ACUTE PULMONARY EMBOLISM**

ZNAČAJ C-REAKTIVNOG PROTEINA U PREDVIĐANJU UKUPNOG NEPOVOLJNOG KLINIČKOG ISHODA KOD PACIJENATA SA AKUTNOM PLUĆNOM EMBOLIJOM

Authors: **Rade Milić*†, Boris Džudović**, Bojana Subotić**, Slobodan Obradović‡†, Ivan Soldatović¶, Marina Petrović§**; *Vojnosanitetski pregled* (2018); Online First March, 2018.

UDC:

DOI: <https://doi.org/10.2298/VSP171213037M>

When the final article is assigned to volumes/issues of the Journal, the Article in Press version will be removed and the final version appear in the associated published volumes/issues of the Journal. The date the article was made available online first will be carried over.

THE SIGNIFICANCE OF C- REACTIVE PROTEIN FOR THE PREDICTION OF NET- ADVERSE CLINICAL OUTCOME IN PATIENTS WITH ACUTE PULMONARY EMBOLISM

Značaj C- reaktivnog proteina u predviđanju ukupnog nepovoljnog kliničkog ishoda kod pacijenata sa akutnom plućnom embolijom

Rade Milić*[†], Boris Džudović**, Bojana Subotić**, Slobodan Obradović^{‡†}, Ivan Soldatović[¶], Marina Petrović[§]

*Clinic for Pulmonology, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia;

[†] Faculty of Medicine of the Military Medical Academy, University of Defence, Belgrade, Serbia;

**Clinic of Emergency Medicine, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia

[‡]Clinic for Cardiology, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia;

[¶][Institute for Biostatistics, University of Belgrade](#), Belgrade, Serbia;

[§]Department of Internal medicine, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Serbia

Correspondence to:

Rade Milić

Clinic for Pulmonology, Military Medical Academy,
Crnotravska 17, Belgrade, Serbia

Phone: 0113608688

Email: rade.milic1975@gmail.com

Abstract.

Introduction/ Aim. Acute pulmonary embolism (APE) may have different clinical manifestations. Also, its outcome can range from complete recovery to early death. Major bleeding (MB) as a due of the therapy also contributes to the overall adverse outcome. So far, it is unknown what the best predictors are for short-term mortality and MB among the several commonly used biomarkers. The aim of this study was to evaluate the significance of C- reactive protein (CRP) and other biomarkers for the prediction of adverse clinical outcomes. **Methods.** We conducted a clinical, observational, retrospective-prospective study, and 219 consecutive adult patients treated for APE are enrolled. **Results.** Among 219 patients, 22 (10%) died within the first month after diagnosis. Twenty seven patient (12.3%) had at least one episode of MB. Composite end- point (net- adverse clinical outcome- NACO) was estimated in 47 (21.5%) of patients. The average values of all biomarkers were higher in the group of patient who died, and differences were statistically significant. Similar results were obtained for composite end- point. In terms of MB, none of biomarkers did not have significance, but CRP had a slight tendency toward significance, so further research is needed to confirm its value. Results from multivariate logistic regression models shows that troponin is only statistically significant univariate and has a small R square, while adjusting for any other variable, the model had a big R square but troponin is not significant (which indicate the influence of other factors- troponin is not an independent predictor of 30-day mortality). Unlike troponin, CRP and brain natriuretic peptide (BNP) are significant in all models- uni and multivariate (they are independent predictors of 30-day mortality). **Conclusion.** CRP has a good predictive value for 30- day mortality and NACO, and potential for MB in patients treated for APE.

Key words: C- reactive protein, pulmonary embolism

Apstrakt.

