

Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i postępowania w ostrej zatorowości płucnej przygotowane we współpracy z European Respiratory Society (2019)

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

Autorzy/członkowie Grupy Roboczej: Stavros V. Konstantinides* (Przewodniczący; Niemcy/Grecja), Guy Meyer* (Współprzewodniczący; Francja), Cecilia Becattini (Włochy), Héctor Bueno (Hiszpania), Geert-Jan Geersing (Holandia), Veli-Pekka Harjola (Finlandia), Menno V. Huisman (Holandia), Marc Humbert¹ (Francja), Catriona Sian Jennings (Wielka Brytania), David Jiménez (Hiszpania), Nils Kucher (Szwajcaria), Irene Marthe Lang (Austria), Mareike Lankeit (Niemcy), Roberto Lorusso (Holandia), Lucia Mazzolai (Szwajcaria), Nicolas Meneveau (Francja), Fionnuala Ní Áinle (Irlandia), Paolo Prandoni (Włochy), Piotr Pruszczyk (Polska), Marc Righini (Szwajcaria), Adam Torbicki (Polska), Eric Van Belle (Francja), José Luis Zamorano (Hiszpania)

Recenzenci dokumentu: Nazzareno Galié (Koordynator Komitetu ds. Wytycznych Postępowania; Włochy), J. Simon R. Gibbs (Koordynator Komitetu ds. Wytycznych Postępowania; Wielka Brytania), Victor Aboyans (Francja), Walter Ageno (Włochy), Stefan Agewall (Norwegia), Ana G. Almeida (Portugalia), Felicita Andreotti (Włochy), Emanuele Barbato (Włochy), Johann Bauersachs (Niemcy), Andreas Baumbach (Wielka Brytania), Farzin Beygui (Francja), Jørn Carlsen (Dania), Marco De Carlo (Włochy), Marion Delcroix¹ (Belgia), Victoria Delgado (Holandia), Pilar Escribano Subias (Hiszpania), Donna Fitzsimons (Wielka Brytania), Sean Gaine¹ (Irlandia), Samuel Z. Goldhaber (Stany Zjednoczone), Deepa Gopalan (Wielka Brytania), Gilbert Habib (Francja), Sigrun Halvorsen (Norwegia), David Jenkins (Wielka Brytania), Hugo A. Katus (Niemcy), Barbro Kjellström (Szwecja), Mitja Lainscak (Słowenia), Patrizio Lancellotti (Belgia), Geraldine Lee (Wielka Brytania), Grégoire Le Gal (Kanada), Emmanuel Messas (Francja), João Morais (Portugalia), Steffen E. Petersen (Wielka Brytania), Anna Sonia Petronio (Włochy), Massimo Francesco Piepoli (Włochy), Susanna Price (Wielka Brytania), Marco Roffi (Szwajcaria), Aldo Salvi (Włochy), Olivier Sanchez¹ (Francja), Evgeny Shlyakhto (Rosja), Iain A. Simpson (Wielka Brytania), Stefan Stortecy (Szwajcaria), Matthias Thielmann (Niemcy), Anton Vonk Noordegraaf¹ (Holandia)

Deklaracje konfliktu interesów wszystkich autorów zaangażowanych w przygotowanie wytycznych zostały opublikowane na stronie internetowej ESC: www.escardio.org/guidelines.

***Autorzy korespondujący:** Stavros V. Konstantinides, Center for Thrombosis and Hemostasis, Johannes Gutenberg University Mainz, Building 403, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz, Germany, tel.: +49 613 117 6255, faks: +49 613 117 3456, e-mail: stavros.konstantinides@unimedizin-mainz.de; oraz Department of Cardiology, Democritus University of Thrace, 68100 Alexandroupolis, Greece, e-mail: skonst@med.duth.gr. Guy Meyer, Respiratory Medicine Department, Hôpital Européen Georges Pompidou, 20 Rue Leblanc, 75015 Paris, France, tel.: +33 156 093 461, faks: +33 156 093 255, e-mail: guy.meyer@aphp.fr; oraz Université Paris Descartes, 15 rue de l'École de médecine 75006 Paris, France.

Afilacje autorów/członków Grupy Roboczej wymieniono w Załączniku.

Członków Komisji ESC ds. Wytycznych Postępowania (CPG) oraz recenzentów dokumentu ze strony narodowych towarzystw kardiologicznych wchodzących w skład ESC wymieniono w Załączniku.

¹ Reprezentant ERS

Jednostki ESC zaangażowane w przygotowanie dokumentu

Asocjacje: Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA)

Rady: Council on Cardiovascular Primary Care

Grupy Robocze: Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Cardiovascular Surgery, Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function, Thrombosis

Treść niniejszych wytycznych ESC została opublikowana wyłącznie do użytku osobistego i edukacyjnego. Nie zezwala się na użycie komercyjne. Żadna część wytycznych ESC nie może być tłumaczona ani kopiowana w żaden sposób bez pisemnej zgody ESC. Zgodę można uzyskać poprzez złożenie pisemnego podania do wydawcy „European Heart Journal”, który posiada upoważnienie do wydawania takiej zgody w imieniu ESC: Oxford University Press (journals.permissions@oxfordjournals.org).

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

© The European Society of Cardiology 2019. Wszystkie prawa zastrzeżone.

Prośby o zgodę na publikację prosimy kierować na adres: journals.permissions@oup.com.

Tłumaczyła: lek. Maria Referowska

Konsultowali: prof. dr hab. n. med. Katarzyna Stolarz-Skrzypek, prof. dr hab. n. med. Grzegorz Kopec, prof. dr hab. n. med. Piotr Pruszczyk

Suplement zawierający informacje źródłowe oraz szczegółowe omówienie danych, które stanowiły podstawę do opracowania niniejszych wytycznych, został opublikowany na stronie: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehz405#supplementary-data>, a jego polska wersja na stronach Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (www.ptkardio.pl/Wytyczne-278) oraz „Kardiologii Polskiej” (www.mp.pl/kardiologiapolska).

SPIS TREŚCI

1. Preambuła	11	5.4. Kожарzenie parametrów i skal w celu oceny ciężkości zatorowości płucnej	29
2. Wstęp	13	5.5. Uwzględnienie okoliczności obciążających i chorób współistniejących w ocenie ryzyka w ostrej zatorowości płucnej	30
2.1. Dlaczego potrzebujemy nowych wytycznych dotyczących diagnostyki i postępowania w zatorowości płucnej?	13	5.6. Strategia oceny rokowania	30
2.2. Co nowego w wytycznych z 2019 roku?	13	5.7. Zalecenia dotyczące oceny rokowania	32
2.2.1. Nowe/zaktualizowane koncepcje w 2019 roku	13	6. Leczenie w ostrej fazie	32
2.2.2. Zmiany w zaleceniach 2014–2019	13	6.1. Wspomaganie hemodynamiczne i oddechowe	32
2.2.3. Główne nowe zalecenia w 2019 roku	13	6.1.1. Tlenoterapia i wentylacja	32
3. Uwagi ogólne	13	6.1.2. Farmakoterapia ostrej prawokomorowej niewydolności serca	33
3.1. Epidemiologia	13	6.1.3. Mechaniczne wspomaganie krążenia i utlenowanie	34
3.2. Czynniki predysponujące	13	6.1.4. Zaawansowane zabiegi resuscytacyjne w zatrzymaniu krążenia	34
3.3. Patofizjologia i czynniki determinujące punkty końcowe	17	6.2. Wstępne leczenie przeciwkrzepliwe	34
4. Rozpoznanie	19	6.2.1. Parenteralne leczenie przeciwkrzepliwe	34
4.1. Obraz kliniczny	19	6.2.2. Doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K	34
4.2. Ocena prawdopodobieństwa klinicznego (przed testem)	20	6.2.3. Antagoniści witaminy K	35
4.3. Unikanie nadużywania badań diagnostycznych w zatorowości płucnej	20	6.3. Leczenie reperfuzyjne	35
4.4. Oznaczanie dimeru D	21	6.3.1. Tromboliza systemowa	35
4.4.1. Wartości odcięcia dimeru D dostosowane do wieku	21	6.3.2. Przeszkórne leczenie z użyciem cewnika	36
4.4.2. Wartości odcięcia dimeru D dostosowane do prawdopodobieństwa klinicznego	21	6.3.3. Embolektomia chirurgiczna	37
4.4.3. Przyłózkowe metody oznaczania dimeru D	21	6.4. Interdyscyplinarne zespoły ds. zatorowości płucnej	37
4.5. Angiografia płucna metodą tomografii komputerowej	21	6.5. Filtry do żyły głównej	37
4.6. Scyntygrafia płuc	22	6.6. Zalecenia dotyczące leczenia w ostrej fazie zatorowości płucnej wysokiego ryzyka	38
4.7. Angiografia płucna	23	6.7. Zalecenia dotyczące leczenia w ostrej fazie zatorowości płucnej pośredniego lub niskiego ryzyka	38
4.8. Angiografia rezonansu magnetycznego	24	6.8. Zalecenia dotyczące interdyscyplinarnych zespołów ds. zatorowości płucnej	38
4.9. Echokardiografia	24	6.9. Zalecenia dotyczące filtrów do żyły głównej dolnej	38
4.10. Ultrasonografia uciskowa	25	6.10. Zalecenia dotyczące wczesnego wypisu i leczenia w domu	40
4.11. Zalecenia dotyczące diagnostyki	26	7. Zintegrowane rozpoznanie i leczenie oparte na ocenie ryzyka	40
4.12. Wenografia metodą tomografii komputerowej	26	7.1. Strategie diagnostyczne	40
5. Ocena ciężkości zatorowości płucnej i ryzyka wczesnego zgonu	26	7.1.1. Podejrzenie zatorowości płucnej z niestabilnością hemodynamiczną	40
5.1. Wskaźniki kliniczne ciężkości zatorowości płucnej	26	7.1.2. Podejrzenie zatorowości płucnej bez niestabilności hemodynamicznej	40
5.2. Obrazowanie wielkości i czynności prawej komory	26		
5.2.1. Echokardiografia	26		
5.2.2. Angiografia płucna metodą tomografii komputerowej	26		
5.3. Biomarkery laboratoryjne	28		
5.3.1. Markery uszkodzenia mięśnia sercowego	28		
5.3.2. Markery dysfunkcji prawej komory	29		
5.3.3. Inne biomarkery laboratoryjne	29		

7.1.2.1. Strategia oparta na angiografii płucnej metodą tomografii komputerowej	40
7.1.2.2. Strategia oparta na scyntygrafii wentylacyjno-perfuzyjnej	41
7.2. Strategie leczenia	42
7.2.1. Leczenie zatorowości płucnej wysokiego ryzyka w trybie pilnym	42
7.2.2. Leczenie zatorowości płucnej pośredniego ryzyka	42
7.2.3. Postępowanie w zatorowości płucnej niskiego ryzyka: wybór chorych kwalifikujących się do wczesnego wypisu i leczenia w domu	44
8. Przewlekłe leczenie i zapobieganie nawrotom	45
8.1. Ocena ryzyka nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej	45
8.2. Ryzyko krwawienia związane z leczeniem przeciwkrzepliwym	47
8.3. Schematy i czas trwania leczenia doustnymi antykoagulantami niebędącymi antagonistami witaminy K oraz innymi lekami przeciwzakrzepowymi	47
8.4. Zalecenia dotyczące schematu leczenia i czasu trwania leczenia przeciwkrzepliwego w zatorowości płucnej u pacjentów bez nowotworu	48
8.5. Postępowanie w zatorowości płucnej u chorych z nowotworem złośliwym	48
8.6. Zalecenia dotyczące schematu leczenia i czasu trwania leczenia przeciwkrzepliwego w zatorowości płucnej u pacjentów z czynnym nowotworem złośliwym	51
9. Zatorowość płucna a ciąża	51
9.1. Epidemiologia i czynniki ryzyka zatorowości płucnej w ciąży	51
9.2. Rozpoznanie zatorowości płucnej w ciąży	51
9.2.1. Kliniczne skale predykcyjne i dimery D	51
9.2.2. Badania obrazowe	51
9.3. Leczenie zatorowości płucnej w ciąży	53
9.3.1. Rola interdyscyplinarnej kardiogrupy ds. ciąży	54
9.4. Zatorowość płynem owodniowym	54
9.5. Zalecenia dotyczące zatorowości płucnej w ciąży	55
10. Długoterminowe następstwa zatorowości płucnej	55
10.1. Przetrwale objawy i ograniczenia czynnościowe po zatorowości płucnej	55
10.2. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne	56
10.2.1. Epidemiologia, patofizjologia i historia naturalna	56
10.2.2. Obraz kliniczny i rozpoznanie	57
10.2.3. Leczenie operacyjne	58
10.2.4. Balonowa angioplastyka płucna	59
10.2.5. Leczenie farmakologiczne	59
10.3. Strategie monitorowania pacjentów po zatorowości płucnej	59
10.4. Zalecenia dotyczące monitorowania po ostrej zatorowości płucnej	62
11. Zatorowość płucna o etiologii innej niż zakrzepowa	62
12. Najważniejsze informacje	62
13. Luki w danych naukowych	62
14. Co należy, a czego nie należy robić – przesłania z wytycznych	63
15. Suplement	63
16. Załącznik	63
17. Piśmiennictwo	66

ZALECENIA

Nowe/zaktualizowane koncepcje w 2019 roku	14
Zmiany w zaleceniach 2014–2019	15
Główne nowe zalecenia w 2019 roku	15
Zalecenia dotyczące diagnostyki	27
Zalecenia dotyczące oceny rokowania	32
Zalecenia dotyczące leczenia w ostrej fazie zatorowości płucnej wysokiego ryzyka	38

Zalecenia dotyczące leczenia w ostrej fazie zatorowości płucnej pośredniego lub niskiego ryzyka	39
Zalecenia dotyczące interdyscyplinarnych zespołów ds. zatorowości płucnej	39
Zalecenia dotyczące filtrów do żyły głównej dolnej	39
Zalecenia dotyczące wczesnego wypisu i leczenia w domu	40
Zalecenia dotyczące schematu leczenia i czasu trwania leczenia przeciwkrzepliwego w zatorowości płucnej u pacjentów bez nowotworu	49
Zalecenia dotyczące schematu leczenia i czasu trwania leczenia przeciwkrzepliwego w zatorowości płucnej u pacjentów z czynnym nowotworem złośliwym	50
Zalecenia dotyczące zatorowości płucnej w ciąży	55
Zalecenia dotyczące monitorowania po ostrej zatorowości płucnej	61
Co należy, a czego nie należy robić	64

SPIS TABEL

Tabela 1. Klasy zaleceń	12
Tabela 2. Poziom wiarygodności danych naukowych	12
Tabela 3. Czynniki predysponujące do żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (dane zmodyfikowane na podstawie publikacji Rogersa i wsp. oraz Andersona i Spencera)	16
Tabela 4. Definicja niestabilności hemodynamicznej określającej ostrą zatorowość płucną wysokiego ryzyka	19
Tabela 5. Zmodyfikowana kliniczna skala predykcyjna (skala Genewska) dla zatorowości płucnej	20
Tabela 6. Badania obrazowe wykonywane w celu rozpoznania zatorowości płucnej	23
Tabela 7. Oryginalny i uproszczony wskaźnik ciężkości zatorowości płucnej (Pulmonary Embolism Severity Index)	30
Tabela 8. Klasyfikacja ciężkości zatorowości płucnej i ryzyka wczesnego (wewnątrzszpitalnego lub 30-dniowego) zgonu	31
Tabela 9. Leczenie prawokomorowej niewydolności serca w ostrej zatorowości płucnej wysokiego ryzyka	33
Tabela 10. Schematy leczenia trombolitycznego, dawki i przeciwskazania	36
Tabela 11. Podział czynników ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej na podstawie ryzyka jej nawrotu w perspektywie długoterminowej	46
Tabela 12. Szacowane dawki promieniowania pochłoniętego w trakcie procedur wykorzystywanych w diagnostyce zatorowości płucnej (na podstawie różnych pozycji piśmiennictwa)	52
Tabela 13. Czynniki ryzyka i stany predysponujące do przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego	57

SPIS RYCIN

Rycina 1. Trendy dotyczące rocznych wskaźników zapadalności i wskaźników śmiertelności w zatorowości płucnej na świecie, na podstawie danych z różnych źródeł	16
Rycina 2. Główne czynniki przyczyniające się do załamania hemodynamicznego i zgonu w ostrej zatorowości płucnej	18
Rycina 3. Przedstawienie graficzne parametrów echokardiografii przekłatkowej w ocenie przeciążenia ciśnieniowego prawej komory	24
Rycina 4. Algorytm diagnostyczny u chorych z podejrzeniem zatorowości płucnej wysokiego ryzyka i niestabilnych hemodynamicznie	41
Rycina 5. Algorytm diagnostyczny u chorych z podejrzeniem zatorowości płucnej bez niestabilności hemodynamicznej	42
Rycina 6. Główna rycina. Strategia postępowania w ostrej zatorowości płucnej w oparciu o ryzyko	43
Rycina 7. Badania diagnostyczne i postępowanie przy podejrzeniu zatorowości płucnej w czasie ciąży i do 6 tygodni po porodzie	52
Rycina 8. Strategia monitorowania i rozpoznawania długotrwałych powikłań zatorowości płucnej	60

SKRÓTY I AKRONIMY

- AFE** (*amniotic fluid embolism*) – zatorowość płynem owodniowym
- ASA** – kwas acetylosalicylowy
- BNP** (*B-type natriuretic peptide*) – peptyd natriuretyczny typu B
- BP** (*blood pressure*) – ciśnienie tętnicze
- BPA** (*balloon pulmonary angioplasty*) – balonowa angioplastyka płucna
- CI** (*confidence interval*) – przedział ufności
- CO** (*cardiac output*) – pojemność minutowa
- CPET** (*cardiopulmonary exercise testing*) – sercowo-płucny test wysiłkowy
- CPG** (Committee for Practice Guidelines) – Komisja ds. Wytycznych Postępowania
- CrCl** (*creatinine clearance*) – klirens kreatyniny
- CT** (*computed tomogram/tomographic/tomography*) – tomograf komputerowy / tomografia komputerowa
- CTED** (*chronic thromboembolic disease*) – przewlekła choroba zakrzepowo-zatorowa
- CTEPH** (*chronic thromboembolic pulmonary hypertension*) – przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne
- CTPA** (*computed tomography pulmonary angiography/angiogram*) – angiografia płucna/angiogram metodą tomografii komputerowej
- CUS** (*compression ultrasonography*) – ultrasonografia uciskowa
- DVT** (*deep vein thrombosis*) – zakrzepica żył głębokich
- ECMO** (*extracorporeal membrane oxygenation*) – pozaustrojowe utlenowanie przez błonowe
- EHRA** (European Heart Rhythm Association) – Europejskie Stowarzyszenie Rytmu Serca
- ELISA** (*enzyme-linked immunosorbent assay*) – metoda immunoadsorpcji enzymatycznej
- ERS** – European Respiratory Society
- ESC** (European Society of Cardiology) – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
- FAST** (H-FABP, Syncope, Tachycardia) – H-FABP, omdlenie, tachykardia
- GUSTO** – Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries
- H-FABP** (*heart-type fatty acid-binding protein*) – sercowe białko wiążące kwasy tłuszczowe
- HR** (*hazard ratio*) – hazard względny
- INR** (*international normalized ratio*) – międzynarodowy współczynnik znormalizowany
- i.v.** (*intravenous*) – dożylnie
- IVC** (*inferior vena cava*) – żyła główna dolna
- LA** (*left atrium*) – lewy przedsionek
- LMWH** (*low-molecular weight heparin*) – heparyna drobnocząsteczkowa
- LSU** – jednostki aktywujące lipazę lipoproteinową
- LV** (*left ventricle/ventricular*) – lewa komora/lewokomorowy
- mGy** – miligrej
- MRA** (*magnetic resonance angiography*) – angiografia rezonansu magnetycznego
- mSv** – milisievert
- NCT** (*national clinical trial*) – narodowe badanie kliniczne
- NOAC** (*non-vitamin K antagonist oral anticoagulant*) – doustny antykoagulant niebędący antagonistą witaminy K
- NT-proBNP** (*N-terminal pro B-type natriuretic peptide*) – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B
- NYHA** – New York Heart Association
- OR** (*odds ratio*) – iloraz szans
- PAH** (*pulmonary arterial hypertension*) – tętnicze nadciśnienie płucne
- PAP** (*pulmonary artery pressure*) – ciśnienie w tętnicy płucnej
- PE** (*pulmonary embolism*) – zatorowość płucna
- PEA** (*pulmonary endarterectomy*) – endarterektomia płucna
- PEITHO** – Pulmonary Embolism Thrombolysis trial
- PERC** (Pulmonary Embolism Rule-out Criteria) – kryteria wykluczenia zatorowości płucnej
- PERT** (Pulmonary Embolism Response Team) – Zespół Terapii Zatorowości Płucnej
- PESI** (Pulmonary Embolism Severity Index) – wskaźnik ciężkości zatorowości płucnej
- PH** (*pulmonary hypertension*) – nadciśnienie płucne
- PIOPED** – Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis
- PISAPED** – Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis
- PREPIC** – Prevention of Recurrent Pulmonary Embolism by Vena Cava Interruption
- PVR** (*pulmonary vascular resistance*) – płucny opór naczyniowy
- RA** (*right atrium/atrial*) – prawy przedsionek/przedsionkowy
- RCT** (*randomized controlled trial*) – randomizowane badanie kontrolowane
- RR** (*relative risk*) – ryzyko względne
- rtPA** (*recombinant tissue-type plasminogen activator*) – rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu
- RV** (*right ventricle/ventricular*) – prawa komora/komorowy
- SaO₂** (*arterial oxygen saturation*) – saturacja tlenem krwi tętniczej
- SPECT** (*single-photon emission computed tomography*) – tomografia emisyjna pojedynczego fotonu
- SPESI** (simplified Pulmonary Embolism Severity Index) – uproszczony wskaźnik ciężkości zatorowości płucnej
- TAPSE** (*tricuspid annular plane systolic excursion*) – skurczowa amplituda ruchu pierścienia trójdzielnego
- TOE** (*transoesophageal echocardiography/echocardiogram*) – echokardiografia przezprzeżykowa/echokardiogram
- TTE** (*transthoracic echocardiography/echocardiogram*) – echokardiografia przezklatkowa/echokardiogram
- TTR** (*time in therapeutic range*) – czas utrzymywania terapeutycznego zakresu wartości INR
- TV** (*tricuspid valve*) – zastawka trójdzielna
- UFH** (*unfractionated heparin*) – heparyna niefrakcjonowana
- VKA** (*vitamin K antagonist*) – antagonistą witaminy K
- V/Q** (*ventilation/perfusion [lung scintigraphy]*) – wentylacyjno-perfuzyjna (scyntygrafia płuc)
- VTE** (*venous thromboembolism*) – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

1. Preambuła

Wytyczne podsumowują dostępne dane naukowe, aby wspierać personel medyczny w wyborze najlepszych strategii postępowania u indywidualnego pacjenta z określoną chorobą. Wytyczne i ich zalecenia powinny ułatwiać podejmowanie decyzji w codziennej praktyce klinicznej. Niezależnie od tego ostateczne decyzje dotyczące indywidualnego chorego musi podejmować – adekwatnie do sytuacji oraz w uzgodnieniu z pacjentem bądź z jego opiekunem – zajmujący się nim specjalista.

W ostatnich latach Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) oraz inne organizacje i towarzystwa naukowe wydały bardzo wiele wytycznych. Z uwagi na ich istotny wpływ na podejmowanie decyzji klinicznych wprowadzono kryteria jakościowe, tak aby proces ich przygotowywania był przejrzysty dla późniejszych użytkowników. Regulacje obowiązujące w przygotowywaniu i wydawaniu wytycznych są dostępne na stronie internetowej ESC (pod adresem <http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines->

TABELA 1. Klasy zaleceń

Klasa zaleceń	Definicja	Stosowane wyrażenia
I	dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne i skuteczne	zaleca się / jest wskazane
II	dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne	
Iia	dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu	należy rozważyć
Iib	użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie	można rozważyć
III	dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	nie zaleca się

TABELA 2. Poziom wiarygodności danych naukowych

poziom A	dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz
poziom B	dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji
poziom C	uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów

SŁOWA KLUCZOWE

wytyczne, zatorowość płucna, zakrzepica żylna, wstrząs, duszność, niewydolność serca, prawa komora, rozpoznanie, ocena ryzyka, echokardiografia, biomarkery, leczenie, przeciwkrzepliwie, tromboliza, ciąża, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, embolektomia

-development/Writing-ESC-Guidelines). Wytyczne ESC prezentują oficjalne stanowisko ESC na dany temat i są regularnie aktualizowane.

ESC prowadzi wiele rejestrów, które odgrywają kluczową rolę w ocenie procesów diagnostyczno-terapeutycznych, efektywności wykorzystywania zasobów i przestrzegania wytycznych. Rejestry te służą lepszemu zrozumieniu praktyki klinicznej w Europie i na świecie dzięki danym zgromadzonym podczas rutynowej praktyki klinicznej.

Wytyczne przygotowywane są wraz z dodatkowymi materiałami edukacyjnymi dopasowanymi do środowiskowych i zawodowych potrzeb kardiologów i specjalistów w dziedzinach pokrewnych. Zbieranie wysokiej jakości danych obserwacyjnych w odpowiednich odstępach czasu od wydania wytycznych ESC pomaga oceniać stopień ich wdrożenia, zwłaszcza w odniesieniu do głównych punktów końcowych, zdefiniowanych przez Komisję ds. Edukacji i ds. Wytycznych ESC, a także członków odpowiedzialnych za nie Grup Roboczych.

Członkowie Grupy Roboczej odpowiedzialnej za niniejsze wytyczne zostali wybrani przez ESC z uwzględnieniem podgrup specjalistycznych, co pozwoliło zgromadzić reprezentację specjalistów zaangażowanych w opiekę medyczną nad pacjentami ze schorzeniami, które stanowią przedmiot niniejszych wytycznych. Tak wybrana grupa ekspertów podjęła się wszechstronnego przeglądu dostępnych danych naukowych dotyczących po-

stępowania w omawianych schorzeniach zgodnie z zasadami Komisji ESC ds. Wytycznych Postępowania (CPG). Dokonano także krytycznej oceny procedur diagnostycznych i terapeutycznych, uwzględniając ocenę stosunku korzyści do ryzyka. Poziom wiarygodności danych naukowych oraz klasę zalecenia dla poszczególnych sposobów postępowania wyważono i uszeregowano zgodnie z określonymi przez ESC skalami, które przedstawiono w **TABELACH 1 i 2**.

Eksperti wchodzący w skład grup odpowiedzialnych za spisanie i zrecenzowanie wytycznych złożyli deklaracje odnośnie do konfliktu interesów, uwzględniając wszelkie powiązania, które mogłyby być postrzegane jako potencjalne lub rzeczywiste źródła takiego konfliktu. Deklaracje zostały zebrane w jeden plik, który jest dostępny na stronie ESC (pod adresem <http://www.escardio.org/guidelines>). Zmiany, które powstawały w trakcie spisywania wytycznych, były zgłaszane do ESC i stanowiły podstawę aktualizacji tych oświadczeń. Grupa Robocza przygotowująca wytyczne otrzymała za tę pracę wsparcie finansowe wyłącznie od ESC, bez finansowego udziału przedsiębiorstw branży medycznej.

CPG nadzoruje i koordynuje przygotowanie nowych wytycznych. Odpowiada ponadto za proces ich zatwierdzania. Wytyczne ESC podlegają szczegółowym recenzjom, które przeprowadzają CPG oraz eksperci zewnętrzni. Po uwzględnieniu koniecznych poprawek wszyscy eksperci wchodzący w skład Grupy Roboczej akceptują wytyczne. Ostateczną wersję dokumentu aprobuje CPG, a na swoich łamach publikuje „European Heart Journal”. Wytyczne opracowano na podstawie starannej analizy aktualnej wiedzy naukowej i medycznej z uwzględnieniem dostępnych danych.

Proces przygotowania wytycznych ESC obejmuje także przygotowanie narzędzi edukacyjnych i programów wdrażania tych zaleceń, takich jak: skrócone wersje kieszonkowe, slajdy podsumowujące, foldery z kluczowymi informacjami, podsumowania dla niespecjalistów, a także wersje elektroniczne w formie aplikacji na urządzenia mobilne itd. Wersje te są ograniczone, a zatem w poszukiwaniu dokładniejszych informacji użytkownik powinien zawsze sięgać do pełnej wersji tekstu wytycznych, udostępnianej bez żadnych ograniczeń na stronach ESC i „European Heart Journal”. Narodowe towarzystwa wchodzące w skład ESC zachęca się do aprobowania, tłumaczenia i wdrażania wszystkich wytycznych ESC. Programy wdrożeniowe są potrzebne, ponieważ – jak udowodniono – to właśnie dzięki rzetelnemu stosowaniu rekomendacji klinicznych można poprawić wyniki leczenia.

Pracownicy opieki zdrowotnej powinni uwzględniać wytyczne ESC w swojej całościowej ocenie klinicznej, a także używać ich do planowania i realizacji strategii prewencyjnych, diagnostycznych i terapeutycznych w praktyce medycz-

nej. Wytyczne ESC nie znoszą jednak, w jakimkolwiek zakresie, indywidualnej odpowiedzialności pracowników medycznych za podejmowanie właściwych decyzji – adekwatnych do stanu klinicznego danego pacjenta, a także uwzględniających jego opinię albo – jeśli to uzasadnione i konieczne – opinię jego opiekuna. Obowiązkiem pracownika medycznego jest ponadto zweryfikowanie przepisów i regulacji aktualnie obowiązujących w każdym z krajów, zanim zastosuje określony lek czy urządzenie medyczne.

2. Wstęp

2.1. Dlaczego potrzebujemy nowych wytycznych dotyczących diagnostyki i postępowania w zatorowości płucnej?

Niniejszy dokument poprzedzały wytyczne ESC, które koncentrowały się na zagadnieniach dotyczących postępowania klinicznego w zatorowości płucnej (PE) i zostały opublikowane w latach 2000, 2008 i 2014. Wiele spośród zaleceń utrzymano lub wzmocniono ich siłę. Niemniej nowe dane poszerzyły lub zmodyfikowały wiedzę dotyczącą optymalnego rozpoznawania, oceny i leczenia pacjentów z PE. Te nowe aspekty powiązane z wcześniejszą wiedzą, aby zaproponować optymalne i – jeśli to tylko możliwe – obiektywnie zweryfikowane strategie postępowania u pacjentów z podejrzeniem PE lub z już potwierdzoną chorobą. W celu ograniczenia objętości drukowanego tekstu dodatkowe informacje, tabele, ryciny i piśmiennictwo udostępniono w postaci suplementu na stronie internetowej ESC (www.escardio.org).

Niniejsze wytyczne koncentrują się na rozpoznawaniu i leczeniu ostrej PE u dorosłych pacjentów. Szczegółowe informacje związane z diagnostyką i postępowaniem w zakrzepicy żył głębokich (DVT) można odnaleźć we wspólnie opracowanym dokumencie Grup Roboczych ESC ds. Chorób Aorty i Naczyń Obwodowych oraz Krążenia Płucnego i Czynności Prawej Komory.¹

2.2. Co nowego w wytycznych z 2019 roku?

2.2.1. Nowe/zaktualizowane koncepcje w 2019 roku

Zob. s. 14.

2.2.2. Zmiany w zaleceniach 2014–2019

Zob. s. 15.

2.2.3. Główne nowe zalecenia w 2019 roku

Zob. s. 15.

3. Uwagi ogólne

3.1. Epidemiologia

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE), klinicznie przebiegająca pod postacią DVT lub PE, stanowi na świecie trzecią – po zawale mięśnia sercowego i udarze mózgu – najczęstszą przyczynę ostrego zespołu sercowo-naczyniowego.² W badaniach epidemiologicznych roczne wskaźniki zapadalności na PE zawierają się w prze-

dziale 39–115 na 100 000 osób, a dla DVT wynoszą 53–162 na 100 000 osób.^{3,4} Dane przekrojowe wskazują, że zapadalność na VTE jest prawie ośmiokrotnie większa wśród osób w wieku ≥ 80 lat niż w piątej dekadzie życia.³ Równoległe długoterminowe badania ujawniły tendencję wzrostową rocznej zapadalności na PE.⁴⁻⁷ Dane te nie tylko pokazują istotne, związane z hospitalizacją i potencjalnie możliwe do uniknięcia pośrednie wydatki roczne z powodu VTE (szacunkowo około 8,5 miliarda euro w Unii Europejskiej),⁸ ale też odzwierciedlają wagę problemu PE i DVT w starzejących się populacjach Europy i innych części świata. Co więcej – sugerują, że w nadchodzących latach VTE będzie w coraz większym stopniu obciążała systemy opieki zdrowotnej na całym świecie.

PE może być przyczyną $\leq 300\,000$ zgonów rocznie w Stanach Zjednoczonych, w związku z czym zajmuje wysokie miejsce wśród przyczyn śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.³ W sześciu krajach europejskich z całkowitą liczebnością populacji wynoszącą 454 400 000 ponad 370 000 zgonów w 2004 roku wiązało się z VTE, jak oszacowano na podstawie modelu epidemiologicznego.⁹ Spośród tych pacjentów 34% zmarło nagle lub w ciągu kilku godzin od wystąpienia zdarzenia, przed możliwością rozpoczęcia lub uzyskania efektu terapii. Wśród pozostałych chorych zgon wynikający z ostrej PE rozpoznano pośmiertnie u 59%, a tylko 7% pacjentów, którzy zmarli wcześniej, miało prawidłowo rozpoznaną PE przed zgonem.⁹

Analizy trendów w czasie w populacjach Europy, Azji i Ameryki Północnej sugerują możliwy spadek współczynnika śmiertelności z powodu ostrej PE.^{4-7,10,11} Szersze zastosowanie skuteczniejszych terapii i interwencji oraz – przypuszczalnie – częstsze postępowanie oparte na wytycznych^{12,13} to najbardziej prawdopodobne zjawiska, które w ostatnich latach wywarły istotny korzystny wpływ na rokowanie w PE. Współcześnie można jednak również odnotować tendencję do nadrozpoznowania PE (subsegmentalnej lub nawet nieistniejącej),¹⁴ co z kolei może doprowadzić do fałszywego spadku wskaźnika śmiertelności przez zawyżenie mianownika, tj. całkowitej liczby przypadków PE.

RYCINA 1 podsumowuje istniejące dane dotyczące globalnych trendów w PE, podkreślając rosnącą zapadalność równoległe ze spadkiem wskaźnika śmiertelności w okresie ~ 15 lat.

U dzieci badania wskazują na roczną zapadalność na VTE zawartą w przedziale 53–57 na 100 000 hospitalizowanych pacjentów^{19,20} i 1,4–4,9 na 100 000 populacji ogólnej.^{21,22}

3.2. Czynniki predysponujące

Do VTE predysponuje duża grupa czynników środowiskowych i genetycznych – ich listę zawiera **TABELA 3**. Uważa się, że do VTE dochodzi

Nowe/zaktualizowane koncepcje w 2019 roku

rozpoznanie

Alternatywnie do stałych wartości odcięcia dimeru D można używać wartości odcięcia dostosowanych do wieku lub do prawdopodobieństwa klinicznego

Zaktualizowano dane dotyczące dawek promieniowania przy stosowaniu CTPA lub scyntygrafii płuc w celu diagnostyki PE (TAB. 6)

ocena ryzyka

Sformułowano precyzyjną definicję niestabilności hemodynamicznej i PE wysokiego ryzyka (TAB. 4)

Zalecono ocenę ciężkości PE i ryzyka wczesnego zgonu związanego z PE połączoną z uwzględnieniem chorób współistniejących / okoliczności obciążających i ogólnego ryzyka zgonu

Podkreślono obowiązek zachowania czujności w odniesieniu do możliwej dysfunkcji RV, której obecność wpływa negatywnie na wczesne punkty końcowe u pacjentów obciążonych „niskim ryzykiem” ocenianym na podstawie skal klinicznych

leczenie w ostrej fazie

Poddano gruntownej analizie rozdział poświęcony wsparciu hemodynamicznemu, jak również wspomaganie oddechowemu w PE wysokiego ryzyka (ROZDZ. 6.1)

Zaproponowano algorytm postępowania przeznaczony dla pacjentów z PE wysokiego ryzyka (RYC. UZUP. 1 w SUPLEMENCIE)

Zalecono stosowanie NOAC jako leczenia przeciwkrzepliwego pierwszego wyboru u pacjentów kwalifikujących się do takiej terapii; VKA stanowią alternatywę dla NOAC

Zaktualizowano algorytm postępowania uwzględniający ryzyko (RYC. 6), zalecając ocenę: klinicznej ciężkości PE, okoliczności obciążających / chorób współistniejących oraz dysfunkcji RV

przewlekłe leczenie po upływie pierwszych 3 mies.

Sklasyfikowano czynniki ryzyka nawrotu VTE według wysokiego, pośredniego lub niskiego ryzyka nawrotu (TAB. 11)

Omówiono potencjalne wskazania do przedłużonego leczenia przeciwkrzepliwego, uwzględniając obecność mniejszego, przejściowego lub odwracalnego czynnika ryzyka pierwszego epizodu PE, obecność jakiegokolwiek przetrwałego czynnika ryzyka bądź brak identyfikowalnego czynnika ryzyka

Nie podtrzymano dalszego stosowania terminologii „niesprovokowana” vs „sprowokowana” PE/VTE ze względu na potencjalnie wprowadzającą w błąd interpretację tych określeń i ich nieprzydatność z punktu widzenia podejmowania decyzji dotyczących czasu trwania leczenia przeciwkrzepliwego

Skale ryzyka nawrotu VTE przedstawiono i omówiono równoległe ze skalami ryzyka krwawienia u chorych leczonych przeciwkrzepliwie (odpowiednio TAB. UZUP. 13 i TAB. UZUP. 14 w SUPLEMENCIE)

Należy rozważyć stosowanie zredukowanej dawki apiksabanu lub rywaroksabanu w ramach przedłużonego leczenia przeciwkrzepliwego po upływie pierwszych 6 mies. leczenia

PE w chorobie nowotworowej

Należy rozważyć stosowanie edoksabanu lub rywaroksabanu alternatywnie do LMWH, z obowiązkiem zachowania ostrożności u pacjentów z nowotworem złośliwym przewodu pokarmowego, ze względu na podwyższone ryzyko krwawienia w trakcie terapii NOAC

PE w ciąży

Zaproponowano algorytm diagnostyczny przeznaczony do wykorzystania w razie podejrzenia PE w ciąży (RYC. 7)

Przedstawiono zaktualizowane dane dotyczące promieniowania pochłanianego w trakcie procedur wykonywanych w celu rozpoznania PE w ciąży (TAB. 12)

długoterminowe następstwa

Zaproponowano zintegrowany model opieki nad pacjentem w celu zapewnienia optymalnego przejścia pod opiekę ambulatoryjną chorego wypisanego ze szpitala

Zalecenia dotyczące opieki nad chorym zostały rozszerzone na cały zakres objawów i ograniczenia wydolności czynnościowej po epizodzie PE, nie tylko CTEPH

Zaproponowano nowy kompleksowy algorytm monitorowania pacjenta po epizodzie ostrej PE (RYC. 8)

Skróty: CTEPH – przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne, CTPA – angiografia płucna metodą tomografii komputerowej, LMWH – heparyna drobnocząsteczkowa, NOAC – doustny antykoagulant niebędący antagonistą witaminy K, PE – zatorowość płucna, RV – prawa komora, VKA – antagonisty witaminy K, VTE – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Zmiany w zaleceniach 2014–2019

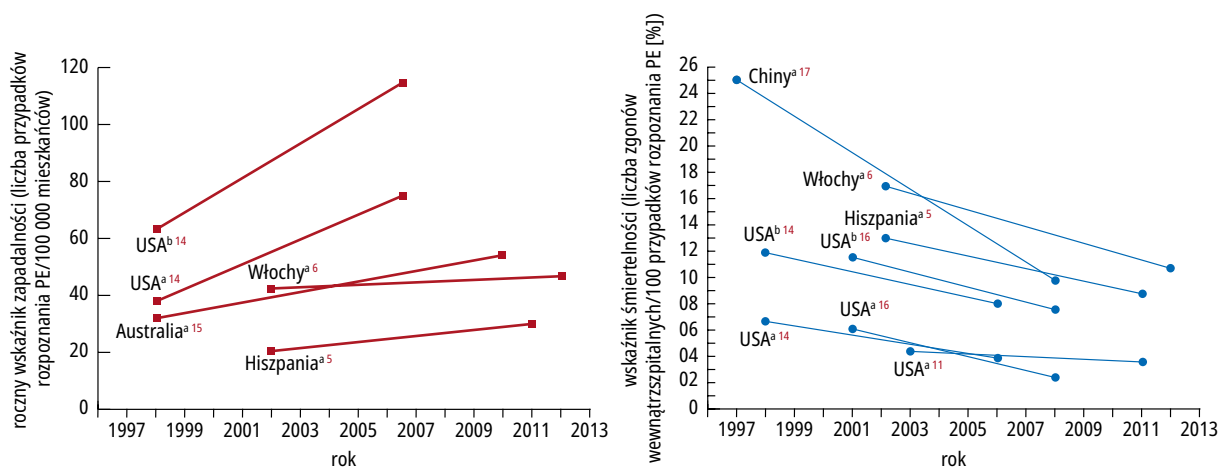
Zalecenie	2014	2019
Zaleca się ratunkową terapię trombolityczną u pacjentów, u których dochodzi do pogorszenia stanu hemodynamicznego	IIa	I
Należy rozważyć embolektomię chirurgiczną lub leczenie z użyciem cewnika jako alternatywę dla ratunkowej trombolizy u pacjentów z pogorszeniem stanu hemodynamicznego	IIb	IIa
Należy rozważyć oznaczenie dimeru D i wykorzystanie klinicznych skal predykcyjnych w celu wykluczenia PE podczas ciąży lub w okresie połogu	IIb	IIa
Można rozważyć dalszą ocenę po epizodzie PE u bezobjawowych osób obciążonych podwyższonym ryzykiem CTEPH	III	IIb

Skróty: CTEPH – przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne, PE – zatorowość płucna. Kolory kolumn wskazują klasy zaleceń (objaśnienia kolorów – TAB. 1).