Uvod/ Cilj. Akutna plućna embolija (APE) može imati različite kliničke manifestacije. Takođe, njen ishod može varirati od potpunog oporavka do rane smrti. Za sada nije poznato koji su najbolji prediktori kratkoročnog mortaliteta i velikih krvarenja među nekolicinom najčešće upotrebljavanih biomarkera. Cilj ovog istraživanja je da utvrdi značaj C- reaktivnog proteina (CRP) i drugih biomarkera u predviđanju neželjenih kliničkih ishoda. **Metod.** Sproveli smo kliničku, opservacionu, retrospektivno-prospektivnu studiju, u koju je uključeno 219 uzastopnih odraslih pacijenata lečenih zbog APE. **Rezultati.** Od 219 pacijenata 22 (10%) je umrlo unutar prvog meseca od postavljanja dijagnoze. Dvadeset sedam pacijenata (12.3%) je imalo najmanje jednu epizodu velikog krvarenja. Kompozitni cilj (ukupni neželjeni klinički ishod) utvrđen je kod 47 (21.5%) pacijenata. Srednje vrednosti svih biomarkera bile su veće u grupi umrlih pacijenata, a razlika je bila statistički značajna. Slični rezultati su utvrđeni za kompozitni cilj. U pogledu velikih krvarenja, nijedan biomarker nije pokazao značajnost, mada je CRP imao trend ka značajnosti, te su potrebna dalja istraživanja da bi se potvrdila vrednost. Rezultati multivarijantnih logističkih regresionih modela pokazali su da je troponin značajan univarijantno i da ima mali R^2 , dok prilagođavanjem sa bilo kojom drugom varijablom model ima veliki R^2 , ali troponin nije značajan (što ukazuje na uticaj drugih faktora- nije nezavistan prediktor 30-dnevnog mortaliteta). Za razliku od troponina, CRP i BNP su značajni u svim modelima, univarijantnim i multivarijantnim (oni su nezavisni prediktori 30-dnevnog mortaliteta). **Zaključak.** CRP ima dobru prediktivnu vrednost za 30- dnevni mortalitet i ukupan neželjeni klinički ishod, kao i potencijalnu za velika krvarenja kod pacijenata lečenih zbog APE.

Ključne reči: C- reaktivni protein, plućna embolija

Introduction

Acute pulmonary embolism (APE) may have different clinical manifestations, from asymptomatic to severe, life-threatening disease. Also, its outcome can range from complete recovery to early death. MB as a due of the therapy also contributes to the overall adverse outcome. In patients with massive pulmonary embolism (PE), the mortality rate is 18-65% (overall); about 20% in treated patients; 25-30% in patient with cardiogenic shock; 65% in patients with resuscitation. In submassive PE rate is 5-25%; in PE with mobile thrombi in right-heart chambers- as high as 27% and in small PE up to 1%¹.

On the other hand, Chatterjee et al. in meta-analysis reported that among patients with PE, including those who were hemodynamically stable with right ventricular dysfunction, thrombolytic therapy vs anticoagulants was associated with lower rates of all-cause mortality (2.17% vs 3.89%) and increased risks of MB (9.24 vs 3.42%)².

So far, it is unknown what the best predictors are for short-term mortality and MB among the several commonly used biomarkers in patients with APE. In the assessment of the early risk (in hospital and 30- day) of death from PE, respectively in the prediction the severity and possible outcome in patients with PE, the most used parameters are d-dimer, cardiac troponin, natriuretic peptides (brain natriuretic peptide-BNP and N-terminal (NT)-proBNP)^{3,4,5,6,7,8}. Also, role of an inflammatory biomarker-C-reactive protein (CRP), as a predictor of prognosis in PE, was investigated⁹. Its role as a predictive biomarker of bleeding risk was investigated in other cardiovascular diseases. CRP is independent predictor of MB in elderly patients with myocardial infarction¹⁰.

The aim of this study was to evaluate the significance of CRP and other biomarkers for the prediction of adverse clinical outcomes: 30- day mortality, MB and net- adverse clinical outcome- (mortality plus MB) in patients treated for acute pulmonary embolism.

Methods

For the purpose of our research, we conducted a clinical, observational, retrospective-prospective study. Study was conducted at the Clinic for Emergency Internal Medicine, Military Medical Academy in Belgrade. We treated 243 patients with pulmonary embolism, but 24 patients were excluded because of underlying malignancy, so 219 patients were included in analysis (116 men and 103 women). In all patients diagnosis was established with multi-detector computerized tomography with pulmonary angiography (MDCT PA). Patients were treated according to local guidelines for pulmonary thromboembolism, which are in concordance to European guidelines^{11,12}.

Inclusion criteria were as follows: age over 18 years, PE established with MDCT PA, first episode of PE, availability of the patient and his findings during the one month follow-up period.

Exclusion criteria were: pregnancy, active malignancy, active infection before PE (subsequent pneumonia due to PE was not exclusion criteria), known innate thrombotic conditions, existence of other conditions that may affect to hemostasis, previous treatment that can affect hemostasis (glycocorticoids, estrogen-progesterone drugs, testosterone, desmopressin), lack of data entering the study. Although the use of inclusion and exclusion criteria reduces the dimension of “real life”, they are necessary in order to avoid confounding variables, for example, increasing mortality in case of active malignant diseases.

Variables that are determined: demographic parameters, comorbidities, biomarkers (CRP, BNP, troponin T), outcome- 30- day mortality, MB (according to International Society of Thrombosis and hemostasis definition)¹³, NACO.

Statistical analysis: data were analyzed by using IBM® SPSS® Statistics, release 23.0.0.2. Results are presented as count (percent), mean ± standard deviation or median (25th -75th percentile) depending on data type and distribution. Group comparisons were performed using Pearson chi-square test, Fisher's exact test, t test and Mann-Whitney U test. Logistic regression analysis was used to assess significant predictors of 30-day mortality. All p values less than 0.05 were considered significant.

Results

During the 10-year period we treated 219 patients with MDCT PA- confirmed PE. The baseline characteristics of enrolled patients are shown in Table 1.

Table 1. Baseline characteristics of patients

Parameters	Values*
Demographic et clinical	
Age (years), mean \pm SD	59 \pm 17
Male, n (%)	116 (53)
BMI, mean \pm SD	27.8 \pm 4.8
Provoked APE, n (%)	101 (46.1)
Active smoking, n (%)	46 (21)
Surgery in last few months, n (%)	44 (20.1)
Comorbid conditions	
COPD or emphysema, n (%)	10 (4.6)
CHF, n (%)	29 (13.2)
AH, n (%)	93 (42.5)
CAD, n (%)	18 (8.2)
DM, n (%)	29 (13.2)
Stroke (earlier)	14 (6.4)
Risk, n (%)	
Low	71 (32.4)
Intermediate- low	35 (16)
Intermediate- high	79 (36.1)
High	34 (15.5)
sPESI score, n (%)	
0	89 (40.6)
≥ 1	130 (59.4%)

*Results are presented as mean \pm sd or n (%)

BMI- Body Mass Index; APE – acute pulmonary thromboembolism; COPD- Chronic obstructive pulmonary disease; CHF- Chronic heart failure; AH- Arterial hypertension; CAD- Coronary artery disease; DM- Diabetes mellitus; sPESI- simplified Pulmonary Embolism Severity Index

The mean age was 59 ± 17 years, ranging from 17 to 92 years. Distribution by gender was similar, as well as regards spontaneous/ provoked PE. The previous surgery (few months ago) had one fifth of patients. Also, one fifth of patients were active smokers. Arterial hypertension was the most common comorbidity. About half of the patients had high or intermediate- high risk. Simplified pulmonary embolism severity index score 1 or more was present in slight over half of the patients.

Adverse outcomes

Among 219 patients, 22 (10%) died within the first month after diagnosis. In 15 of them (68%) the cause of death was the APE, intracranial hemorrhage in 2 patients (9%) and other conditions in 5- 23%. Twenty seven patient (12.3%) had at least one episode of MB. The most common bleeding site was gastrointestinal tract (11- 45.9%); then surgery site (6- 25%); urogenital tract (3- 12.5%); intracranial (2- 8.3%) and other (2- 8.3%). Composite end- point (NACO) was estimated in 47 (21.5%) of patients.