Główne nowe zalecenia w 2019 roku

rozpoznanie		
Należy rozważyć użycie testu do oznaczania dimeru D z wartością odcięcia dostosowaną do wieku lub do prawdopodobieństwa klinicznego, alternatywnie względem przyjmowania sztywnej wartości odcięcia		IIa
W razie wykorzystania dodatniego badania CUS w odcinku proksymalnym do potwierdzenia PE, należy rozważyć ocenę ryzyka w celu ukierunkowania dalszego postępowania		IIa
Można rozważyć wykonanie V/Q SPECT w celu rozpoznania PE		IIb
ocena ryzyka		
Należy rozważyć ocenę RV za pomocą obrazowania lub biomarkerów laboratoryjnych, nawet przy niskiej punktacji w skali PESI lub sPESI 0		IIa
Można rozważyć korzystanie z walidowanych skal obejmujących kliniczne, obrazowe i laboratoryjne czynniki prognostyczne w celu dalszej stratyfikacji ciężkości PE		IIb
leczenie w ostrej fazie		
Przy rozpoczynaniu doustnego leczenia przeciwkrzepliwego u pacjenta z PE, który kwalifikuje się do terapii NOAC (apiksabanem, dabigatranem, edoksabanem lub rywaroksabanem), NOAC stanowi zalecaną formę leczenia przeciwkrzepliwego		I
Należy rozważyć powołanie interdyscyplinarnych zespołów ds. postępowania w PE wysokiego ryzyka i w wybranych przypadkach PE pośredniego wysokiego ryzyka, zależnie od doświadczenia i środków dostępnych w każdym szpitalu		IIa
Można rozważyć zastosowanie ECMO w połączeniu z embolektomią chirurgiczną lub leczeniem z użyciem cewnika u pacjentów z PE i destabilizacją hemodynamiczną oporną na leczenie bądź z zatrzymaniem krążenia		IIb
leczenie przewlekłe i profilaktyka nawrotów		
Zaleca się bezterminowe leczenie za pomocą VKA u pacjentów z zespołem antyfosfolipidowym		I
Należy rozważyć przedłużone leczenie przeciwkrzepliwie u pacjentów bez identyfikowalnego czynnika ryzyka pierwszego incydentu PE		IIa
Należy rozważyć przedłużone leczenie przeciwkrzepliwie u pacjentów z przetrwałym czynnikiem ryzyka innym niż zespół antyfosfolipidowy		IIa
Należy rozważyć przedłużone leczenie przeciwkrzepliwie u pacjentów ze słabszym przejściowym/odwracalnym czynnikiem ryzyka pierwszego incydentu PE		IIa
Należy rozważyć redukcję dawki apiksabanu lub rywaroksabanu po pierwszych 6 mies.		IIa
PE w chorobie nowotworowej		
Należy rozważyć stosowanie edoksabanu lub rywaroksabanu alternatywnie do LMWH, z wyjątkiem pacjentów z nowotworem złośliwym przewodu pokarmowego		IIa
PE w ciąży		
Należy rozważyć rozpoznanie zatorowości płynem owodniowym u kobiet w ciąży lub w okresie połogu, z niewyjaśnioną niestabilnością hemodynamiczną lub pogorszeniem wydolności oddechowej i rozszanym wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym		IIa
Należy rozważyć trombolizę lub embolektomię chirurgiczną u kobiet ciężarnych z PE wysokiego ryzyka		IIa
Nie zaleca się stosowania NOAC u kobiet w okresie ciąży lub laktacji		III
opieka po PE i długoterminowe następstwa		
Zaleca się rutynową ocenę kliniczną po 3–6 mies. od ostrej PE		I
Zaleca się opracowanie zintegrowanego modelu opieki po ostrej PE w celu zapewnienia optymalnego przekazania nadzoru nad chorymi wypisywanymi ze szpitala jednostce ambulatoryjnej		I
Zaleca się kierowanie objawowych pacjentów z ubytkami perfuzji, które nie pokrywają się z obszarami zaburzonej wentylacji w scyntygrafii V/Q wykonanej po >3 mies. od ostrej PE, do doświadczonego ośrodka nadciśnienia płucnego/CTEPH po uwzględnieniu wyników echokardiografii, poziomów peptydów natriuretycznych i/lub CPET		I

Skróty: CPET – sercowo-płucny test wysiłkowy, CTEPH – przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne, CUS – ultrasonografia uciskowa, ECMO – pozaustrojowe utlenowanie przezbłonowe, LMWH – heparyna drobnocząsteczkowa, NOAC – doustny antykoagulant niebędący antagonistą witaminy K, PE – zatorowość płucna, PESI – wskaźnik ciężkości zatorowości płucnej, RV – prawa komora, SPECT – tomografia emisyjna pojedynczego fotonu, sPESI – uproszczony wskaźnik ciężkości zatorowości płucnej, VKA – antagonisty witaminy K, V/Q – wentylacyjno-perfuzyjna (scyntygrafia płuc). Kolory kolumn wskazują klasy zaleceń (objaśnienia kolorów – zob. TAB. 1).



RYCINA 1. Trendy dotyczące rocznych wskaźników zapadalności (lewy panel) i wskaźników śmiertelności (prawy panel) w zatorowości płucnej na świecie, na podstawie danych z różnych źródeł.^{5,6,11,14-17} Skopiowane za zgodą z JACC 2016; 67: 976–990

- a PE wymieniona jako główne rozpoznanie
- b uwzględniono jakikolwiek wymieniony kod dla PE

Skróty: PE – zatorowość płucna, USA – Stany Zjednoczone

TABELA 3. Czynniki predysponujące do żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (dane zmodyfikowane na podstawie publikacji Rogersa i wsp.²³ oraz Andersona i Spencera)²⁴

silne czynniki ryzyka (OR >10)	umiarkowane czynniki ryzyka (OR 2–9)	słabe czynniki ryzyka (OR <2)
złamanie kości kończyny dolnej hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub migotania/trzepotania przedsionków (w ciągu ostatnich 3 mies.) wymiana stawu biodrowego lub kolanowego poważny uraz zawał mięśnia sercowego (w ciągu ostatnich 3 mies.) przebyta VTE uraz rdzenia kręgowego	artroskopia stawu kolanowego choroby autoimmunologiczne przetoczenie krwi centralne linie żyłne cewniki i elektrody w układzie żylnym chemioterapia zastoinowa niewydolność serca lub niewydolność oddechowa czynniki stymulujące erytropozę hormonalna terapia zastępcza (w zależności od jej rodzaju) zapłodnienie <i>in vitro</i> doustna antykoncepcja okres połogu infekcja (w szczególności zapalenie płuc, zakażenie układu moczowego i HIV) choroba zapalna jelit nowotwór złośliwy (najwyższe ryzyko w chorobie z przerzutami) udar z porażeniem zakrzepica żył powierzchownych trombofilia	unieruchomienie w łóżku przez >3 dni cukrzyca nadciśnienie tętnicze unieruchomienie związane z pozycją siedzącą (np. przedłużona podróż samochodem lub samolotem) wiek chirurgia laparoskopowa (np. cholecystektomia) otyłość ciąża żyłaki

Skróty: HIV – ludzki wirus niedoboru odporności, OR – iloraz szans, VTE – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

w następstwie współistnienia czynników ryzyka związanych z pacjentem (zwykle stałych) oraz czynników uwarunkowanych daną sytuacją (najczęściej przemijających). Podział na przemijające i stałe czynniki ryzyka VTE jest istotny z punktu widzenia oceny ryzyka nawrotów i decyzji o podjęciu przewlekłego leczenia przeciwkrzepliwego, dlatego omówiono go bardziej szczegółowo w ROZDZIALE 8 niniejszych wytycznych.

Poważne urazy, operacje, złamania kości kończyn dolnych, operacje wymiany stawów i urazy rdzenia kręgowego należą do silnych czynników ryzyka VTE.^{23,24} Podobnie choroba nowotworowa jest dobrze zidentyfikowanym czynnikiem predysponującym do VTE. Ryzyko VTE różni się w zależności od typu nowotworu^{25,26} i w największym stopniu dotyczy raka trzustki, nowotworów układu krwiotwórczego, raka płuca, żołąd-

ka oraz nowotworów mózgu.^{27,28} Co więcej, nowotwór jest silnym czynnikiem ryzyka śmiertelności całkowitej w razie wystąpienia VTE.²⁹

Doustne preparaty antykoncepcyjne zawierające estrogeny wiążą się z podwyższonym ryzykiem VTE, a stosowanie antykoncepcji stanowi najczęstszy czynnik ryzyka VTE u kobiet w wieku rozrodczym.³⁰⁻³² Uściślając, złożone doustne środki antykoncepcyjne (zawierające zarówno estrogen, jak i progestagen) powodują około 2–6-krotny wzrost ryzyka VTE w porównaniu z ryzykiem podstawowym.^{32,33} Bez względu na ryzyko VTE u większości spośród >100 milionów kobiet na świecie stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne pozostaje niskie,³⁴ chociaż podnoszą je inne czynniki ryzyka VTE, jak na przykład ciężkie dziedziczne postaci trombofilii (omówione w ROZDZ. 8).³⁵ Stosowanie złożonych środków antykoncepcyjnych trzeciej generacji, zawierających progestageny takie jak desogestrel i gestoden, wiąże się z wyższym ryzykiem wystąpienia VTE niż w przypadku środków drugiej generacji, które zawierają progestageny takie jak lewonorgestrel lub norgestrel.^{36,37} Z drugiej strony stosowanie wkładek wewnątrzmacicznych uwalniających hormony i niektórych tabletek zawierających wyłącznie progesteron (w dawkach antykoncepcyjnych) nie powoduje istotnego wzrostu ryzyka VTE.^{33,38} W konsekwencji, mając na uwadze poradnictwo oraz całościową ocenę ryzyka, te ostatnie opcje proponuje się często kobietom z osobniczym lub bardzo obciążającym rodzinnym wywiadem w kierunku VTE.

U kobiet w wieku pomenopauzalnym otrzymujących hormonalną terapię zastępczą ryzyko VTE w dużym stopniu zależy od stosowanego preparatu.³⁹

Infekcja jest częstym czynnikiem bezpośredniego doprowadzającym do VTE.^{23,40,41} Przetoczenia preparatów krwi i podawanie czynników pobudzających erytropoezę również wiążą się ze wzrostem ryzyka VTE.^{23,42}

U dzieci PE zwykle współistnieje z DVT i rzadko występuje w postaci niesprowokowanej. Za prawdopodobne czynniki wyzwalające PE uznaje się poważne przewlekłe stany chorobowe i centralne linie żyłne.⁴³

VTE można postrzegać jako składową kontinuum choroby sercowo-naczyniowej, a częste czynniki ryzyka – takie jak nikotynizm, otyłość, hipercholesterolemia, nadciśnienie tętnicze czy cukrzyca⁴⁴⁻⁴⁷ – są wspólne dla VTE i choroby tętnic, w szczególności miażdżycy.⁴⁸⁻⁵¹ Związek ten może mieć charakter pośredni i przynajmniej częściowo wyrażać się przez powikłania choroby wieńcowej bądź przez chorobę nowotworową (w przypadku palenia tytoniu).^{52,53} Zawał serca i niewydolność serca zwiększają ryzyko PE,^{54,55} z kolei pacjenci z VTE należą do grupy podwyższonego ryzyka następnego zawału serca i udaru mózgu lub zatorowości tętnic obwodowych.⁵⁶

3.3. Patofizjologia i czynniki determinujące punkty końcowe

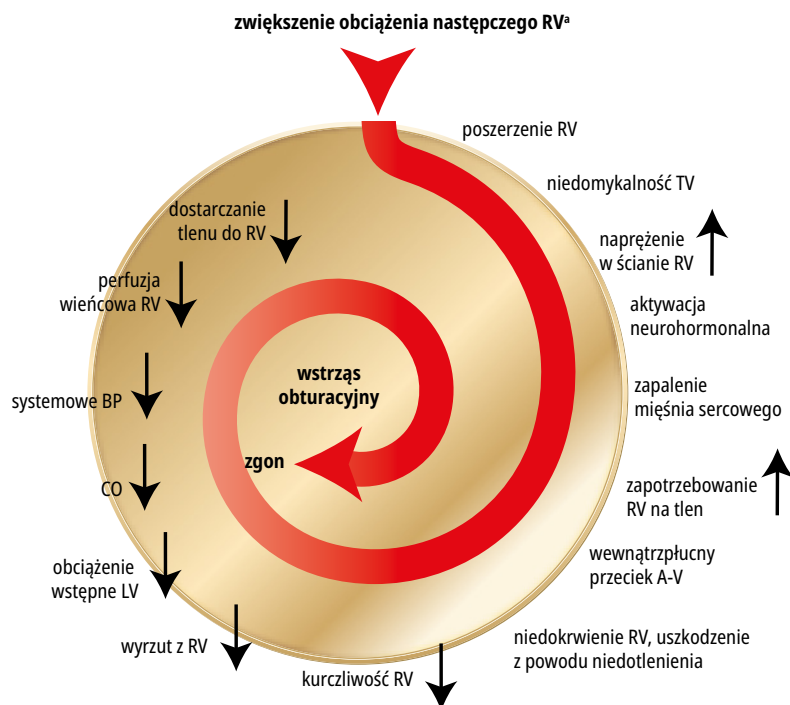
Ostra PE zaburza zarówno krążenie, jak i wymianę gazową. Za główną przyczynę zgonu w ciężkiej PE uznaje się niewydolność prawej komory (RV) spowodowaną ostrym przeciążeniem ciśnieniowym. Ciśnienie w tętnicy płucnej (PAP) wzrasta, jeśli zmiany zakrzepowo-zatorowe powodują obturację >30–50% całkowitej powierzchni przekroju tętniczego łożyska płucnego.⁵⁷ Skurcz naczyń w przebiegu PE, wywołany za pośrednictwem tromboksanu A2 i serotoniny, przyczynia się do początkowego wzrostu płucnego oporu naczyniowego (PVR) po PE.⁵⁸ Anatomiczna obturacja i skurcz naczyń związany z hipoksją w obszarze płuca objętym PE prowadzą do dalszego wzrostu PVR i proporcjonalnego obniżenia podatności ścian tętnic.⁵⁹

Gwałtowny wzrost PVR powoduje poszerzenie RV, co zmienia kurczliwość mięśnia RV w mechanizmie Franka i Starlinga. Wzrost ciśnienia w RV oraz zwiększenie jej objętości prowadzą do zwiększenia napięcia ściany i rozciągnięcia miocytów. Czas trwania skurczu RV ulega wydłużeniu, a aktywacja neurohormonalna skutkuje stymulacją ino- i chronotropową. Wymienione mechanizmy kompensacyjne w powiązaniu z systemową wazokonstrykcją powodują wzrost PAP, a tym samym zwiększają przepływ przez zwężone płucne łożysko naczyniowe, co czasowo stabilizuje systemowe ciśnienie tętnicze (BP). Jednak stopień natychmiastowej adaptacji jest ograniczony możliwościami niezahartowanej, cienkościennej RV, niezdolnej do generowania średniego PAP wyższego niż 40 mm Hg.

Wydłużenie okresu skurczu RV, który zajmuje fazę wczesnego rozkurczu lewej komory (LV), prowadzi do lewostronnego przesunięcia przegrody międzykomorowej.⁶⁰ Desynchronię komór może dodatkowo nasilić wystąpienie bloku prawej odnogi pęczka Hisa. W rezultacie napełnianie LV we wczesnym rozkurczu jest utrudnione, co może doprowadzić do spadku pojemności minutowej (CO) i przyczynić się do hipotensji systemowej oraz niestabilności hemodynamicznej.⁶¹

Jak przedstawiono powyżej, nadmierna aktywacja neurohormonalna w PE może wynikać zarówno z nieprawidłowego napięcia ścian RV, jak i ze wstrząsu. Obecność rozległych nacieków komórek zapalnych w mięśniu RV u pacjentów, którzy zmarli w ciągu 48 godzin od wystąpienia ostrej PE, można tłumaczyć wysokimi poziomami adrenaliny uwalnianej wskutek „zapalenia mięśnia sercowego”,⁶² wywołanego przez PE. Ta odpowiedź zapalna może tłumaczyć występowanie wtórnej destabilizacji hemodynamicznej, która niekiedy następuje po upływie 24–48 godzin od ostrej PE. Dla części spośród tych przypadków destabilizacji wytłumaczeniem może być jednak wczesny nawrót PE.

Ponadto związek między podwyższonymi poziomami krążących biomarkerów uszkodzenia



RYCINA 2. Główne czynniki przyczyniające się do załamania hemodynamicznego i zgonu w ostrej zatorowości płucnej (zmodyfikowane na podstawie Konstantinides i wsp.⁶⁵ za zgodą)

a Dokładna sekwencja zdarzeń następujących po zwiększeniu obciążenia następczego RV nie została w pełni poznana.

Skróty: A-V – tętniczko-żylny, BP – ciśnienie tętnicze, CO – pojemność minutowa, LV – lewa komora, RV – prawa komora, TV – zastawka trójdzielna

serca i niekorzystnym wczesnym przebiegiem choroby wskazuje na istotne znaczenie niedokrwienia RV w patofizjologii ostrej fazy PE.^{63,64} Chociaż zawał RV nie występuje jako częste zjawisko w PE, jest prawdopodobne, że stan zaburzenia równowagi między podażą a zapotrzebowaniem na tlen może doprowadzić do uszkodzenia kardiomiocytów i dalszego ograniczenia siły skurczu RV. Kluczowym elementem w tym procesie jest hipotensja systemowa, która prowadzi do obniżenia ciśnienia warunkującego perfuzję wieńcową do przeciążonej RV.

Niekorzystne oddziaływanie ostrej PE na mięsień RV i krążenie podsumowano na RYCIENIE 2.

Niewydolność oddechowa w PE w głównej mierze wynika z zaburzeń hemodynamicznych.⁶⁶ Niska CO prowadzi do obniżenia saturacji mieszanej krwi żyłnej. Strefy zredukowanego przepływu w zwężonych tętnicach płucnych, a jednocześnie obszary przekrwienia w łożysku kapilarnym zaopatrzonym przez niezwązone naczynia płucne doprowadzają do zaburzenia stosunku wentylacja/perfuzja z następową hipoksemią. U około 1/3 pacjentów można zidentyfikować w echokardiografii przeciek prawo-lewy przez przetrwały otwór owalny; jest on spowodowany odwróceniem gradientu ciśnienia między prawym (RA) i lewym przedsionkiem (LA) i może wywołać ciężką hipoksemię, jak również zwiększyć ryzyko zatorowości skrzyżowa-

nej oraz udaru mózgu.⁶⁷ Nawet jeśli skąpy obwodowy materiał zatorowy nie powoduje niekorzystnego efektu hemodynamicznego, może doprowadzić do powstania obszarów krwawienia pęcherzykowego, z następowym krwiopłuciem, zapaleniem opłucnej i wysiękiem opłucnowym (zwykle łagodnym). Taki obraz kliniczny określany jest jako zawał płuca. Wpływ zawału płuca na wymianę gazową jest zwykle niewielki z wyjątkiem pacjentów ze współistniejącą chorobą sercowo-płucną.

W świetle przedstawionych powyżej przesłanek patofizjologicznych ostra niewydolność RV, definiowana jako gwałtownie postępujący zespół z zastojem w krążeniu systemowym, który wynika z upośledzonego napełniania i/lub obniżonego rzutu RV,⁶⁸ jest kluczowym czynnikiem determinującym nasilenie objawów klinicznych i rokowanie w ostrej PE. Dlatego też objawy kliniczne, a także przedmiotowe cechy jawnej niewydolności RV oraz niestabilność hemodynamiczna wskazują na wysokie ryzyko wczesnego zgonu (wewnątrzszpitalnego lub 30-dniowego). PE wysokiego ryzyka definiowana jest jako niestabilność hemodynamiczna, a postaci kliniczne, które obejmuje, przedstawiono w TABELI 4.

Jako stan bezpośrednio zagrażający życiu PE wysokiego ryzyka wymaga uruchomienia pilnej strategii diagnostycznej (na poziomie podejrzenia) i leczniczej (w przypadku potwierdzenia lub

TABELA 4. Definicja niestabilności hemodynamicznej określającej ostrą zatorowość płucną wysokiego ryzyka (jedna z następujących postaci klinicznych przy przyjęciu)

Zatrzymanie krążenia	Wstrząs obturacyjny	Przetrwiała hipotensja
konieczność resuscytacji krążeniowo-oddechowej	skurczowe BP <90 mm Hg lub konieczność stosowania leków naczynioskurczowych w celu uzyskania BP \geq 90 mm Hg, mimo odpowiedniego wypełnienia łożyska naczyniowego oraz hipoperfuzja narządowa (zaburzenia świadomości; chłodna, wilgotna skóra; oliguria/anuria; podwyższone stężenie mleczanów w surowicy)	skurczowe BP <90 mm Hg lub obniżenie BP o \geq 40 mm Hg, utrzymujące się przez ponad 15 min i niespowodowane przez arytmie o niedawnym początku, hipowolemie lub sepsę

Skróty: BP – ciśnienie tętnicze

jeśli poziom prawdopodobieństwa choroby jest odpowiednio wysoki), co omówiono w **ROZDZIALE 7**. Niemniej brak niestabilności hemodynamicznej nie wyklucza rozpoczynającej się (i potencjalnie postępującej) dysfunkcji RV, a tym samym podwyższonego wczesnego ryzyka związanego z PE. W tej szerokiej populacji konieczna jest dalsza ocena (omówiona w **ROZDZ. 5** i **ROZDZ. 7**) w celu określenia poziomu ryzyka i podjęcia adekwatnych decyzji dotyczących leczenia.

4. Rozpoznanie

Rosnąca świadomość VTE i powszechne zwiększenie dostępności nieinwazyjnych badań obrazowych, głównie angiografii płucnej metodą tomografii komputerowej (CTPA), doprowadziła wśród klinicystów do częstszego niż w przeszłości uwzględniania PE jako możliwego rozpoznania oraz częstszego podejmowania diagnostyki w jej kierunku. Tę zmianę podejścia ilustrują wskaźniki potwierdzonej PE wśród pacjentów poddanych diagnostyce w jej kierunku – wynoszą one zaledwie 5% w niedawnych północnoamerykańskich badaniach diagnostycznych, co pozostaje w wyraźnym kontraście z około 50% częstością potwierdzonych przypadków PE w doniesieniach z wczesnych lat 80. ubiegłego wieku.⁷¹ Dlatego też obecnie w ocenie nieinwazyjnych strategii diagnostycznych w kierunku PE kluczowe znaczenie ma upewnienie się, że metody te są w stanie bezpiecznie wykluczyć PE w populacjach współczesnych pacjentów (z raczej niskim prawdopodobieństwem choroby przed testem);⁷² jednocześnie pozytywny wynik testu powinna cechować odpowiednio wysoka swoistość, by można było określić wskazania do leczenia przeciwkrzepliwego.

4.1. Obraz kliniczny

Objawy kliniczne (podmiotowe i przedmiotowe) ostrej PE nie są swoiste. W większości przypadków PE podejrzewa się u pacjenta z dusznością, bólem w klatce piersiowej, stanem przedomdleniowym/omdleniem lub krwiopluciem.⁷³⁻⁷⁵ Niestabilność hemodynamiczna jest rzadką, ale istotną

postacią kliniczną PE, gdyż wskazuje na centralną lub masywną PE z istotnie obniżoną rezerwą hemodynamiczną. Może wystąpić omdlenie, które wiąże się z wyższą częstością niestabilności hemodynamicznej i dysfunkcji RV.⁷⁶ I odwrotnie – według ostatnich doniesień ostrą PE można często stwierdzić u chorych zgłaszających się z powodu omdlenia (17%), nawet przy istnieniu alternatywnego wytłumaczenia dla tego incydentu.⁷⁷

W niektórych przypadkach PE nie daje objawów lub wykrywa się ją przypadkowo, w ramach diagnostyki innej choroby.

W centralnej postaci PE duszność bywa nagła i nasiloną. W ograniczonej, obwodowej PE zwykle jest łagodna i może mieć charakter przemijający. U pacjentów ze współistniejącą niewydolnością serca lub chorobą płuc nasilenie duszności może być jedynym objawem wskazującym na PE. Często występujący ból w klatce piersiowej zwykle wynika z podrażnienia opłucnej w następstwie obwodowej PE, która prowadzi do zawału płuca.⁷⁸ W centralnej PE ból w klatce piersiowej może przyjmować charakter typowo dławicowy, potencjalnie odzwierciedlając niedokrwienie RV, i wymaga różnicowania z ostrym zespołem wieńcowym lub rozwarstwieniem aorty.

Aby określić kliniczne prawdopodobieństwo VTE, istotna jest znajomość nie tylko objawów, ale i czynników predysponujących do VTE, ponieważ prawdopodobieństwo choroby zwiększa się wraz ze wzrostem liczby tych czynników. Z drugiej strony u 40% chorych z PE nie stwierdza się żadnego spośród czynników predysponujących do tej choroby.⁷⁹ Hipoksemia występuje często, ale \leq 40% pacjentów ma prawidłową saturację tlenem krwi tętniczej (SaO₂), a 20% – prawidłowy gradient pęcherzykowo-wołniczkowy.^{80,81} Często występuje również hipokapnia. Badanie radiologiczne klatki piersiowej niejednokrotnie wykazuje nieprawidłowości, zwykle nieswoiste dla PE; może jednak być przydatne do wykluczenia innych przyczyn duszności lub bólu w klatce piersiowej.⁸² Zmiany elektrokardiograficzne wskazujące na przeciążenie RV – takie jak odwrócenie załamek T w odprowadzeniach V₁-V₄,

TABELA 5. Zmodyfikowana kliniczna skala predykcyjna (skala Genewska) dla zatorowości płucnej

Parametry	Liczba punktów warunkująca decyzje kliniczne	
	wersja oryginalna ⁸¹	wersja uproszczona ⁸⁷
przebyta PE lub DVT	3	1
częstość rytmu serca		
75–94 uderzeń/min	3	1
≥95 uderzeń/min	5	2
operacja lub złamanie w okresie ostatniego miesiąca	2	1
krwiopłucie	2	1
czynny nowotwór złośliwy	2	1
jednostronny ból kończyny dolnej	3	1
ból kończyny dolnej przy palpacji żył głębokich i jednostronny obrzęk	4	1
wiek >65 lat	1	1
prawdopodobieństwo kliniczne		
skala trzypoziomowa		
niskie	0–3	0–1
pośrednie	4–10	2–4
wysokie	≥11	≥5
skala dwupoziomowa		
PE mało prawdopodobna	0–5	0–2
PE prawdopodobna	≥6	≥3

Skróty: DVT – zakrzepica żył głębokich, PE – zatorowość płucna

zespół QR w V_1 i zespoły S1Q3T3, a także niezupełny lub całkowity blok prawej odnogi pęczka Hisa – zwykle stwierdza się w cięższych przypadkach PE.⁸³ W łagodniejszych stanach jedyną nieprawidłowością może być tachykardia zatokowa, obecna u 40% pacjentów. Wreszcie ostrej PE mogą towarzyszyć nadkomorowe zaburzenia rytmu, najczęściej migotanie przedsionków.

4.2. Ocena prawdopodobieństwa klinicznego (przed testem)

Skojarzenie objawów podmiotowych i zmian w badaniu przedmiotowym z obecnością czynników predysponujących do VTE umożliwia podział pacjentów z podejrzeniem PE na określone kategorie klinicznego prawdopodobieństwa choroby przed testem, które korespondują z rosnącą faktyczną częstością rozpoznania potwierdzonej PE. Oceny prawdopodobieństwa przed testem można dokonać w oparciu o empiryczny osąd kliniczny lub korzystając ze skal predykcyjnych. Ponieważ prawdopodobieństwo PE po teście (tj. oceniane po wykonaniu badania obrazowego) zależy nie tylko od wyników ba-

dania diagnostycznego, ale również od określonego wcześniej prawdopodobieństwa przed testem, właśnie ten etap zajmuje kluczowe miejsce we wszystkich algorytmach diagnostycznych PE.

Wartość empirycznej oceny klinicznej potwierdzono w licznych badaniach obejmujących duże populacje pacjentów.^{84,85} Ocena ta zwykle obejmuje również podstawowe badania dodatkowe, takie jak radiogram klatki piersiowej i elektrokardiogram, wykonywane w ramach diagnostyki różnicowej. Ponieważ jednak osąd kliniczny nie podlega standaryzacji, opracowano liczne, jednoznaczne pod względem interpretacji, kliniczne skale predykcyjne. Do najczęściej stosowanych należą zmodyfikowana skala Genewska (TAB. 5) i skala Wellsa (zob. TAB. UZUP. 1 w SUPLEMENCIE).⁸⁶ Obie skale uproszczono w celu upowszechnienia ich stosowania w praktyce klinicznej;^{87,88} uproszczone wersje poddano walidacji zewnętrznej.^{89,90}

Niezależnie od używanych skal spodziewany odsetek pacjentów z potwierdzoną PE wynosi ~10% w kategorii niskiego prawdopodobieństwa, 30% w kategorii pośredniego prawdopodobieństwa i 65% w kategorii wysokiego prawdopodobieństwa.⁹² W przypadku stosowania klasyfikacji opartej na dwóch poziomach prawdopodobieństwa proporcja chorych z potwierdzoną PE wynosi ~12% w kategorii PE mało prawdopodobnej i 30% w kategorii PE prawdopodobnej.⁹² Bezpośrednie prospektywne porównanie tych skal potwierdziło ich podobną skuteczność diagnostyczną.⁸⁹

4.3. Unikanie nadużywania badań diagnostycznych w zatorowości płucnej

Poszukiwanie PE u każdego chorego z dusznością lub bólem w klatce piersiowej może prowadzić do generowania wysokich kosztów i powikłań badań, których wykonanie nie było konieczne. Kryteria wykluczenia zatorowości płucnej (Pulmonary Embolism Rule-out Criteria [PERC]) opracowano z myślą o pacjentach szpitalnych oddziałów ratunkowych pod kątem wyłonienia – na podstawie oceny klinicznej – tych chorych, u których w związku z bardzo niskim prawdopodobieństwem PE nie powinno się nawet rozpoczynać diagnostyki.⁹³ Obejmują one 8 zmiennych klinicznych istotnie korelujących z niewystępowaniem PE: wiek <50 lat, tętno <100 uderzeń na minutę, SaO_2 >94%, brak jednostronnego obrzęku kończyny dolnej, brak krwiopłucia, negatywny wywiad w kierunku: niedawnego urazu lub operacji, przebytej VTE lub doustnego stosowania hormonów. Wyniki prospektywnego badania walidującego⁹⁴ oraz randomizowanego badania typu *non-inferiority* dotyczącego sposobu postępowania⁹⁵ sugerowały bezpieczeństwo strategii wykluczenia PE u pacjentów z małym prawdopodobieństwem klinicznym, którzy dodatkowo spełniali wszystkie kryteria PERC. Jednak niewielka całkowita częstość występowania PE w tych badaniach^{94,95} nie pozwala na uogólnianie uzyskanych wyników.

4.4. Oznaczanie dimeru D

Poziomy dimeru D w osoczu rosną w obecności ostrej zakrzepicy z powodu jednoczesnej aktywacji krzepnięcia i fibrylizacji. Negatywna wartość predykcyjna badania dimeru D jest wysoka i prawidłowy poziom tego parametru czyni rozpoznanie ostrej PE lub DVT mało prawdopodobnym. Z drugiej strony dodatnia wartość predykcyjna podwyższonych dimerów D jest niska, co powoduje nieprzydatność tego badania do potwierdzania PE. Poziom dimeru D jest również częściej podwyższony u pacjentów z nowotworem złośliwym,^{96,97} u osób hospitalizowanych,^{89,98} u osób z ciężką infekcją lub chorobą zapalną oraz w czasie ciąży.^{99,100} Dlatego też liczba chorych, u których należy dokonać pomiaru dimeru D, by wykluczyć jeden przypadek PE (*number needed to test*), wzrasta od 3 w ogólnej populacji pacjentów oddziału ratunkowego do ≥ 10 w wymienionych powyżej, szczególnych okolicznościach.

W sytuacji dużej liczby dostępnych metod oznaczania dimeru D klinicyści powinni wiedzieć, jaki rodzaj testu diagnostycznego stosuje się w ich szpitalu. Metoda immunoadsorcji enzymatycznej (ELISA) lub jej pochodne wykazują $\geq 95\%$ czułość diagnostyczną i można je stosować w celu wykluczenia PE u chorych z niskim lub pośrednim prawdopodobieństwem przed testem. W oddziale ratunkowym ujemny wynik dimeru D w teście ELISA w połączeniu z oceną klinicznego prawdopodobieństwa wyklucza chorobę bez dalszej diagnostyki u $\sim 30\%$ pacjentów z podejrzeniem PE.¹⁰¹⁻¹⁰³ Badania z punktami końcowymi wykazały $< 1\%$ 3-miesięczne ryzyko zakrzepowo-zatorowe u pacjentów z niskim lub pośrednim prawdopodobieństwem klinicznym, u których nie podejmowano leczenia w oparciu o ujemny wynik testu.¹⁰⁴

4.4.1. Wartości odcięcia dimeru D dostosowane do wieku

Swoistość dimeru D oznaczanego w razie podejrzenia PE obniża się wraz z wiekiem i osiąga $\sim 10\%$ u chorych > 80 . roku życia.¹⁰⁵ Posługiwanie się dostosowanymi do wieku wartościami odcięcia dimeru D może zwiększyć przydatność oznaczania tego parametru u starszych chorych. W międzynarodowym prospektywnym badaniu dotyczącym postępowania oceniono uprzednio walidowaną, dostosowaną do wieku wartość odcięcia dimeru D (wiek $\times 10$ $\mu\text{g/l}$ u pacjentów > 50 . rż.) w kohorcie 3346 chorych.¹⁰⁶ U chorych z prawidłową, dostosowaną do wieku wartością dimeru D nie wykonywano CTPA ani nie podejmowano leczenia, prowadzono natomiast monitorowanie przez 3 miesiące. Wśród 766 pacjentów w wieku ≥ 75 lat u 673 odnotowano niewysokie prawdopodobieństwo kliniczne PE. Przyjęcie dostosowanej do wieku wartości odcięcia dimeru D (zamiast „standardowej” 500 $\mu\text{g/l}$) zwiększyło liczbę pacien-

tów, u których można było wykluczyć PE z 6,4% do 30%, bez dodatkowych fałszywie ujemnych wyników.¹⁰⁶

4.4.2. Wartości odcięcia dimeru D dostosowane do prawdopodobieństwa klinicznego

W badaniu prospektywnym dotyczącym sposobu postępowania, podejmowanie decyzji oparto na klinicznym algorytmie decyzyjnym YEARS, obejmującym 3 składowe skali Wellsa (zob. TAB. UZUP. 1 w SUPLEMENCIE), czyli objawy przedmiotowe DVT, krwiopłucie i PE jako najbardziej prawdopodobne rozpoznanie, oraz stężenia dimerów D.¹⁰⁷ PE uznawano za wykluczoną u pacjentów niespełniających wymienionych wyżej kryteriów klinicznych i z poziomami dimerów D < 1000 ng/ml albo u chorych z ≥ 1 kryterium klinicznym i z poziomem dimerów D < 500 ng/ml. U wszystkich pozostałych pacjentów wykonywano CTPA. Spośród 2946 chorych (85%), u których wyjściowo wykluczono PE i odstąpiono od leczenia, u 18 (0,61%; 95% przedział ufności [CI] 0,36–0,96%) rozpoznano objawową VTE w czasie 3-miesięcznej obserwacji. Użycie tego algorytmu pozwoliło uniknąć CTPA u 48% spośród włączonych pacjentów w porównaniu z 34%, u których zastosowano skalę Wellsa i sztywny punkt odcięcia dimeru D wynoszący 500 ng/ml.¹⁰⁷

4.4.3. Przyłóżkowe metody oznaczania dimeru D

W niektórych sytuacjach, w szczególności w rejonowej czy podstawowej opiece medycznej, oznaczenia dimeru D wykonywane „na miejscu” mogą mieć przewagę nad kierowaniem chorego w tym celu do centralnego laboratorium. Dotyczy to zwłaszcza miejsc z ograniczonym dostępem do opieki zdrowotnej.^{108,109} Jednak badania tego typu charakteryzują się niższą czułością i negatywną wartością predykcyjną w porównaniu z oznaczeniami dimeru D opartymi na metodach laboratoryjnych. W przeglądzie systematycznym i metaanalizie Geersinga i wsp. czułość testów do przyłóżkowych oznaczeń dimeru D wynosiła 88% (95% CI 83–92%), podczas gdy konwencjonalne testy oparte na metodach laboratoryjnych charakteryzowała czułość na poziomie $\geq 95\%$.¹¹⁰ Dlatego też metody przyłóżkowe powinno się stosować jedynie u chorych z niskim prawdopodobieństwem przed testem. W takich sytuacjach PE można wykluczyć u 46% pacjentów z podejrzeniem PE, unikając tym samym wykonywania u nich badań obrazowych (przy czym częstość błędnego nierozpoznanie choroby wynosi 1,5%), jak sugeruje prospektywne badanie duńskie przeprowadzone w obrębie podstawowej opieki zdrowotnej.¹¹¹

4.5. Angiografia płucna metodą tomografii komputerowej

Wielorzędowa CTPA jest metodą z wyboru obrazowania płucnego łożyska naczyniowego u osób z podejrzeniem PE. Umożliwia adekwatną wiz-

alizację tętnic płucnych do poziomu subsegmentalnego.¹¹²⁻¹¹⁴ W badaniu PIOPED II (Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis II) czułość i swoistość CTPA (głównie cztero-rzędowej) w rozpoznawaniu PE wynosiły odpowiednio 83% i 96%.¹¹⁵

Badanie PIOPED II ujawniło również wpływ oceny prawdopodobieństwa klinicznego przed testem na wartość predykcyjną wielorzędowej CTPA. U chorych z niskim lub pośrednim prawdopodobieństwem klinicznym PE ujemny wynik CTPA wykazywał wysoką negatywną wartość predykcyjną dla PE (odpowiednio 96% i 89%), ale negatywna wartość predykcyjna CTPA wynosiła tylko 60%, jeśli prawdopodobieństwo choroby przed testem oceniono jako wysokie. I odwrotnie – pozytywna wartość predykcyjna dodatniego wyniku CTPA była wysoka (92–96%) u pacjentów z pośrednim lub wysokim prawdopodobieństwem klinicznym, ale wyraźnie niższa (58%) u chorych z niskim prawdopodobieństwem PE przed testem.¹¹⁵ Dlatego też powinno się rozważyć wykonanie dalszych badań w przypadku niezgodności między oceną kliniczną a wynikiem CTPA.

Kilka analiz dostarczyło dowodów na rzecz wykonywania CTPA jako jedyne badania obrazowego w celu wykluczenia PE. Dostępne dane analizowane łącznie sugerują, że ujemny wynik CTPA stanowi adekwatne kryterium wykluczenia PE u pacjentów z niskim lub pośrednim prawdopodobieństwem klinicznym PE. Kontrowersje budzi natomiast kwestia, czy pacjentów z ujemnym wynikiem CTPA i wysokim prawdopodobieństwem klinicznym choroby powinno się poddawać dalszej diagnostyce.

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH) stanowi potencjalnie śmiertelne późne następstwo PE, ale nie należy pominać możliwości występowania CTEPH u pacjentów z podejrzeniem ostrej PE. Listę objawów istniejącego wcześniej CTEPH w obrazie CTPA zawiera **TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 2** w SUPLEMENCIE; rozpoznawanie i leczenie CTEPH omówiono w **ROZDZIALE 10**.

Główne zalety, wady i ograniczenia związane ze stosowaniem CTPA w diagnostyce PE, a także kwestie dotyczące dawek promieniowania podsumowano w **TABELI 6**.