Table 2. Correlation between the clinicodemographic factors and adverse outcomes

	Mort, n (%)	p value	MB, n (%)	p value	NACO, n (%)	p value
Gender						
Male	8 (6.9%)	0.100	14 (13.0%)	0.899	22 (19.0%)	0.340
Female	14 (13.6%)		11 (12.4%)		25 (24.3%)	
APE						
Spontaneous	6 (5.1%)	0.008	13 (11.6%)	0.600	18 (15.3%)	0.016
Provoked	16 (15.8%)		12 (14.1%)		29 (28.7%)	
Active smoking						
No	21 (12.1%)	0.088	17 (11.2%)	0.369	39 (22.5%)	0.531
Yes	1 (2.3%)		7 (16.3%)		8 (18.2%)	

COPD						
No	22 (10.5%)	0.405	24 (12.8%)	1.000	46 (22.0%)	0.366
Yes	0		1 (10.0%)		1 (10.0%)	
CHF						
No	17 (9.2%)	0.541	19 (11.4%)	0.230	38 (25%)	0.223
Yes	5 (14.3%)		6 (20%)		9 (31.0%)	
CAD						
No	18 (9.0%)	0.091	22 (12.0%)	0.394	40 (19.9%)	0.073
Yes	4 (22.2%)		3 (21.4%)		7 (38.9%)	
DM						
No	14 (7.4%)	0.003	21 (11.9%)	0.484	34 (17.9%)	0.003
Yes	8 (27.6%)		4 (19.0%)		13 (44.8%)	
AH						
No	7 (5.6%)	0.010	13 (10.9%)	0.387	20 (15.9%)	0.019
Yes	15 (16.1%)		12 (15.4%)		27 (29.0%)	
Stroke						
No	16 (7.8%)	<0.001	24 (12.7%)	1.000	39 (19.0%)	0.001
Yes	6 (42.9%)		1 (12.5%)		8 (57.1%)	
Risk						
Low	1 (1.4%)	<0.001	8 (11.4%)	0.157	8 (11.3%)	<0.001
Intermediate- low	1 (2.9%)		2 (5.9%)		3 (8.6%)	
Intermediate- high	8 (10.1%)		9 (12.7%)		17 (21.5%)	
High	12 (35.3%)		6 (27.3%)		19 (55.9%)	

Mort- 30-day mortality; MB- Major bleeding; NACO- Net- adverse clinical outcome

As shown in Table 2, there was no statistically significant difference by gender, in terms 30-day mortality, MB and NACO. Mortality and NACO were higher in patients with provoked PTE than with spontaneous, while the difference in the rate of MB was not statistically significant. Smoking habit had no impact on any adverse outcome in the study population, but it should be noted that the majority of the patients (79%) were nonsmokers. As regards comorbidities, univariate analysis was not indicated statistically significant difference for MB, while 30- day mortality and NACO were significantly higher in patients with concomitant diabetes, arterial hypertension and stroke. In the other hand, chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure did not showed influence on the 30- day mortality, while coronary artery disease showed a trend towards significance. Also, 30-day mortality and NACO were significantly higher in the strata of the patient with high and intermediate- high estimated risk, than in low and intermediate- low strata, while regards the MB there was not the difference.

Table 3. Clinical parameters and biomarkers related to the adverse outcomes (univariate analysis)
SD- standard deviation; Med- median; Perc- percentile; TnT- troponin T

	30-day mortality		Major bleeding		Net- adverse clinical outcome		p value
	No (N=197)	Yes (N=22)	No (N=192)	Yes (N=27)	No (N=172)	Yes (N=47)	
Age (mean ± SD)	57.9±17.2	68.6±16.2	57.9±17.4	57.8±17.7	57.7±17.4	63.55±16.7	0.042
BMI (mean ± SD)	28.0±4.9	26.1±3.3	28.1±4.7	27.7±6.4	28.0±4.7	27.2±5.2	0.326
sPESI, Med (²⁵⁻⁷⁵ Perc.)	1 (0-2)	2.5 (1-3)	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)	2 (1-3)	<0.001
BNP, Med (²⁵⁻⁷⁵ Perc.)	113.0 (42.8-285.5)	498.0 (267.6-988.0)	109.5 (39.7-252.0)	176.0 (74.0-360.0)	109.5 (39.3-254.6)	331.0 (120.5-506.0)	<0.001
CRP, Med (²⁵⁻⁷⁵ Perc.)	37.2 (18.1-93.0)	95.9 (57-155)	36.0 (17.95-80.5)	59.4 (21-133)	36.2 (17.6-80.5)	92.5 (34.4-145.8)	0.001
TnT, Med (²⁵⁻⁷⁵ Perc.)	0.08 (0-0.46)	0.53 (0.07-1.10)	0.06 (0-0.45)	0.30 (0.03-0.60)	0.06 (0-0.44)	0.4 (0.06-0.90)	0.011