4.6. Scyntygrafia płuc

Płaszczynowa scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna (V/Q) jest uznanym badaniem diagnostycznym wykonywanym przy podejrzeniu PE. Skany perfuzyjne łączy się z oceną wentylacji, do której można wykorzystywać liczne znaczniki, takie jak ksenon-133 (gaz), krypton-81 (gaz), aerozole znakowane technetem-99m lub mikrocząsteczki węgla znakowane technetem-99m (Technegas). Opcja wykonywania skanów wentylacyjnych służy zwiększeniu swoistości badania: w ostrej PE w segmentach objętych hipoperfuzją należy oczekiwać prawidłowej wen-

tylacji (niezgodność). Biorąc pod uwagę niższą ekspozycję na promieniowanie i brak konieczności stosowania środka kontrastowego, scyntyografię V/Q można preferować u pacjentów ambulatoryjnych z niskim prawdopodobieństwem klinicznym i prawidłowym radiogramem klatki piersiowej, u osób młodych (w szczególności kobiet), w ciąży, u chorych z wywiadem anafilakcji po podaniu kontrastu i u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.¹¹⁶

Wyniki scyntygrafii płaszczynowej płuc klasyfikuje się często według kryteriów określonych w badaniu PIOPED,¹¹⁷ które poddano analizie i zaktualizowano.^{118,119} W celu ułatwienia komunikacji z klinicystami preferuje się klasyfikację trzypoziomową: scyntygrafia prawidłowa (wykluczająca PE), scyntygrafia wysokiego prawdopodobieństwa (uznawana w większości przypadków za diagnostyczną dla PE) oraz scyntygrafia niediagnostyczna.¹²⁰⁻¹²² Prospektywne badania z klinicznymi punktami końcowymi sugerowały bezpieczeństwo odstąpienia od leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z prawidłową scyntyografią perfuzyjną, co potwierdziło randomizowane badanie porównujące scyntyografię V/Q z CTPA.¹²² Analiza z badania PIOPED II sugerowała możliwość potwierdzenia PE przez scyntyografię V/Q wysokiego prawdopodobieństwa, jednak inne źródła wskazują na niedostateczną dodatnią wartość predykcyjną (w odniesieniu do potwierdzenia PE) scyntygrafii wysokiego prawdopodobieństwa u chorych z niskim prawdopodobieństwem klinicznym choroby.^{123,124}

Ograniczenie scyntygrafii do oceny perfuzji może być akceptowalne u pacjentów z prawidłowym radiogramem klatki piersiowej; w takiej sytuacji każdy ubytek perfuzji będzie uznany za dowód na niezgodność (*mismatch*). Wysoka częstość uzyskiwania skanów niediagnostycznych stanowi ograniczenie tej metody, gdyż oznacza konieczność wykonywania dalszych badań. W celu rozwiązania tego problemu proponowano różne strategie, w szczególności uwzględnienie prawdopodobieństwa klinicznego. Chociaż ocena skanów perfuzyjnych i radiogramów klatki piersiowej w połączeniu z kryteriami PISAPED (Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis) może się wiązać z małą częstością wyników nierozstrzygujących, czułość tego algorytmu wydaje się zbyt niska do wykluczenia PE, co oznacza, że powyższy sposób postępowania może być mniej bezpieczny niż CTPA.^{123,125}

W kilku badaniach sugerowano, że akwizycja danych w obrazowaniu metodą tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT), z niskodawkową tomografią komputerową (CT) lub bez niej, może ograniczyć częstość niediagnostycznych skanów do zaledwie 0–5%.^{121,126-128} Jednak wartość większości badań wskazujących na dokładność diagnostyczną SPECT ogranicza ich

TABELA 6. Badania obrazowe wykonywane w celu rozpoznania zatorowości płucnej

	Zalety	Wady/ograniczenia	Aspekty związane z napromienianiem ^a
CTPA	<ul style="list-style-type: none"> • natychmiastowo dostępna przez całą dobę w większości ośrodków • idealna precyzja • silna walidacja w prospektywnych badaniach dotyczących postępowania, z punktami końcowymi • mały odsetek wyników nierozstrzygających (3–5%) • może ujawnić alternatywne rozpoznanie w razie wykluczenia PE • krótki czas akwizycji 	<ul style="list-style-type: none"> • ekspozycja na promieniowanie • ekspozycja na kontrast jodowy: <ul style="list-style-type: none"> – ograniczone zastosowanie w razie uczulenia na jod i w nadczynności tarczycy – ryzyko u kobiet w ciąży i karmiących – przeciwwskazana w ciężkiej niewydolności nerek • tendencja do nadużywania z powodu dużej dostępności • nieznane znaczenie kliniczne rozpoznania subsegmentalnej PE w CTPA 	<ul style="list-style-type: none"> • efektywna dawka napromieniania 3–10 mSv^b • istotna ekspozycja na promieniowanie tkanek piersi u młodych kobiet
płaszczynowa scyntygrafia V/Q	<ul style="list-style-type: none"> • praktycznie brak przeciwwskazań • względnie tania • silna walidacja w prospektywnych badaniach dotyczących postępowania, z punktami końcowymi 	<ul style="list-style-type: none"> • brak natychmiastowej dostępności we wszystkich ośrodkach • zmienność interpretacji obrazu przez różnych badaczy • przedstawianie wyników w postaci ilorazów prawdopodobieństwa • nierozstrzygająca w 50% przypadków • nie pozwala na postawienie alternatywnego rozpoznania w razie wykluczenia PE 	<ul style="list-style-type: none"> • mniejsze napromienianie niż w CTPA, efektywna dawka ~2 mSv^b
SPECT V/Q	<ul style="list-style-type: none"> • praktycznie brak przeciwwskazań • najniższy odsetek badań niediagnostycznych (<3%) • wysoki stopień dokładności według dostępnych badań • interpretacja ograniczona do 2 możliwości („PE” vs „nie-PE”) 	<ul style="list-style-type: none"> • różnorodność technik • różnorodność kryteriów diagnostycznych • nie pozwala na postawienie alternatywnego rozpoznania w razie wykluczenia PE • brak walidacji w prospektywnych badaniach dotyczących postępowania, z określonymi punktami końcowymi 	<ul style="list-style-type: none"> • mniejsze napromienianie niż w CTPA, efektywna dawka ~2 mSv^b
angiografia płucna	<ul style="list-style-type: none"> • historyczny złoty standard 	<ul style="list-style-type: none"> • procedura inwazyjna • brak natychmiastowej dostępności we wszystkich ośrodkach 	<ul style="list-style-type: none"> • największe napromienianie, skuteczna dawka 10–20 mSv^b

a W tej części efektywne napromienianie wyrażono w mSv (dawka w mSv = dawka pochłonięta w mGy × współczynnik ciężaru promieniowania [1,0 dla promieni X] × współczynnik ciężaru tkanek). Parametr ten odzwierciedla efektywne dawki, na które narażone były wszystkie narządy, czyli całkowitą dawkę promieniowania dostarczoną organizmowi w badaniu obrazowym. Por. z TABELĄ 12, w której pochłoniętą dawkę promieniowania wyrażono w mGy w celu odzwierciedlenia ekspozycji na promieniowanie pojedynczych narządów lub płodu.

b Dla porównania: efektywna dawka napromieniania dla całego organizmu w trakcie badania klatki piersiowej z użyciem promieniowania X wynosi 0,1 mSv.¹⁴¹

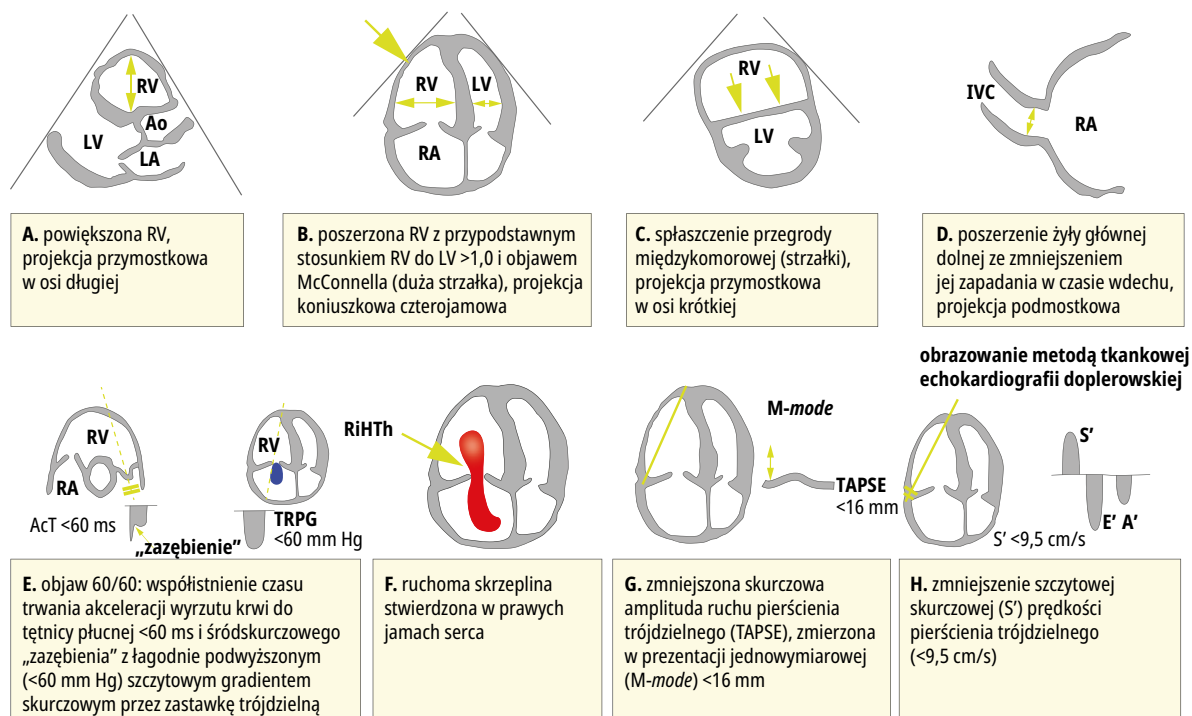
Skróty: CTPA – angiografia płucna metodą tomografii komputerowej, mGy – miligray, mSv – milisievert, PE – zatorowość płucna, SPECT – tomografia emisyjna pojedynczego fotonu, V/Q – wentylacyjno-perfuzyjna (scyntygrafia płuc)

retrospektywny charakter^{129,130} lub traktowanie tej techniki jako referencyjnej;¹²⁷ tylko w jednym z badań stosowano walidowany algorytm diagnostyczny.¹³¹ Kryteria diagnostyczne dla SPECT również się różniły. W większości badań PE definiowano jako jeden lub dwa subsegmentalne ubytki perfuzji bez ubytków wentylacji, jednak takie kryteria rzadko przyjmuje się w praktyce klinicznej. Ponadto optymalna technika skanowania (perfuzja w SPECT, V/Q SPECT, perfuzja w SPECT z CT bez wzmocnienia lub SPECT V/Q z CT bez wzmocnienia) nadal wymaga zdefiniowania. I wreszcie – dostępne są tylko nieliczne badania z punktami końcowymi, dodatkowo z niepełną obserwacją długoterminową.¹³² Potrzebne jest zaplanowanie prospektywnych badań na szeroką skalę w celu walidacji technik SPECT.

Główne zalety, wady i ograniczenia oraz kwestie dotyczące ekspozycji na promieniowanie związane z użyciem skanów V/Q i SPECT V/Q w diagnostyce PE podsumowano w TABELI 6.

4.7. Angiografia płucna

Przez kilka dekad angiografia płucna stanowiła złoty standard wykorzystywany do potwierdzenia lub wykluczenia ostrej PE, jednak obecnie wykonuje się ją rzadko ze względu na podobną dokładność diagnostyczną mniej inwazyjnej CTPA.¹³³ Rozpoznanie ostrej PE opiera się na wykazaniu bezpośredniego dowodu na obecność skrzepliny w dwóch projekcjach, pod postacią ubytku wypełnienia lub amputacji gałęzi tętnicy płucnej.¹³⁴ Niewielkie, 1–2 mm skrzepliny w obrębie tętnic subsegmentalnych można uwiocznaczyć za pomocą cyfrowej angiografii subtrak-



RYCINA 3. Przedstawienie graficzne parametrów echokardiografii przezklatkowej w ocenie przeciążenia ciśnieniowego prawej komory

Skróty: A' – szczytowa późnorozkurczowa (w czasie skurczu przedsionków) prędkość pierścienia trójdzielnego w obrazowaniu doplerem tkankowym, AcT – czas akceleracji wyrzutu z prawej komory zmierzony metodą doplera, Ao – aorta, E' – szczytowa wczesnorozkurczowa prędkość pierścienia trójdzielnego w obrazowaniu doplerem tkankowym, IVC – żyła główna dolna, LA – lewy przedsionek, LV – lewa komora, RA – prawy przedsionek, RiHTH – skrzeplina (lub skrzepliny) w prawych jamach serca, RV – prawa komora, S' – szczytowa skurczowa prędkość pierścienia trójdzielnego w obrazowaniu doplerem tkankowym, TAPSE – skurczowa amplituda ruchu pierścienia trójdzielnego, TRPG – szczytowy gradient skurczowy przez zastawkę trójdzielną

cyjnej, jednak na tym poziomie występuje istotna zmienność oceny między badającymi.^{135,136}

Angiografia płucna nie jest pozbawiona ryzyka. W badaniu obejmującym 1111 pacjentów śmiertelność związana z procedurą wynosiła 0,5%, poważne powikłania inne niż zgon wystąpiły u 1%, a mniejsze komplikacje – u 5% chorych.¹³⁷ Większość zgonów dotyczyła pacjentów z niestabilnością hemodynamiczną lub niewydolnością oddechową. W tej pierwszej grupie należy ograniczyć objętość podawanego środka kontrastowego i unikać nieselektywnych wstrzyknięć kontrastu.¹³⁸

Główne zalety, wady i ograniczenia oraz kwestie związane z ekspozycją na promieniowanie związane z użyciem skanów V/Q i SPECT V/Q w diagnostyce PE podsumowano w **TABELI 6.**

4.8. Angiografia rezonansu magnetycznego

Przydatność angiografii rezonansu magnetycznego (MRA) w diagnostyce PE weryfikowano przez wiele lat. Prowadzone na szeroką skalę badania^{139,140} wykazały, że technika ta – choć obiecująca – nie jest jeszcze przygotowana do stosowania w praktyce klinicznej ze względu na niską czułość, wysoki odsetek nierozstrzygających skanów MRA i ograniczoną dostępność w większości nagłych przypadków. Hipoteza, według któ-

rej negatywny wynik MRA w połączeniu z nieobecnością proksymalnej DVT w ultrasonografii uciskowej (CUS) może bezpiecznie wykluczyć klinicznie istotną PE, zostanie zweryfikowana w prowadzonym obecnie wielośrodkowym badaniu z punktami końcowymi (Clinicaltrials.gov National Clinical Trial [NCT] number 02059551).

4.9. Echokardiografia

Ostra PE może prowadzić do przeciążenia ciśnieniowego RV i jej dysfunkcji, co pozwala stwierdzić echokardiografia. Szczególna geometria RV powoduje, że nie istnieje pojedynczy parametr echokardiograficzny, który umożliwiłby szybką i wiarygodną ocenę wielkości lub czynności RV. Jest to powód, dla którego kryteria echokardiograficzne rozpoznawania PE różnią się pomiędzy badaniami. W związku z tym, że negatywna wartość predykcyjna badania wynosi 40–50%, jego ujemny wynik nie pozwala wykluczyć PE.^{124,142,143} Z drugiej strony cechy przeciążenia RV lub jej dysfunkcję można również stwierdzić przy braku ostrej PE, gdy wynikają one ze współistniejącej choroby serca lub układu oddechowego.¹⁴⁴

Echokardiograficzne cechy przeciążenia RV i/lub jej dysfunkcji przedstawiono graficznie na **RYCINIE 3.** Poszerzenie RV występuje u $\geq 25\%$ pa-

pacjentów z PE w echokardiografii przezklatkowej (TTE) i jest użytecznym parametrem w stratyfikacji ryzyka związanego z chorobą.¹⁴⁵ Bardziej swoiste objawy echokardiograficzne służą utrzymaniu wysokiej wartości predykcyjnej dla PE nawet w obecności istniejącej wcześniej choroby sercowo-płucnej. Skojarzenie czasu akceleracji wyrzutu krwi do tętnicy płucnej (ocenianego w drodze odpływu z RV) <60 ms ze szczytowym gradientem skurczowym przez zastawkę trójdzielną (TV) <60 mm Hg (objaw „60/60”) lub z upośledzoną kurczliwością wolnej ściany RV w stosunku do „echokardiograficznego” koniuszka RV (objaw McConnella) sugerują rozpoznanie PE.¹⁴⁶ Zjawiska te występują jednak tylko u odpowiednio ~12% i 20% pacjentów w niewyselekcjonowanej populacji chorych z PE.¹⁴⁵ Wykazanie echokardiograficznych cech przeciążenia ciśnieniowego RV jest pomocne w odróżnieniu ostrej PE od hipokinezy lub akinezy wolnej ściany RV, która wynika z zawału i może naśladować objaw McConnella.¹⁴⁷ Należy zaznaczyć, że u ~10% chorych z PE echokardiografia może ujawnić przypadkowo stwierdzone nieprawidłowości, które potencjalnie sugerują inne rozpoznanie – istotną dysfunkcję skurczową LV lub wadę zastawkową.¹⁴⁵ W PE może również występować obniżenie skurczowej amplitudy ruchu pierścienia trójdzielnego (TAPSE),^{148,149} podobnie jak obecność ostrej PE może wpływać na echokardiograficzne parametry czynności RV w obrazowaniu metodą doplera tkankowego i w ocenie odkształcenia ściany (RVC.3). Każdy z tych parametrów oceniany niezależnie charakteryzuje się prawdopodobnie niską czułością, za czym przemawiają doniesienia o prawidłowych wartościach powyższych wskaźników u stabilnych hemodynamicznie pacjentów mimo rozpoznanej PE.^{150,151}

Badanie echokardiograficzne nie stanowi obowiązkowej części rutynowego postępowania diagnostycznego u stabilnych hemodynamicznie pacjentów z podejrzeniem PE,¹²⁴ chociaż może być przydatne w różnicowaniu przyczyn nagłej duszności. Odmienna sytuacja dotyczy podejrzenia PE wysokiego ryzyka, kiedy nieobecność echokardiograficznych cech przeciążenia lub dysfunkcji RV praktycznie wyklucza PE jako przyczynę niestabilności hemodynamicznej. W tym ostatnim przypadku echokardiografia może być dodatkowo pomocna w różnicowaniu przyczyn wstrząsu poprzez rozpoznanie tamponady osierdza, ostrej dysfunkcji zastawkowej, ciężkiej uogólnionej dysfunkcji LV lub odcinkowych zaburzeń kurczliwości, rozwarstwienia aorty czy hipowolemii.¹⁵² Natomiast u niestabilnego hemodynamicznie pacjenta z podejrzeniem PE bezsprzeczne cechy przeciążenia ciśnieniowego, w szczególności z bardziej swoistymi objawami echokardiograficznymi („60/60”, objaw McConnella lub skrzepliny w prawym sercu), uzasadniają pilne leczenie reperfuzyjne PE

w razie niedostępności natychmiastowej angiografii CT u chorego z wysokim prawdopodobieństwem klinicznym i przy braku innych oczywistych przyczyn przeciążenia ciśnieniowego RV.¹⁵²

Ruchome skrzepliny w prawym sercu można stwierdzić w TTE lub echokardiografii przezprzełykowej (TOE) bądź też w angiografii CT u <4% niewyselekcjonowanych pacjentów z PE.¹⁵³⁻¹⁵⁵ Częstość ich występowania może wynosić 18% u chorych z PE przebywających w warunkach intensywnej opieki.¹⁵⁶ Ruchome skrzepliny w prawym sercu zasadniczo potwierdzają rozpoznanie PE i wiążą się z wysoką wczesną śmiertelnością, w szczególności u chorych z dysfunkcją RV.^{155,157-159}

U niektórych pacjentów z podejrzeniem ostrej PE w badaniu echokardiograficznym można uwidocznili zwiększenie grubości ścian RV lub fałę niedomykalności TV, której prędkość wykracza poza wartości charakterystyczne dla ostrego przeciążenia ciśnieniowego RV (>3,8 m/s lub szczytowy gradient skurczowy TV >60 mm Hg).¹⁶⁰ W takich przypadkach w rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić CTEPH lub inne nadciśnienie płucne (PH).

4.10. Ultrasonografia uciskowa

W większości przypadków źródłem PE jest DVT w kończynach dolnych, a rzadko – w kończynach górnych (najczęściej po cewnikowaniu żył). W badaniu wykorzystującym wenografię DVT stwierdzono u 70% pacjentów z potwierdzoną PE.¹⁶¹ Współcześnie CUS kończyn dolnych w dużej mierze zastąpiło wenografię w rozpoznawaniu DVT. CUS charakteryzuje się >90% czułością i ~95% swoistością w diagnostyce proksymalnej objawowej DVT.^{162,163} Badanie to wykazuje DVT u 30–50% pacjentów z PE,¹⁶²⁻¹⁶⁴ a stwierdzenie proksymalnej DVT u chorych z podejrzeniem PE uznaje się za wystarczającą podstawę do leczenia przeciwkrzepliwego bez wykonywania dalszych badań.¹⁶⁵ Jednak pacjentów, u których PE potwierdzono w sposób pośredni (poprzez wykazanie proksymalnej DVT), powinno się poddać zarówno ocenie ryzyka pod kątem ciężkości PE, jak i ocenie ryzyka wczesnego zgonu.

Na poziomie podejrzenia PE CUS można ograniczyć do prostego czteropunktowego badania (obustronnie pachwina i dół podkolanowy). Jedynym walidowanym kryterium diagnostycznym dla DVT jest niecałkowita podatność żyły na ucisk, co wskazuje na obecność skrzepliny, podczas gdy pomiary przepływu są niewiarygodne. Dodatni wynik CUS w odcinku proksymalnym ma wysoką dodatnią wartość predykcyjną dla PE. Niedawna metaanaliza wykazała wysoką swoistość diagnostyczną (96%) i jednocześnie niską czułość (41%) badania CUS wykonywanego w tym wskazaniu.^{165,166} CUS jest użyteczną procedurą w strategii diagnostycznej u pacjentów z przeciwwskazaniami do CT. Prawdopodobieństwo dodatniego wyniku CUS w odcinku proksy-

malnym przy podejrzeniu PE jest wyższe u chorych z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi dotyczącymi żył kończyn dolnych w porównaniu z pacjentami bezobjawowymi.^{162,163}

U chorych przyjętych na oddział ratunkowy z niestabilnością hemodynamiczną i podejrzeniem PE połączenie ultrasonografii żyłnej i echokardiografii może spowodować dalsze zwiększenie swoistości diagnostycznej. W jednym badaniu natomiast brak dysfunkcji RV w echokardiogramie i prawidłowy wynik ultrasonografii żył pozwoliły wykluczyć PE z wysoką (96%) negatywną wartością predykcyjną takiej strategii diagnostycznej.¹⁶⁷

W celu poznania szczegółów dotyczących rozpoznawania i leczenia DVT autorzy niniejszych wytycznych proponują lekturę dokumentu będącego konsensusem Grup Roboczych ESC ds. Chorób Aorty i Naczyń Obwodowych oraz Krążenia Płucnego i Czynności Prawej Komory.¹

4.11. Zalecenia dotyczące diagnostyki

Zob. s. 27.

4.12. Wenografia metodą tomografii komputerowej

W trakcie CTPA można uwidocznzyć żyły głębokie kończyn dolnych w ramach tej samej procedury pozyskiwania danych. Takie podejście nie podlegało jednak dotąd walidacji na szerszą skalę i wartość dodana obrazowania żył jest ograniczona.¹⁶⁴ Ponadto wykonanie wenografii CT wiąże się z zastosowaniem większych dawek promieniowania.¹⁶⁸

5. Ocena ciężkości zatorowości płucnej i ryzyka wczesnego zgonu

Stratyfikacja ryzyka pacjentów z ostrą PE jest konieczna w celu ustalenia odpowiedniego podejścia do postępowania terapeutycznego. Jak już zostało powiedziane w ROZDZIALE 3.3, początkowa stratyfikacja ryzyka opiera się na objawach podmiotowych i przedmiotowych niestabilności hemodynamicznej (TAB. 4), które wskazują na wysokie ryzyko wczesnego zgonu. W znaczącej pozostałej grupie chorych z PE bez niestabilności hemodynamicznej dalsza (zaawansowana) stratyfikacja ryzyka wymaga uwzględnienia dwóch rodzajów kryteriów prognostycznych: (1) wskaźników ciężkości PE (w ocenie klinicznej, w badaniach obrazowych i laboratoryjnych) przede wszystkim związanych z obecnością dysfunkcji RV oraz (2) chorób współistniejących i wszelkich innych obciążających okoliczności, które mogą niekorzystnie wpłynąć na wczesne rokowanie.

5.1. Wskaźniki kliniczne ciężkości zatorowości płucnej

Ostra niewydolność RV definiowana jako gwałtownie postępujący zespół z zastojem systemowym, wynikający z upośledzonego napełniania RV i/lub obniżonego rzutu RV,⁶⁸ jest kluczowym

wskaźnikiem rokowniczym w ostrej PE. Tachykardia, niskie systemowe BP, niewydolność oddechowa (*tachypnoë* i/lub niska SaO₂) oraz omdlenie – każdy spośród tych objawów lub w skojarzeniu – wiążą się z niekorzystnym krótkoterminowym rokowaniem w ostrej PE.

5.2. Obrazowanie wielkości i czynności prawej komory

5.2.1. Echokardiografia

Parametry echokardiograficzne stosowane przy stratyfikacji wczesnego ryzyka u pacjentów z PE przedstawiono graficznie na RYCINIE 3, a wartość prognostyczną każdego z nich podsumowano w TABELI UZUPEŁNIAJĄCEJ 3 w SUPLEMENCIE. Stosunek wymiaru RV/LV $\geq 1,0$ i TAPSE < 16 mm są tymi wskaźnikami, których związek z niekorzystnym rokowaniem dokumentowano najczęściej.¹⁴⁸

Ogólnie dowody na dysfunkcję RV w echokardiografii stwierdza się u $\geq 25\%$ niewyselekcjonowanej populacji pacjentów z ostrą PE.¹⁴⁵ Przeglądy systematyczne i metaanalizy sugerują, że wykazanie dysfunkcji RV w echokardiografii wiąże się z podwyższonym ryzykiem zgonu w perspektywie krótkoterminowej u pacjentów, którzy wydają się stabilni hemodynamicznie przy przyjęciu,^{180,181} chociaż w metaanalizie Coutance'a i wsp.¹⁸⁰ ogólna dodatnia wartość predykcyjna dysfunkcji RV dla zgonu związanego z PE była niska ($< 10\%$). Ten mały odsetek można częściowo wiązać z udokumentowaną trudnością w standaryzacji parametrów echokardiograficznych.^{148,180} Niemniej echokardiograficzna ocena morfologii i czynności RV jest szeroko uznanym, wartościowym narzędziem prognostycznym wykorzystywanym w praktyce klinicznej w celu oceny pacjentów z ostrą PE i normotensją.

Poza oceną dysfunkcji RV echokardiografia umożliwia identyfikację nie tylko przecieku prawo-lewego przez przetrwały otwór owalny, ale i skrzeplin w jamach prawego serca. Obie nieprawidłowości wiążą się ze zwiększoną śmiertelnością u pacjentów z ostrą PE.^{67,158} Przetrwały otwór owalny zwiększa również ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu w mechanizmie zatorowości paradoksalnej u pacjentów z ostrą PE i dysfunkcją RV.^{182,183}

5.2.2. Angiografia płucna metodą tomografii komputerowej

Parametry CTPA wykorzystywane do stratyfikacji wczesnego ryzyka pacjentów z PE podsumowano w TABELI UZUPEŁNIAJĄCEJ 3 w SUPLEMENCIE. Projekcje cztero-jamowe serca w angiografii CT pozwalają na identyfikację powiększenia RV (wymiar końcoworozkurczowy RV i stosunek wymiarów RV/LV oceniany w projekcji poprzecznej lub cztero-jamowej) jako wskaźnika jej dysfunkcji. Wartość prognostyczną powiększenia RV potwierdzają wyniki prospektywnego wieloośrodkowego badania kohortowego z udziałem 457 pacjentów.¹⁸⁴ W bada-

Zalecenia dotyczące diagnostyki

Zalecenie	Klasa ^a	Poziom ^b
podejrzenie PE z niestabilnością hemodynamiczną		
W razie podejrzenia PE wysokiego ryzyka, na którą wskazuje obecność niestabilności hemodynamicznej, zaleca się przyłóżkową echokardiografię lub pilne CTPA (zależnie od dostępności i uwarunkowań klinicznych) w celu ustalenia rozpoznania ¹⁶⁹	I	C
Zaleca się niezwłoczne rozpoczęcie leczenia przeciwkrzepliwego <i>i.v.</i> za pomocą UFH z uwzględnieniem podania bolusa w dawce dostosowanej do masy ciała u pacjentów z podejrzeniem PE wysokiego ryzyka	I	C
podejrzenie PE bez niestabilności hemodynamicznej		
Zaleca się korzystanie z walidowanych kryteriów w celu rozpoznania PE ¹²	I	B
Zaleca się niezwłoczne – w toku diagnostyki – rozpoczęcie leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z wysokim lub pośrednim prawdopodobieństwem klinicznym PE	I	C
ocena kliniczna		
Zaleca się oparcie strategii diagnostycznej na prawdopodobieństwie PE, ocenionym klinicznie lub za pomocą walidowanej skali predykcyjnej ^{89,91,92,103,134,170-172}	I	A
dimer D		
Zaleca się pomiar stężenia dimeru D w surowicy, preferencyjnie z użyciem metody wysokoczułej, u pacjentów ambulatoryjnych / przebywających w oddziale ratunkowym, z niskim lub pośrednim prawdopodobieństwem klinicznym, albo u chorych z PE mało prawdopodobną, w celu ograniczenia wykonywania niekoniecznych badań obrazowych i ekspozycji na promieniowanie ^{101-103,122,164,171,173,174}	I	A
Alternatywnie do stałej wartości odcięcia dimeru D należy rozważyć użycie wykluczającego testu z wartością odcięcia dostosowaną do wieku (wiek × 10 µg/l u pacjentów >50. rż.), w celu wykluczenia PE u chorych z niskim lub pośrednim prawdopodobieństwem klinicznym bądź z PE mało prawdopodobną ¹⁰⁶	IIa	B
Alternatywnie do stałej wartości odcięcia dimeru D należy rozważyć interpretację poziomów dimeru D w odniesieniu do klinicznego prawdopodobieństwa ^a w celu wykluczenia PE ¹⁰⁷	IIa	B
Nie zaleca się pomiaru dimeru D u pacjentów z wysokim prawdopodobieństwem klinicznym, ponieważ prawidłowy wynik nie pozwala bezpiecznie wykluczyć PE nawet z użyciem wysokoczułej metody diagnostycznej ^{175,176}	III	A
CTPA		
Zaleca się wykluczenie rozpoznania PE (bez dalszych badań), jeśli wynik CTPA jest prawidłowy u pacjenta z niskim lub pośrednim prawdopodobieństwem klinicznym bądź z PE mało prawdopodobną ^{101,122,164,171}	I	A
Zaleca się przyjęcie rozpoznania PE (bez dalszych badań), jeśli CTPA wskazuje na obecność segmentalnych lub bardziej proksymalnych ubytków wypełnienia u pacjenta z pośrednim lub wysokim prawdopodobieństwem klinicznym ¹¹⁵	I	B
Należy rozważyć wykluczenie rozpoznania PE (bez dalszych badań), jeśli wynik CTPA jest prawidłowy u pacjenta z wysokim prawdopodobieństwem klinicznym lub z PE prawdopodobną ¹⁷¹	IIa	B
Można rozważyć wykonanie dalszych badań obrazowych w celu potwierdzenia PE w przypadkach izolowanych subsegmentalnych ubytków wypełnienia ¹¹⁵	IIb	C
Nie zaleca się wykonywania wenografii metodą CT w uzupełnieniu do CTPA ^{115,164}	III	B
scyntygrafia V/Q		
Zaleca się wykluczenie rozpoznania PE (bez dalszych badań), jeśli wynik scyntygrafii perfuzyjnej płuc jest prawidłowy ^{75,122,134,174}	I	A
Należy rozważyć przyjęcie rozpoznania PE (bez dalszych badań), jeśli wynik scyntygrafii V/Q wskazuje na wysokie prawdopodobieństwo PE ¹³⁴	IIa	B
Należy rozważyć uznanie niediagnostycznej scyntygrafii V/Q jako podstawy do wykluczenia PE w przypadku jednoczesnego negatywnego wyniku CUS w odcinku proksymalnym u pacjentów z niskim prawdopodobieństwem klinicznym lub z PE mało prawdopodobną ^{75,122,174}	IIa	B
V/Q SPECT		
Można rozważyć wykonanie V/Q SPECT w celu rozpoznania PE ^{121,126-128}	IIb ^d	B

Zalecenia dotyczące diagnostyki, cd.

Zalecenie	Klasa ^a	Poziom ^b
CUS kończyn dolnych		
Zaleca się przyjęcie rozpoznania VTE (i PE), jeśli CUS wskazuje na proksymalną DVT u pacjenta z klinicznym podejrzeniem PE ^{164,165}	I	A
Jeśli CUS wykazuje jedynie dystalną DVT, należy rozważyć wykonanie dalszych badań w celu potwierdzenia PE ¹⁷⁷	IIa	B
Jeśli dodatni wynik CUS w odcinku proksymalnym stanowi podstawę do potwierdzenia PE, należy rozważyć ocenę ciężkości PE, tak by umożliwić zaplanowanie postępowania dostosowanego do ryzyka ^{178,179}	IIa	C
MRA		
Nie zaleca się wykonywania MRA w celu wykluczenia PE ^{139,140}	III	A

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

c Można użyć wartości odcięcia dimeru D dostosowanych do prawdopodobieństwa klinicznego według modelu YEARS (objawy DVT, krwiopłucie oraz PE jako najbardziej prawdopodobne rozpoznania). Według tego modelu PE wyklucza się u pacjentów bez spełnionych kryteriów klinicznych przy poziomie dimeru D <1000 µg/l albo u chorych spełniających ≥1 kryterium kliniczne przy poziomie dimeru D <500 µg/l.¹⁰⁷

d Niski poziom zalecenia w świetle ograniczeń podsumowanych w TABELI 5.

Skróty: CT – tomografia komputerowa, CTPA – angiografia płucna/angiogram metodą tomografii komputerowej, CUS – ultrasonografia uciskowa, DVT – zakrzepica żył głębokich, *i.v.* – dożylny, MRA – angiografia rezonansu magnetycznego, PE – zatorowość płucna, SPECT – tomografia emisyjna pojedynczego fotonu, UFH – heparyna niefrakcjonowana, V/Q – wentylacyjno-perfuzyjna (scyntygrafia płuc), VTE – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

niu tym powiększenie RV (definiowane jako iloraz RV/LV ≥0,9) było niezależnym czynnikiem prognostycznym niekorzystnych wewnętrzshpitalnych punktów końcowych, zarówno w ogólnej populacji chorych z PE (hazard względny [HR] 3,5; 95% CI 1,6–7,7), jak i u pacjentów stabilnych hemodynamicznie (HR 3,8; 95% CI 1,3–10,9).¹⁸⁴ Metaanaliza 49 badań z udziałem >13 000 pacjentów z PE potwierdziła, że podwyższony stosunek RV/LV ≥1,0 w CT wiązał się z 2,5-krotnym wzrostem ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (iloraz szans [OR] 2,5; 95% CI 1,8–3,5) i z 5-krotnym wzrostem ryzyka zgonu związanego z PE (OR 5,0; 95% CI 2,7–9,2).¹⁸⁵

Łagodne powiększenie RV (RV/LV nieznacznie powyżej 0,9) w CT jest często stwierdzanym odchyleniem (u >50% stabilnych hemodynamicznie pacjentów z PE),¹⁸⁶ jednak prawdopodobnie ma mniejsze znaczenie rokownicze, chociaż w miarę wzrostu wartości ilorazu wymiarów RV/LV rośnie swoistość prognostyczna tego wskaźnika,^{187,188} nawet u chorych uznanych za obciążonych „niskim” ryzykiem na podstawie kryteriów klinicznych.¹⁸⁶ Tak więc iloraz RV/LV ≥1,0 (zamiast 0,9) w angiografii CT może być odpowiedniejszym wskaźnikiem niekorzystnego rokowania.

Poza wymiarem RV i ilorazem RV/LV CT może dostarczać dodatkowych danych dotyczących rokowania na podstawie analiz objętości jam serca¹⁸⁹⁻¹⁹¹ i oceny cofania się środka kontrastowego do żyły głównej dolnej (IVC).^{185,192,193}

5.3. Biomarkery laboratoryjne

5.3.1. Markery uszkodzenia mięśnia sercowego

Podwyższone stężenia troponin w osoczu przy przyjęciu mogą się wiązać z gorszym rokowa-

niem w ostrej fazie PE. Wzrost troponiny I lub T definiuje się jako stężenie przekraczające jej prawidłowe granice, a wartości progowe zależą od zastosowanego testu. W swojej metaanalizie Bajaj i wsp. dokonali przeglądu wartości odcięcia troponin.¹⁹⁴ Spośród pacjentów z ostrą PE podwyższone stężenia sercowej troponiny I lub T miało od 30% chorych (przy użyciu testów konwencjonalnych)^{194,195} do 60% (przy użyciu testów wysokoczułych).^{196,197} Metaanaliza Beccattini i wsp. wykazała, że podwyższone stężenia troponin wiązały się ze zwiększonym ryzykiem zgonu, zarówno w grupie niewyselekcjonowanych pacjentów (OR 5,2; 95% CI 3,3–8,4), jak i hemodynamicznie stabilnych przy przyjęciu (OR 5,9; 95% CI 2,7–13,0).¹⁹⁵

Jako pojedynczy wskaźnik podwyższone wartości krążących troponin sercowych wykazują relatywnie małą swoistość i dodatnią wartość predykcyjną w odniesieniu do wczesnej śmiertelności u pacjentów z ostrą PE i normotensją. Interpretowane natomiast w połączeniu z danymi klinicznymi oraz danymi pochodzącymi z badań obrazowych mogą ułatwić zarówno identyfikację chorych z grupy podwyższonego ryzyka związanego z PE, jak i dalszą stratyfikację ryzyka takich pacjentów (zob. TAB. UZUP. 4 w SUPLEMENCIE). Z perspektywy drugiego końca spektrum ciężkości choroby, wysokoczułe testy troponinowe wykazują wysoką negatywną wartość predykcyjną w ostrej PE.¹⁹⁷ Na przykład w prospektywnej wieloośrodkowej kohorcie obejmującej 526 normotensyjnych pacjentów stężenia troponiny T zmierzone testem wysokoczułym <14 pg/ml miały 98% negatywną wartość predykcyjną dla wykluczenia niepomysłnego wewnątrzszpitalnego

klinicznego punktu końcowego.⁶³ Dostosowanie do wieku wartości odcięcia troponiny T zmierzzonej testem wysokoczułym (≥ 14 pg/ml u chorych w wieku < 75 lat i ≥ 45 pg/ml w wieku ≥ 75 lat) może dodatkowo zwiększyć ujemną wartość predykcyjną tego biomarkera.¹⁹⁶

Sercowe białko wiążące kwasy tłuszczowe (H-FABP), wczesny i czuły marker uszkodzenia mięśnia sercowego, dostarcza informacji rokowniczych w ostrej PE zarówno u niewyselekcjonowanych,^{198,199} jak i normotensyjnych pacjentów.^{200,201} W metaanalizie oceniającej 1680 pacjentów z PE stężenia H-FABP ≥ 6 ng/ml wiązały się z niekorzystnym krótkoterminowym rokowaniem (OR 17,7; 95% CI 6,0–51,9) oraz większą śmiertelnością całkowitą (OR 32,9; 95% CI 8,8–123,2).²⁰²

5.3.2. Markery dysfunkcji prawej komory

Przeciążenie ciśnieniowe RV spowodowane ostrą PE wiąże się ze wzrostem napięcia ściany mięśnia, co prowadzi do uwolnienia peptydu natriuretycznego typu B (BNP) oraz N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP). Tak więc osoczowe stężenia peptydów natriuretycznych odzwierciedlają stopień dysfunkcji RV i zaburzenia hemodynamiczne w ostrej PE.²⁰³ Metaanaliza Kloka i wsp. wykazała, że 51% spośród 1132 niewyselekcjonowanych pacjentów z ostrą PE miało podwyższone stężenia BNP lub NT-proBNP przy przyjęciu; u tych chorych ryzyko wczesnego zgonu wynosiło 10% (95% CI 8,0–13%), a ryzyko poważnego niekorzystnego zdarzenia klinicznego – 23% (95% CI 20–26%).²⁰⁴

Podobnie jak w przypadku stężeń troponin sercowych (p. wyżej), podwyższone stężenia BNP lub NT-proBNP charakteryzują się małą swoistością i dodatnią wartością predykcyjną (w ocenie wczesnej śmiertelności) u normotensyjnych pacjentów z PE,²⁰⁵ ale niskie poziomy BNP lub NT-proBNP wykazują wysoką czułość i negatywną wartość predykcyjną w aspekcie wykluczenia niekorzystnego wczesnego zdarzenia klinicznego.¹⁸⁰ Uwzględniając ten fakt, w wieloosrodkowym badaniu dotyczącym sposobu postępowania Agterof i wsp. uznali wartości odcięcia NT-proBNP < 500 pg/ml za kryterium wyselekcjonowania tych pacjentów, którzy mogą być leczeni ambulatoryjnie.²⁰⁶ Jeśli celem jest zwiększenie swoistości w prognozowaniu niekorzystnego wczesnego zdarzenia, bardziej odpowiednie może być przyjęcie wyższych wartości odcięcia, tj. ≥ 600 pg/ml.²⁰⁷

5.3.3. Inne biomarkery laboratoryjne

Mleczany są wskaźnikiem zaburzonej równowagi między dostarczaniem tlenu do tkanek a zapotrzebowaniem na ten substrat i – w konsekwencji – wskaźnikiem ciężkiej PE z jawną lub zagrażającą niestabilnością hemodynamiczną. Podwyższone poziomy mleczanów w surowicy krwi tętnicznej do ≥ 2 mmol/l są predyktorem

powikłań związanych z PE, zarówno w niewyselekcjonowanej²⁰⁸ populacji chorych z PE, jak i u wyjściowo normotensyjnych pacjentów.^{209,210}

Podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy i obniżony (kalkulowany) wskaźnik filtracji kłębuszkowej wiążą się z 30-dniową śmiertelnością ogólną w ostrej PE.²¹¹ Wartość prognostyczną wykazują również podwyższone poziomy dwóch markerów ostrego uszkodzenia nerek – lipokaliny neutrofilowej związanej z żelatynazą oraz cystatyny C.²¹²

W niedawnej metaanalizie oceniającej 18 616 pacjentów z ostrą PE hiponatremia okazała się wskaźnikiem predykcyjnym śmiertelności wewnątrzszpitalnej (OR 5,6; 95% CI 3,4–9,1).²¹³