As can be seen from the Table 3, age is independent risk factor for 30- day mortality and NACO. Body mass index did not show significance for any adverse outcome. Also, simplified PESI score was the independent predictor of mortality and NACO, but not for MB. The average values of all biomarkers were higher in the group of patient who died, and differences were statistically significant. Similar results were obtained for composite end- point. In terms of MB, none of biomarkers did not have significance.

Table 4. Results from multivariate logistic regression models- 30 day mortality

	BNP		CRP		Troponin T	
	P value (R ²)	OR (95% CI)	P value (R ²)	OR (95% CI)	P value (R ²)	OR (95% CI)
No adj	<0.001 (0.191)	1.002 (1.001-1.003)	0.009 (0.065)	1.007 (1.002-1.012)	0.052 (0.051)	2.192 (0.995-4.830)
Adj age	0.003 (0.240)	1.002 (1.001-1.003)	0.002 (0.204)	1.009 (1.003-1.016)	0.283 (0.231)	1.618 (0.672-3.893)
Adj gender	<0.001 (0.199)	1.002 (1.001-1.003)	0.005 (0.091)	1.007 (1.002-1.013)	0.092 (0.111)	2.038 (0.891-4.662)
Adj age, DM, HTA, stroke	0.005 (0.330)	1.002 (1.001-1.003)	0.003 (0.303)	1.010 (1.003-1.017)	0.279 (0.384)	1.678 (0.658-4.282)
Adj PESI 0/1+	0.004 (0.247)	1.002 (1.001-1.003)	0.020 (0.186)	1.007 (0.001-0.012)	0.297 (0.156)	1.548 (0.681-3.520)

Multivariate analysis was performed to rule out the influence of confounding variables. The Table 4. with the models shows that troponin is only statistically significant univariate and has a small R square, while adjusting for any other variable, the model had a big R square but troponin is not significant (which indicate the influence of other factors- troponin is not an independent predictor of 30-day mortality). Unlike troponin, CRP and BNP are significant in all models, both uni and multivariate. The R square of BNP is the largest univariate, as in all other models (compared to CRP models). CRP and BNP are independent predictors of 30- day mortality. Two models which did not shown in table, also were significant- CRP adjusted with risk (p=0.011; R²=0.239; OR 1.008; 95% CI- 1.002-1.014) and CRP adjusted with risk and age (p=0.005; R²=0.300 OR 1.010; 95% CI- 1.003-1.016).

Discussion

The intention of this investigation was to find the best biomarker for prediction of adverse outcome in patient treated for APE. While predictive value of troponin and BNP in APE is well known and validated, and they are implemented in guidelines¹², CRP was less investigated as a predictor of mortality in APE, but for the prediction of MB and NACO no relevant data in literature.

The role of systemic inflammation in cardiovascular diseases (CVD), including pulmonary embolism, is well known. On the one hand, various systemic inflammatory diseases (e.g. connective tissue diseases) could increase the risk for CVD^{xiv}. Atherosclerosis, as pathological substrate for CAD, also presents an inflammatory disease. CRP, as surrogate marker of this process, play role in the activation of the classical pathway of the complement system; increases low-density lipoprotein uptake into macrophages and enhances the ability of macrophages to form foam cells; inhibits endothelial nitric oxide synthase expression in endothelial cells; activates macrophages to secrete tissue factor, a powerful procoagulant; increases PAI-1 (plasminogen activator inhibitor) expression and activity^{xv}. On the other hand, APE may induce local and systemic inflammatory response, by several mechanisms: ischemia, hypoxia, endothelial lesion etc. These facts have been confirmed both in experimental models^{xvi, xvii}, and in the study of Stewart and al. where it is shown a partially reversible, systemic acute inflammatory response in APE, established by the significant increase of biomarkers (interleukin 6, CRP, myeloperoxidase and d-dimer) at diagnosis, followed by their decrease in more of 80% of patients over the next 3 months^{xviii}. As previously mentioned inflammation may be cause or consequence of APE, but in addition reperfusion treatment could have the influence in serum level of CRP^{xix}. Also, the role of inflammation and inflammatory markers in thrombus resolution and pulmonary vessels wall remodeling is described^{xx}.