Wazopresyna uwalnia się pod wpływem endogennego stresu, hipotensji i niskiej CO. Istnieją doniesienia, w świetle których kopeptyna (*C-końcowy fragment prekursora dla wazopresyny – przyp. tłum.*) – zastępczy marker wazopresyny – stanowi użyteczne narzędzie w stratyfikacji ryzyka chorych z ostrą PE.^{214,215} W pierwszym jednoosrodkowym badaniu oceniającym 268 normotensyjnych pacjentów z PE poziomy kopeptyny wynoszące ≥ 24 pmol/l wiązały się z 5,4-krotnym (95% CI 1,7–17,6) wzrostem ryzyka niekorzystnego zdarzenia.²¹⁶ Takie wyniki potwierdzono u 843 normotensyjnych pacjentów z PE prospektywnie włączonych do 3 europejskich kohort.²¹⁷

5.4. Kojarzenie parametrów i skal w celu oceny ciężkości zatorowości płucnej

W przypadku pacjentów bez niestabilności hemodynamicznej podstawowe nieprawidłowości stwierdzone u danego chorego mogą nie wystarczać do zdefiniowania i dalszej klasyfikacji ciężkości PE ani do określenia wczesnego ryzyka związanego z PE, jeśli te nieprawidłowości uwzględnia się jako jedyne parametry. Dlatego też w oparciu o różne kombinacje omówionych powyżej wskaźników klinicznych, obrazowych i laboratoryjnych opracowano skale prognostyczne, które pozwalają dokonać (pół)ilościowej oceny wczesnego ryzyka zgonu związanego z PE. Wśród nich walidacji w badaniach kohortowych poddano skalę Bova²¹⁸⁻²²¹ oraz skalę FAST, obejmującą H-FABP (lub troponinę T zmierzona testem wysokoczułym), omdlenie i tachykardię^{219,222,223} (TAB. UZUP. 4 w SUPLEMENCIE). Znaczenie tych skal z punktu widzenia dalszego postępowania u chorego pozostaje jednak niejasne. Jak dotąd tylko połączenie dysfunkcji RV w echokardiogramie (lub w CTPA) z dodatnim testem troponinowym poddano bezpośredniej ocenie pod kątem ich pomocniczego wpływu na podejmowanie wczesnych decyzji terapeutycznych (leczenie przeciwkrzepliwie z leczeniem reperfuzyjnym vs leczenie przeciwkrzepliwie) w dużym randomizowanym kontrolowanym badaniu (RCT), obejmującym pacjentów z PE bez niestabilności hemodynamicznej.²²⁴

TABELA 7. Oryginalny i uproszczony wskaźnik ciężkości zatorowości płucnej (Pulmonary Embolism Severity Index)

Parametr	Wersja oryginalna	Wersja uproszczona
wiek	wiek w latach	1 pkt (jeśli wiek >80 lat)
płeć męska	+ 10 pkt	–
nowotwór złośliwy	+ 30 pkt	1 pkt
przewlekła niewydolność serca	+ 10 pkt	1 pkt
przewlekła choroba płuc	+ 10 pkt	
tętno ≥ 110 uderzeń/min	+ 20 pkt	1 pkt
skurczowe BP <100 mm Hg	+ 30 pkt	1 pkt
liczba oddechów >30/min	+ 20 pkt	–
temperatura <36°C	+ 20 pkt	–
zaburzenia świadomości	+ 60 pkt	–
saturacja tlenem krwi tętnicznej <90%	+ 20 pkt	1 pkt
kategorie ryzyka^a		
klasa I: ≤ 65 pkt bardzo niskie 30-dniowe ryzyko zgonu (0–1,6%) klasa II: 66–85 pkt niskie ryzyko zgonu (1,7–3,5%)		0 pkt = 30-dniowe ryzyko zgonu 1,0% (95% CI 0,0–2,1%)
klasa III: 86–105 pkt pośrednie ryzyko zgonu (3,2–7,1%) klasa IV: 106–125 pkt wysokie ryzyko zgonu (4,0–11,4%) klasa V: >125 pkt bardzo wysokie ryzyko zgonu (10,0–24,5%)		≥ 1 pkt = 30-dniowe ryzyko zgonu 10,9% (95% CI 8,5–13,2%)

a na podstawie sumy punktów

Skróty: BP – ciśnienie tętnicze, CI – przedział ufności

5.5. Uwzględnienie okoliczności obciążających i chorób współistniejących w ocenie ryzyka w ostrej zatorowości płucnej

Równoległe z nieprawidłowościami klinicznymi i stwierdzanymi w badaniach obrazowych czy laboratoryjnych, które bezpośrednio korelują z ciężkością PE i wczesnym zgonem związanym z PE, należy koniecznie przeanalizować podstawowe parametry dotyczące okoliczności obciążających i chorób współistniejących, aby tym samym określić całkowite ryzyko zgonu pacjenta i prawdopodobieństwo wczesnych zdarzeń. Spośród skal klinicznych jednocześnie uwzględniających ciężkość PE i choroby współistniejące skala PESI (Pulmonary Embolism Severity Index; TAB. 7) stanowi tę, którą dotychczas w najszerszym zakresie poddano walidacji.²²⁵⁻²²⁸ Zasadnicza siła tej skali wyraża się w trafnej identyfikacji pacjentów obciążonych małym ryzykiem zgonu w okresie 30 dni (klasa I i II PESI). W jednym randomizowanym badaniu posłużono się niską punktacją w skali PESI jako głównym kryterium kwalifikacji do leczenia w domu chorych z ostrą PE.¹⁷⁸

Biorąc pod uwagę złożoność oryginalnej skali PESI, która obejmuje 11 różnie punktowanych zmiennych, opracowano i poddano walidacji

uproszczoną wersję tej skali (sPESI; TAB. 7).²²⁹⁻²³¹ Podobnie jak w przypadku wersji pierwotnej, o sile skali sPESI stanowi jej wiarygodność w identyfikacji pacjentów obciążonych niskim 30-dniowym ryzykiem zgonu. Wartość prognostyczną sPESI potwierdzono w obserwacyjnych badaniach kohortowych,^{227,228} chociaż dotychczas nie wykorzystano jeszcze prospektywnie tego wskaźnika do planowania postępowania terapeutycznego u pacjentów niskiego ryzyka.

Współistniejącą DVT zidentyfikowano jako niekorzystny czynnik rokowniczy, niezależnie związany ze zgonem w ciągu 3 miesięcy po incydencie ostrej PE.²³² W metaanalizie obejmującej 8859 pacjentów z PE potwierdzono znaczenie współistniejącej DVT jako wskaźnika predykcyjnego 30-dniowej śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny (OR 1,9; 95% CI 1,5–2,4), ale już nie jako wyznacznika poważnych zdarzeń związanych z PE po 90 dniach.²³³ Tak więc towarzyszącą DVT można traktować jako wskaźnik istotnej współchorobowości w ostrej PE.

5.6. Strategia oceny rokowania

Klasyfikację ciężkości PE i ryzyka wczesnego (wewnątrzszpitalnego lub 30-dniowego) zgonu

TABELA 8. Klasyfikacja ciężkości zatorowości płucnej i ryzyka wczesnego (wewnątrzszpitalnego lub 30-dniowego) zgonu

Ryzyko wczesnego zgonu	Wskaźniki ryzyka			
	niestabilność hemodynamiczna ^a	wskaźniki kliniczne ciężkości PE i/lub choroby współistniejące: klasa PESI III–IV lub sPESI ≥1	dysfunkcja RV w TTE lub CTPA ^b	podwyższone poziomy troponin sercowych ^c
wysokie	+	(+) ^d	+	(+)
pośrednie	pośrednie wysokie	–	+	+
	pośrednie niskie	–	+	jedno (lub żadne) obecne
niskie	–	–	–	oznaczenie opcjonalne; jeśli ocenione – ujemne

a Jedną z następujących postaci klinicznych (TAB. 4): zatrzymanie krążenia, wstrząs obturacyjny (skurczowe ciśnienie tętnicze <90 mm Hg lub konieczność stosowania leków naczynioskurczowych w celu uzyskania BP ≥90 mm Hg, mimo odpowiedniego wypełnienia łożyska naczyniowego, oraz hipoperfuzja narządowa) lub obniżenie ciśnienia skurczowego o ≥40 mm Hg przez >15 min, niespowodowane arytmia o niedawnym początku, hipowolemią lub sepsą.

b Istotne rokowniczo odchylenie w badaniach obrazowych (TTE lub CTPA) u pacjentów z ostrą PE z odpowiednimi wartościami odcięcia przedstawiono graficznie na RYCINIE 3, a ich wartość prognostyczną podsumowano w TABELI UZUPEŁNIAJĄCEJ 3 w SUPLEMENCIE.

c Wzrost poziomu innych biomarkerów laboratoryjnych, takich jak NT-proBNP ≥600 ng/l, H-FABP ≥6 ng/ml lub kopeptyny ≥24 pmol/l, może stanowić dodatkowy element oceny rokowania. Markery te poddano walidacji w badaniach kohortowych, dotychczas nie wykorzystano ich jednak w randomizowanych kontrolowanych badaniach do ukierunkowania decyzji dotyczących leczenia.

d Niestabilność hemodynamiczna, w połączeniu z potwierdzeniem PE w CTPA lub dowodami na dysfunkcję RV w TTE, jest wystarczająca do klasyfikacji pacjenta do kategorii PE wysokiego ryzyka. W takich przypadkach nie są konieczne obliczanie punktacji w skali PESI ani pomiar stężenia troponin lub innych biomarkerów sercowych.

e Objawy dysfunkcji RV w TTE (lub CTPA) lub podwyższone poziomy biomarkera sercowego mogą występować mimo obliczonego ryzyka w skali PESI I–II albo sPESI 0.²³⁴ Do czasu pełnego rozstrzygnięcia znaczenia powyższych rozbieżności dla postępowania w PE takich chorych powinno się klasyfikować do kategorii pośredniego ryzyka.

Skróty: CTPA – angiografia płucna metodą tomografii komputerowej, H-FABP – sercowe białko wiążące kwasy tłuszczowe, NT-proBNP – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B, PE – zatorowość płucna, PESI – wskaźnik ciężkości zatorowości płucnej, RV – prawa komora, sPESI – uproszczony wskaźnik ciężkości zatorowości płucnej, TTE – echokardiografia przezklatkowa

podsumowano w TABELI 8. Ocena ryzyka w ostrej PE rozpoczyna się na poziomie podejrzenia choroby i z chwilą rozpoczęcia diagnostyki. Na tym wczesnym etapie kluczowa jest identyfikacja pacjentów z (podejrzeniem) PE wysokiego ryzyka. Ten stan kliniczny wymaga użycia pilnego algorytmu diagnostycznego (RYC. 4) i natychmiastowego skierowania chorego na leczenie reperfuzyjne, co omówiono w rozdziale 7 i przedstawiono na RYCINIE 6 oraz RYCINIE UZUPEŁNIAJĄCEJ 1 w SUPLEMENCIE. Oznaczenie biomarkerów laboratoryjnych w postaci troponin sercowych lub peptydów natriuretycznych nie jest konieczne do podejmowania natychmiastowych decyzji u pacjentów z PE wysokiego ryzyka.

W razie niewystępowania niestabilności hemodynamicznej przy przyjęciu zaleca się dalszą stratyfikację ryzyka, która rzutuje na decyzje dotyczące wczesnego wypisu lub hospitalizacji czy decyzje związane z monitorowaniem chorego (wyjaśnione w ROZDZ. 7). TABELA 8 zawiera przegląd parametrów klinicznych, obrazowych i laboratoryjnych wykorzystywanych do różnicowania ryzyka wczesnego zgonu związanego z PE między niskim a pośrednim. Jak dotąd skala PESI – zarówno w postaci oryginalnej, jak i uproszczonej – stanowi najszerzej zweryfikowaną i najczęściej stosowaną kliniczną skalę oceny ryzyka, która łączy wyjściowe wskaźniki ciężkości epizodu ostrej PE z okolicznościami obciążającymi i chorobami współistniejącymi pacjenta. Ogólnie klasa I-II PESI lub sPESI 0 są wiarygodnymi wskaźnikami predykcyjnymi PE niskiego ryzyka.

Chorych w grupie pośredniego ryzyka, u których w powiązaniu ze wskaźnikami klinicznymi stwierdza się zarówno dowody na dysfunkcję RV (w echokardiografii lub CTPA), jak i podwyższone poziomy biomarkerów sercowych w krwiobiegu (w szczególności dodatni test troponinowy), klasyfikuje się do grupy pośredniego wysokiego ryzyka. W takich przypadkach (co bardziej szczegółowo omówiono w ROZDZ. 7) zaleca się ściśle monitorowanie w celu umożliwienia wcześniejszej identyfikacji dekompenсации/załamania hemodynamicznego i – w konsekwencji – potrzeby zastosowania ratunkowej terapii reperfuzyjnej.¹⁷⁹ Chorzy z prawidłowym obrazem RV w echokardiografii lub CTPA i/lub którzy mają prawidłowe poziomy biomarkerów sercowych, należą do kategorii pośredniego niskiego ryzyka. Jako alternatywne podejście można rozważyć stosowanie innych skal prognostycznych, uwzględniających parametry kliniczne, obrazowe i laboratoryjne, w celu półilościowej oceny ciężkości epizodu PE i zróżnicowania ryzyka wczesnego zgonu związanego z PE na pośrednie wysokie bądź pośrednie niskie. TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 4 w SUPLEMENCIE zawiera listę skal, które najczęściej oceniano pod tym kątem w badaniach obserwacyjnych (kohortowych), jednak żadnej spośród nich nie wykorzystano dotychczas w randomizowanych badaniach klinicznych.

Niedawna metaanaliza Barco i wsp. objęła 21 badań kohortowych z całkowitą liczbą pacjentów 3295 z PE „niskiego ryzyka”, zdefiniowaną w oparciu o klasę I–II PESI lub sPESI 0.²³⁴ U 34% spośród tych chorych (95% CI 30–39%)

Zalecenia dotyczące oceny rokowania

Zalecenie	Klasa ^a	Poziom ^b
Zaleca się początkową stratyfikację na etapie podejrzenia lub potwierdzenia PE w oparciu o obecność niestabilności hemodynamicznej, w celu identyfikacji pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem wczesnego zgonu ^{218,219,235}	I	B
W przypadku braku niestabilności hemodynamicznej zaleca się dalszą stratyfikację pacjentów z ostrą PE do kategorii pośredniego i niskiego ryzyka ^{179,218,219,235}	I	B
W przypadku pacjentów bez niestabilności hemodynamicznej należy rozważyć użycie klinicznych skal predykcyjnych, uwzględniających zarówno ciężkość PE, jak i choroby współistniejące, preferencyjnie skalę PESI lub sPESI, w celu oceny ryzyka w ostrej fazie PE ^{178,226,229}	IIa	B
Należy rozważyć ocenę RV za pomocą metod obrazowych ^c lub biomarkerów laboratoryjnych ^d , nawet przy niskiej punktacji w skali PESI lub ujemnym wyniku sPESI ²³⁴	IIa	B
U pacjentów bez niestabilności hemodynamicznej można rozważyć stosowanie walidowanych skal uwzględniających czynniki prognostyczne związane z PE – dane kliniczne, z badań obrazowych i laboratoryjnych, w celu dalszej stratyfikacji ciężkości epizodu ostrej PE ²¹⁸⁻²²³	IIb	C

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

c echokardiografia przezklatkowa lub angiografia płucna metodą tomografii komputerowej

d troponiny sercowe lub peptydy natriuretyczne

Skróty: PE – zatorowość płucna, PESI – wskaźnik ciężkości zatorowości płucnej, RV – prawa komora, sPESI – uproszczony wskaźnik ciężkości zatorowości płucnej

miały występować objawy dysfunkcji RV w echokardiografii lub CTPA. Dane dotyczące wczesnej śmiertelności zawarte w 7 z tych badań (1597 pacjentów) wykazały OR 4,19 (95% CI 1,39–12,58) dla zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w obecności dysfunkcji RV; podwyższone poziomy troponin sercowych wiązały się z podobnym stopniem zwiększenia ryzyka.²³⁴ Wskaźniki wczesnej śmiertelności ogólnej (1,8% w przypadku dysfunkcji RV i 3,8% w razie podwyższonego poziomu troponin)²³⁴ zawierały się w niższym zakresie wartości wcześniej notowanych u pacjentów z PE pośredniego ryzyka.²³⁵ Do czasu wyjaśnienia klinicznych implikacji takich rozbieżności pacjentów z objawami dysfunkcji RV lub podwyższonym poziomem biomarkerów sercowych należy klasyfikować do kategorii pośredniego niskiego ryzyka, mimo niskiej punktacji w skali PESI lub sPESI 0.

5.7. Zalecenia dotyczące oceny rokowania

Zob. wyżej.

6. Leczenie w ostrej fazie

6.1. Wspomaganie hemodynamiczne i oddechowe

6.1.1. Tlenoterapia i wentylacja

Hipoksemia jest jedną z cech charakteryzujących ciężką PE i w głównej mierze wynika z zaburzenia stosunku wentylacja/perfuzja. Zaleca się suplementację tlenu u pacjentów z PE i $\text{SaO}_2 < 90\%$. Ciężką hipoksemię/niewydolność oddechową oporną na standardową suplementację tlenu może tłumaczyć przeciek prawo-lewy przez drożny otwór owalny lub ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej.⁶⁷ Należy rów-

nież rozważyć zastosowanie dodatkowych metod poprawy utlenowania, w tym wysokoprzepływową tlenoterapię (tj. wysokoprzepływową kaniuli donosowej)^{236,237} i wentylacji mechanicznej (nieinwazyjnej lub inwazyjnej) w przypadkach skrajnej niestabilności hemodynamicznej (tj. zatrzymania krążenia), mając na uwadze brak możliwości korekcji hipoksemii bez równoległej reperfuzji płucnej.

U pacjentów z niewydolnością RV często występuje hipotensja lub znaczna podatność na wystąpienie głębokiego niedociśnienia podczas wprowadzenia do znieczulenia, w trakcie intubacji czy wentylacji dodatnim ciśnieniem. Dlatego też intubację powinno się wykonywać wyłącznie w razie nietolerancji lub nieskuteczności nieinwazyjnej wentylacji. Należy preferować nieinwazyjną wentylację lub tlenoterapię przez wysokoprzepływową kaniulę donosową, jeśli są dostępne. W przypadku stosowania wentylacji mechanicznej powinno się dołożyć starań, by ograniczyć jej niekorzystne efekty hemodynamiczne. W szczególności dodatnie ciśnienie wewnątrz klatki piersiowej wywołane wentylacją mechaniczną może ograniczyć powrót żylny i dodatkowo obniżyć CO w związku z niewydolnością RV u pacjentów z PE wysokiego ryzyka; dlatego też dodatnie ciśnienie końcowo-wdechowe należy stosować ostrożnie. Zalecane objętości oddechowe powinny wynosić około 6 ml/kg suchej masy ciała w celu utrzymania końcowo-wdechowego *plateau* ciśnienia $< 30 \text{ cm H}_2\text{O}$. W razie koniecznej intubacji należy unikać podawania w celu indukcji znieczulenia anestetyków predysponujących do hipotensji.

TABELA 9. Leczenie prawokomorowej niewydolności serca w ostrej zatorowości płucnej wysokiego ryzyka

Strategia	Właściwości i zastosowanie	Zastrzeżenia
optymalizacja wolemii		
ostrożne obciążenie objętościowe; sól fizjologiczna lub mleczan Ringera, ≤500 ml przez 15–30 min	rozważyć u pacjentów z prawidłowym/niskim ośrodkowym ciśnieniem żylnym (np. spowodowanym współistniejącą hipowolemią)	obciążenie objętościowe może spowodować nadmierne poszerzenie RV, niekorzystnie wpłynąć na wzajemną zależność czynności komór i obniżyć CO ²³⁹
leki naczynioskurczowe i inotropowo dodatnie		
noradrenalina, 0,2–1,0 µg/kg/min ^{a 240}	zwiększa kurczliwość RV i systemowe BP, wspomaga korzystne interakcje między komorami i przywraca odpowiednie ciśnienie perfuzji wieńcowej	nadmierna wazokonstrykcja może pogorszyć perfuzję tkanek
dobutamina, 2–20 µg/kg/min ²⁴¹	zwiększa kurczliwość RV, obniża ciśnienia napełniania	stosowana bez leku naczynioskurczowego może pogłębić systemową hipotensję; może wyzwać lub nasilać arytmie
mechaniczne wspomaganie krążenia		
żylna-tętnicza ECMO / pozaustrojowe wspomaganie czynności życiowych ^{251,252,258}	szybkie krótkoterminowe wspomaganie w połączeniu z utlenowaniem krwi	powikłania związane ze stosowaniem przez dłuższy okres (>5–10 dni), obejmujące krwawienia i zakażenia; brak korzyści klinicznych, jeśli nieskojarzone z embolektomią chirurgiczną; wymaga doświadczonego zespołu

a Adrenalinę stosuje się w zatrzymaniu krążenia.