In our study, among biomarkers the best predictor of 30- day mortality was BNP, than CRP, and troponin T. Good predictive value for 30- day mortality of CRP is shown in both, univariate and multivariate analyses, where CRP was adjusted with some demographic (age, gender) or clinical (comorbidity) factors which were significant in univariate analysis (CRP and BNP are independent predictors of 30- day mortality). None of biomarkers did not show predictive value for MB, but CRP had a slight tendency toward significance ($p=0.075$), so further research on a larger sample is needed to confirm its

value. Regarding composite end- point (NACO), similar results were obtained as for 30-day mortality.

In respect of clinicodemographic factors, in our study independent predictors of 30-day mortality and NACO are age, provoked APE, diabetes, arterial hypertension and stroke. Age is implemented as prognostic factor in both PESI and sPESI score. Role of comorbidity is also well known, and our results are in concordance with previous investigations. Polo Friz et al. were estimated that in elderly patients with a hemodynamically stable PE, the Charlson comorbidity index score is an independent predictor of mortality ^{xxi}. In our investigation the 30- day mortality was three times higher in patients with provoked PTE than with spontaneous, while NACO was twice higher, and the difference for both variables was highly significant. Gjonbrataj E et al. were conduct study in Korea and they were establish that the 30-day mortality was 2-fold higher in patients with provoked PE than in those with unprovoked PE, although not statistically significant ^{xxii}.

Also, higher simplified PESI score, high and intermediate- high estimated risk are confirmed as predictors of 30- day mortality and NACO, which is consistent with the literature data ^{xxiii, xxiv, xxv}.

Conclusion.

CRP has a good predictive value for 30- day mortality and net- adverse clinical outcome, and potential for MB in patients treated for APE.

Received on December 13, 2017.

Revised on January 31, 2018.

Accepted on March 12, 2018.

Online First Marach, 2018.

References

- ¹. Bělohávek J, Dytrych V, Linhart A. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Exp Clin Cardiol* 2013;18(2):129-38.
- ². Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky RL, Sardar P et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA* 2014;311(23):2414-21.
- ³. El-Habashy MM, Khamis AA, Abdelhady AM. Prognostic value of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Egypt J Chest Dis Tuberc* 2014;63(4):1035–8.
- ⁴. Henzler T, Roeger S, Meyer M, Schoepf UJ, Nance JW Jr., Haghi D et al. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur Respir J* 2012;39(4):919–26.
- ⁵. Demir N, Ekim N, Oguzulgen IK, Bukan N. The Value of Cardiac Troponins in Diagnosis and Differential Diagnosis of Pulmonary Embolism. *J Pulmon Resp Med* 2012;2:134.
- ⁶. Weekes AJ, Thacker G, Troha D, Johnson AK, Chanler-Berat J, Norton HJ. Diagnostic Accuracy of Right Ventricular Dysfunction Markers in Normotensive Emergency Department Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Ann Emerg Med* 2016; 68(3): 277-91.
- ⁷. Ohigashi H, Haraguchi G, Yoshikawa S, Sasaki T, Kimura S, Inagaki H, et al. Comparison of biomarkers for predicting disease severity and long-term respiratory prognosis in patients with acute pulmonary embolism. *Int Heart J* 2010;51:416–20.
- ⁸. Keller K, Beule J, Schulz A, Coldewey M, Dippold W, Balzer JO. D-dimer for risk stratification in haemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism. *Adv Med Sci* 2015; 60:204-10.
- ⁹. [Abul Y](#), [Karakurt S](#), [Ozben B](#), [Toprak A](#), [Celikel T](#). C-Reactive Protein in Acute Pulmonary Embolism. [J Investig Med](#) 2011;59(1):8-14.
- ¹⁰. Koller L, Rothgerber DJ, Sulzgruber P, El-Hamid F, Förster S, Wojta J et al. History of previous bleeding and C-reactive protein improve assessment of bleeding risk in elderly patients (≥ 80 years) with myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2015; 114: 1085-91.
- ¹¹. Torbicki A, Perrier A, Konstantidines S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2008;29:2276-315.

- ¹². Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35: 3033–80.
- ¹³. Schulman S, Kearon C on behalf of the subcommittee on control of anticoagulation of the Scientific and Standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. Scientific and Standardization Committee Communication. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 692–4.
- ^{xiv}. Mason JC, Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. *Eur Heart J* 2015; 36: 482–9.
- ^{xv}. Shrivastava AK, Singh HV, Raizada A, Singh SK. C-reactive protein, inflammation and coronary heart disease. *The Egyptian Heart Journal* 2015; 67: 89–97.
- ^{xvi}. Zagorski J, Debelak J, Gellar M, Watts JA, Kline JA. Chemokines Accumulate in the Lungs of Rats with Severe Pulmonary Embolism Induced by Polystyrene Microspheres. *J Immunol* 2003;171(10):5529-36.
- ^{xvii}. Zagorski J, Kline JA. Differential effect of mild and severe pulmonary embolism on the rat lung transcriptome. *Respir Res* 2016;17:86.
- ^{xviii}. Stewart LK, Nordenholz KE, Courtney M, Kabrhel C, Jones AE, Rondina MT et al. Comparison of acute and convalescent biomarkers of inflammation in patients with acute pulmonary embolism treated with systemic fibrinolysis vs. placebo. [Blood Coagul Fibrinolysis](#) 2017; 28(8):675–80.
- ^{xix}. Araz O, Yilmazel Ucar E, Yalcin A, Kelercioglu N, Meral M, Gorguner AM and Akgun M. Predictive value of serum Hs-CRP levels for outcomes of pulmonary embolism. *Clin Respir J* 2016;10:163–7.
- ^{xx}. Cocoi AF, Pop D, Cocoi M, Serban AM, Vida-Simiti LA. Involvement of inflammatory markers in pathogenesis of venous thromboembolism. *Revista Romana de Medicina de Laborator* 2017; 25(3):227-36.
- ^{xxi}. Polo Friz H, Corno V, Orenti A, Buzzini C, Crivellari C, Petri F et al. Comorbidity assessment as predictor of short and long-term mortality in elderly patients with hemodynamically stable acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2017; 44:316–23.
- ^{xxii}. [Gjonbrataj E](#), [Kim JN](#), [Gjonbrataj J](#), [Jung HI](#), [Kim HJ](#), [Choi WI](#). Risk factors associated with provoked pulmonary embolism. [Korean J Intern Med](#). 2017;32(1):95-101.
- ^{xxiii}. Kilic T, Gunen H, Gulbas G, Hacievliyagil SS, Ozer A. Prognostic role of simplified Pulmonary Embolism Severity Index and the European Society of Cardiology Prognostic

Model in short- and long-term risk stratification in pulmonary embolism. *Pak J Med Sci* 2014;30(6):1259-64.

^{xxiv}. Mizuno A, Yamamoto T, Tanabe Y, Obayashi T, Takayama M, Nagao K. Pulmonary Embolism Severity Index and Simplified Pulmonary Embolism Severity Index Risk Scores Are Useful to Predict Mortality in Japanese Patients With Pulmonary Embolism. *Circ J* 2015; 79: 889–91.

^{xxv}. Youssef AI, ElShahat HM, Radwan AS, Al-Sadek ME. Comparison of two prognostic models for acute pulmonary embolism. *Egypt J Chest Dis Tuberc* 2016; 65: 771–9.

PAPER ACCEPTED