Skróty: CO – pojemność minutowa, BP – ciśnienie tętnicze, ECMO – pozaustrojowe utlenowanie przezbłonowe, RV – prawa komora/prawokomorowy

6.1.2. Farmakoterapia ostrej prawokomorowej niewydolności serca

Ostra niewydolność RV i wynikająca z niej niska systemowa CO stanowią główną przyczynę zgonu u pacjentów z PE wysokiego ryzyka. Przegląd zasad postępowania w ostrej prawokomorowej niewydolności serca zawarto w stanowisku Asocjacji Niewydolności Serca i Grupy Roboczej ds. Krążenia Płucnego i Czynności Prawej Komory ESC.⁶⁸ Zarys aktualnych opcji leczenia ostrej niewydolności RV – p. TABELA 9.

W przypadku niskiego ośrodkowego ciśnienia żylnego ostrożne (≤500 ml) obciążenie płynami może spowodować wzrost wskaźnika sercowego u pacjentów z ostrą PE,²³⁸ choć jednocześnie obciążenie objętościowe przez swój potencjał do nadmiernego rozciągania RV może ostatecznie doprowadzić do redukcji systemowej CO.²³⁹ Badania eksperymentalne sugerują, że agresywne zwiększanie objętości nie przynosi korzyści i może nawet spowodować pogorszenie czynności RV.²⁴⁰ Ostrożne obciążenie płynami może być odpowiednie, jeśli niskiemu ciśnieniu tętniczemu nie towarzyszą podwyższone ciśnienia napełniania. Ocena ośrodkowego ciśnienia żylnego za pomocą ultrasonograficznego obrazowania IVC (wąska i/lub zapadająca się IVC w przypadku ostrej PE wysokiego ryzyka wskazuje na obniżoną wolemie) lub – alternatywnie – poprzez monitorowanie ośrodkowego ciśnienia żylnego może ułatwić podejmowanie decyzji dotyczących obciążania płynami. W razie stwierdzenia objawów podwyższonego ośrodkowego ciśnienia żylnego

go powinno się zaniechać dalszego obciążania objętościowego.

Stosowanie środków naczynioskurczowych jest często konieczne, równolegle z leczeniem reperfuzyjnym (bądź w okresie oczekiwania na nie) – farmakologicznym, chirurgicznym lub interwencyjnym. Noradrenalina może poprawić systemowe parametry hemodynamiczne poprzez korzystny wpływ na interakcję skurczu komór i perfuzję wieńcową bez wywołania zmiany PVR.²⁴⁰ Jej stosowanie powinno się ograniczać do pacjentów we wstrząsie kardiogenym. W świetle wyników małych serii badań można rozważyć użycie dobutaminy u chorych z PE i niskim wskaźnikiem sercowym oraz prawidłowym BP, jakkolwiek zwiększenie wskaźnika sercowego może pogłębić zaburzenia stosunku wentylacja–perfuzja poprzez dalszą redystrybucję przepływu z (częściowo) obkurczonych do nieobkurczonych naczyń płucnych.²⁴¹ Chociaż dane eksperymentalne sugerują możliwość przywrócenia przez lewosimendan w ostrej PE prawidłowych warunków hemodynamicznych w układzie RV i tętnicy płucnej – w wyniku jednoczesnej wazodylatacji płucnej i poprawy kurczliwości RV²⁴² – nie są dostępne żadne dowody na kliniczne korzyści płynące z takiego leczenia.

Leki naczyniorozszerzające obniżają PAP i PVR, jednak mogą pogłębić hipotensję i systemową hipoperfuzję ze względu na brak swoistego powinowactwa do naczyń płucnych po ich podaniu systemowym (dożylnym [i.v.]). Niewielkie badania kliniczne sugerowały poprawę statusu hemodynamicznego i wymiany gazowej po za-

stosowaniu wziewnie tlenu azotu u pacjentów z PE,²⁴³⁻²⁴⁵ jednak do chwili obecnej brakuje dowodów na skuteczność kliniczną czy bezpieczeństwo użycia tego leku.²⁴⁶

6.1.3. Mechaniczne wspomaganie krążenia i utlenowanie

Czasowe użycie mechanicznego wspomagania sercowo-płucnego, głównie żylna-tętniczego pozaustrojowego utlenowania przezbłonowego (ECMO), może być korzystne u pacjentów z PE wysokiego ryzyka i załamaniem wydolności hemodynamicznej lub zatrzymaniem krążenia. Udokumentowano przeżycie krytycznie chorych pacjentów w określonej liczbie serii przypadków,²⁴⁷⁻²⁵² dotychczas nie przeprowadzono jednak żadnych RCT oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tych urządzeń w PE wysokiego ryzyka. Zastosowanie ECMO – nawet krótkotrwałe – wiąże się z dużą częstością występowania powikłań, a wyniki zależą od doświadczenia ośrodka i selekcji pacjentów. Należy uwzględnić podwyższone ryzyko krwawienia związane z koniecznością uzyskania dostępu naczyniowego, w szczególności u pacjentów poddanych trombolizie. Obecnie stosowanie ECMO jako jedynej techniki w połączeniu z leczeniem przeciwkrzepliwym budzi kontrowersje;^{247,252} powinno się rozważyć uzupełniające metody terapii, takie jak embolektomia chirurgiczna.

Udokumentowano nieliczne przypadki sugerujące korzystne efekty użycia cewnika Impella u pacjentów we wstrząsie spowodowanym ostrą PE.^{253,254}

6.1.4. Zaawansowane zabiegi resuscytacyjne w zatrzymaniu krążenia

Ostra PE wchodzi w skład rozpoznania różnicowego przyczyn zatrzymania krążenia w rytmie niekwalifikującym się do defibrylacji, w mechanizmie aktywności elektrycznej bez tętna. W razie zatrzymania krążenia prawdopodobnie spowodowanego ostrą PE należy postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi zaawansowanych zabiegów resuscytacyjnych.^{255,256} Decyzję o leczeniu ostrej PE trzeba podjąć wcześniej, kiedy uzyskanie pomyślnego wyniku jest wciąż możliwe. Należy rozważyć leczenie trombolityczne; po podaniu leku trombolitycznego resuscytację krążeniowo-oddechową powinno się kontynuować przez ≥60–90 minut przed podjęciem decyzji o jej zakończeniu.²⁵⁷

6.2. Wstępne leczenie przeciwkrzepliwie

6.2.1. Parenteralne leczenie przeciwkrzepliwie

U pacjentów z wysokim lub pośrednim prawdopodobieństwem klinicznym PE (zob. ROZDZ. 4) leczenie przeciwkrzepliwie powinno się rozpocząć w okresie oczekiwania na wyniki badań diagnostycznych. Zwykle w pierwszej kolejności stosuje się heparynę drobnocząsteczkową (LMWH)

lub fondaparynuks (TAB. UZUP. 5 w SUPLEMENCIE), podawane podskórnie i w dawce dostosowanej do masy ciała, bądź heparynę niefrakcjonowaną (UFH), podawaną i.v. Na podstawie danych farmakokinetycznych (TAB. UZUP. 6 w SUPLEMENCIE)²⁵⁹ porównywalnie szybki efekt leczenia przeciwkrzepliwego można uzyskać za pomocą doustnego antykoagulantu niebędącego antagonistą witaminy K (NOAC), a badania kliniczne III fazy wykazały nie niższą skuteczność strategii opartej na pojedynczym doustnym leku przeciwkrzepliwym z użyciem wyższych dawek apiksabanu przez 7 dni lub rywaroksabanu przez 3 tygodnie.²⁵⁹⁻²⁶¹

LMWH i fondaparynuks są preferowanymi lekami w stosunku do UFH we wstępnym leczeniu przeciwkrzepliwym w PE, jako że wiążą się z niższym ryzykiem poważnego krwawienia oraz małopłytkowości poheparynowej.²⁶²⁻²⁶⁵ W przypadku stosowania LMWH lub fondaparynuksu nie ma konieczności rutynowego monitorowania poziomów anty-Xa. Stosowanie UFH jest obecnie w dużej mierze ograniczone do pacjentów z jawną lub zagrażającą niestabilnością hemodynamiczną, u których konieczne będzie pierwotne leczenie reperfuzyjne. UFH zaleca się również u pacjentów z ciężką chorobą nerek (klirens kreatyniny [CrCl] ≤30 ml/min) lub znaczną otyłością. W razie zalecania LMWH pacjentom z CrCl 15–30 ml/min powinno się użyć odpowiedniego schematu dawkowania leku. Dawkowanie UFH dostosowuje się do czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (TAB. UZUP. 7 w SUPLEMENCIE).²⁶⁶

6.2.2. Doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K

NOAC są małymi cząsteczkami bezpośrednio hamującymi jeden aktywowany czynnik krzepnięcia, którym jest trombina – w przypadku dabigatranu, i czynnik Xa – w przypadku apiksabanu, edoksabanu oraz rywaroksabanu. Charakterystykę NOAC stosowanych w leczeniu ostrej PE podsumowano w TABELI UZUPEŁNIAJĄCEJ 6 w SUPLEMENCIE. Dzięki przewidywalnej biodostępności i farmakokinetyce NOAC można stosować w stałych dawkach bez rutynowego monitorowania parametrów laboratoryjnych. W porównaniu z antagonistami witaminy K (VKA) stwierdza się mniej interakcji NOAC z jednocześnie stosowanymi innymi lekami.²⁵⁹ W badaniach III fazy dotyczących VTE u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek (CrCl 30–60 ml/min) nie zredukowano dawek dabigatranu, rywaroksabanu ani apiksabanu, podczas gdy edoksaban stosowano u tych chorych w dawce 30 mg. Pacjentów z CrCl <25 ml/min wykluczano z badań oceniających apiksaban, natomiast chorych z CrCl <30 ml/min wyłączało z tych badań, które dotyczyły rywaroksabanu, edoksabanu i dabigatranu (TAB. UZUP. 8 w SUPLEMENCIE).

W świetle badań III fazy dotyczących leczenia ostrej VTE (TAB. UZUP. 8 w SUPLEMENCIE), podobnie jak tych dotyczących przedłużonej terapii po upływie pierwszych 6 miesięcy (zob. ROZDZ. 8), NOAC okazały się nie gorsze niż skojarzone leczenie LMHW z VKA w prewencji objawowej lub prowadzącej do zgonu nawrotowej VTE, a równoległe stwierdzono istotną redukcję częstości poważnych krwawień.²⁶⁷ Różne schematy podawania leków oceniane w tych badaniach przedstawiono w TABELI UZUPEŁNIAJĄCEJ 8 w SUPLEMENCIE. W metaanalizie pierwszorzędkowy punkt końcowy dotyczący skuteczności wystąpił z częstością 2,0% u pacjentów leczonych NOAC i 2,2% u stosujących VKA (ryzyko względne [RR] 0,88; 95% CI 0,74–1,05).²⁶⁸ Do poważnego krwawienia doszło u 1,1% chorych przyjmujących NOAC i u 1,7% chorych leczonych VKA, z RR wynoszącym 0,60 (95% CI 0,41–0,88). W porównaniu z chorymi stosującymi VKA poważne krwawienia dotyczące krytycznych lokalizacji wystąpiły rzadziej u osób leczonych NOAC (RR 0,38; 95% CI 0,23–0,62); w szczególności stwierdzono istotną redukcję częstości krwawień śródczaszkowych (RR 0,37; 95% CI 0,21–0,68) i zakończonych zgonem (RR 0,36; 95% CI 0,15–0,87) w przypadku leczenia NOAC w porównaniu z VKA.²⁶⁸

Sugerowane leczenie przeciwkrzepliwe w PE w szczególnych sytuacjach klinicznych, w odniesieniu do których brakuje rozstrzygających dowodów, przedstawiono w TABELI UZUPEŁNIAJĄCEJ 9 w SUPLEMENCIE.

Praktyczne wskazówki dla lekarzy klinycystów dotyczące prowadzenia leczenia NOAC i postępowania w nagłych sytuacjach związanych ze stosowaniem tych leków są systematycznie aktualizowane przez Europejskie Stowarzyszenie Rytmu Serca (EHRA).²⁵⁹

6.2.3. Antagoniści witaminy K

VKA stanowią złoty standard doustnego leczenia przeciwkrzepliwego przez ponad 50 lat. W przypadku stosowania VKA należy równoległe kontynuować leczenie przeciwkrzepliwe UFH, LMWH lub fondaparynuksem przez ≥ 5 dni i dopóki międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) nie osiągnie wartości 2,0–3,0 przez 2 kolejne dni. Leczenie warfaryną można rozpocząć od dawki 10 mg u młodszych (tj. w wieku < 60 lat) zdrowych pacjentów i od dawki ≤ 5 mg u starszych chorych.²⁶⁹ Dawkę dobową leku dostosowuje się do wartości INR przez kolejnych 5–7 dni, przyjmując za cel poziom INR 2,0–3,0. Badania farmakogenetyczne mogą zwiększyć precyzję dawkowania warfaryny.^{270,271} W skojarzeniu ze wskaźnikami klinicznymi testy farmakogenetyczne poprawiają kontrolę leczenia przeciwkrzepliwego i mogą wiązać się z redukcją ryzyka krwawienia, jednak nie obniżają śmiertelności ani ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.²⁷²

Wprowadzenie zorganizowanej formy opieki związanej z leczeniem przeciwkrzepliwym (najczęściej w postaci poradni leczenia przeciwkrzepliwego) wydaje się prowadzić do zwiększenia czasu utrzymywania terapeutycznego zakresu wartości INR (TTR) i poprawy wyników klinicznych w porównaniu z kontrolą leczenia przeciwkrzepliwego w ramach podstawowej opieki zdrowotnej.^{273,274} Wreszcie u wybranych, odpowiednio przeszkolonych pacjentów samodzielne monitorowanie leczenia VKA wiąże się z ograniczeniem częstości zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i wyższym wskaźnikiem TTR w porównaniu ze standardową opieką.²⁷⁵

6.3. Leczenie reperfuzyjne

6.3.1. Tromboliza systemowa

Terapia trombolityczna w porównaniu z leczeniem samą UFH szybciej zmniejsza stopień obturacji tętnic płucnych, PAP i PVR u pacjentów z PE, a poprawie tych parametrów towarzyszy zmniejszenie rozstrzeni RV w echokardiografii.²⁷⁶⁻²⁷⁹ Największą korzyść obserwuje się w przypadku rozpoczęcia leczenia w ciągu 48 godzin od wystąpienia objawów, jednak tromboliza może być nadal korzystna u pacjentów z objawami utrzymującymi się przez 6–14 dni.²⁸⁰ Nieskuteczność trombolizy, definiowaną jako utrzymująca się niestabilność kliniczna i niezmienny stopień dysfunkcji RV w echokardiografii po upływie 36 godzin, stwierdzano w 8% przypadków pacjentów z PE wysokiego ryzyka.²⁸¹

Metaanaliza badań dotyczących trombolizy, które obejmowały (choć nie wyłącznie) chorych z PE wysokiego ryzyka – definiowaną głównie jako obecność wstrząsu kardiogenego – wykazała istotną redukcję częstości występowania złozonego punktu końcowego obejmującego śmiertelność i nawrotową PE (TAB. UZUP. 10 w SUPLEMENCIE). Taki wynik uzyskano przy 9,9% częstości poważnego krwawienia i 1,7% częstości krwawienia śródczaszkowego.²⁸²

U pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym i PE pośredniego ryzyka, definiowanego jako dysfunkcja RV i podwyższony poziom troponinu, znaczenie leczenia trombolitycznego oceniano w badaniu Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO).¹⁷⁹ Terapia trombolityczna wiązała się z istotną redukcją ryzyka dekomensacji hemodynamicznej lub załamania stanu klinicznego, jednak przy równoległym wzroście ryzyka poważnego krwawienia zarówno zewnątrz-, jak i wewnątrzczaszkowego.¹⁷⁹ W badaniu PEITHO 30-dniowa śmiertelność była niska w obu leczonych grupach, choć metaanalizy sugerowały aż 50–60% redukcję śmiertelności całkowitej i związanej z PE w wyniku zastosowania leczenia trombolitycznego w grupie pośredniego ryzyka (TAB. UZUP. 10 w SUPLEMENCIE).^{282,283}

Dopuszczone schematy podawania i dawki leków trombolitycznych w PE, a także przeciwwskazania do ich stosowania, przedstawio-

TABELA 10. Schematy leczenia trombolitycznego, dawki i przeciwwskazania

Cząsteczka	Schemat dawkowania	Przeciwwskazania do fibrynolizy
rtPA	100 mg przez 2 h 0,6 mg/kg przez 15 min (maks. dawka 50 mg) ^a	bezwzględne udar krwotoczny lub udar mózgu o nieznaną etiologię w wywiadzie
streptokinaza	250 000 IU jako dawka nasycająca przez 30 min, z następczym wlewem 100 000 IU/h przez 12–24 h schemat przyspieszony: 1 500 000 IU przez 2 h	udar niedokrwienny w okresie ostatnich 6 mies. nowotwór ośrodkowego układu nerwowego poważny uraz, zabieg chirurgiczny lub uraz głowy w ostatnich 3 tyg.
urokinaza	4400 IU/kg jako dawka nasycająca przez 10 min z następczym wlewem 4400 IU/kg/h przez 12–24 h schemat przyspieszony: 3 000 000 IU przez 2 h	skaza krwotoczna czynne krwawienie względne przemijający napad niedokrwienny w okresie ostatnich 6 mies. doustne leczenie przeciwkrzepliwie ciąża lub 1. tydz. połogu miejsce nakłucia niepoddające się uciskowi urazowa resuscytacja nadciśnienie tętnicze odporne na leczenie (skurczowe BP >180 mm Hg) zaawansowana choroba wątroby infekcyjne zapalenie wsierdzia czynna choroba wrzodowa

a Przyspieszony schemat podawania rtPA w zatorowości płucnej; nie jest oficjalnie zatwierdzony, ale stosuje się go niekiedy w skrajnej niestabilności hemodynamicznej takiej jak zatrzymanie krążenia.

Skróty: BP – ciśnienie tętnicze, IU – jednostka międzynarodowa, rtPA – rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu

no w TABELI 10. Preferuje się przyspieszoną podaż *i.v.* rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu (rtPA; 100 mg przez 2 godz.) w porównaniu z przedłużonymi wlewami leków trombolitycznych pierwszej generacji (streptokinaza i urokinaza). Wstępne doniesienia dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa zredukowanej dawki rtPA^{284,285} wymagają potwierdzenia w postaci rzetelnych dowodów, by można było formułować w tej kwestii jakiegokolwiek zalecenia. UFH można podawać w trakcie ciągłego wlewu alteplazy, jej podawanie powinno być natomiast wstrzymane na czas infuzji streptokinazy lub urokinazy.⁶⁵ Oceniano również reteplazę,²⁸⁶ desmoteplazę²⁸⁷ i tenekteplazę;^{179,278,279} obecnie żaden z tych leków nie jest dopuszczony do użycia w ostrej PE.

Nie określono, czy wczesna tromboliza w ostrej PE (pośredniego lub wysokiego ryzyka) ma wpływ na objawy kliniczne, ograniczenia wydolności wysiłkowej lub wystąpienie CTEPH w długoterminowej obserwacji. Wyniki niewielkiego randomizowanego badania obejmującego 83 pacjentów sugerowały możliwość poprawy wydolności wysiłkowej po 3 miesiącach od trombolizy, w porównaniu z terapią ograniczoną do leczenia przeciwkrzepliwego.²⁷⁸ W badaniu PEITHO¹⁷⁹ przetrwały łagodne objawy, głównie duszność, występowały u 33% pacjentów w długoterminowej obserwacji (po 41,6 ± 15,7 mies.),²⁸⁸ jakkolwiek większość chorych (85% w grupie tenekteplazy i 96% w grupie placebo) miała niskie lub pośrednie prawdopodobieństwo

(określane w oparciu o definicję wytycznych ESC)²⁸⁹ przetrwałego lub nowo powstałego PH w monitorowaniu echokardiograficznym.²⁸⁸ Dlatego też wyniki tego badania nie przemawiają za znaczeniem trombolizy w prewencji długoterminowych następstw (ROZDZ. 10) PE pośredniego ryzyka, chociaż wyciąganie wniosków jest ograniczone, ponieważ kliniczny *follow-up* dostępny był jedynie w przypadku 62% chorych z badanej populacji.

6.3.2. Przeszkórne leczenie z użyciem cewnika

Mechaniczna reperfuzja opiera się na wprowadzeniu cewnika do tętnic płucnych przez żyłę udową. Do mechanicznej fragmentacji, aspiracji skrzepliny lub w ramach bardziej powszechnego podejścia farmakomechanicznego – obejmującego mechaniczną lub ultrasonograficzną fragmentację skrzepliny z podaniem *in situ* trombolizy w zredukowanej dawce – wykorzystuje się różne rodzaje cewników (typy cewników przedstawiono w TAB. UZUP. 11 w SUPLEMENCIE). Wiedza dotycząca embolektomii z użyciem cewnika pochodzi w głównej mierze z rejestrów i zbiorczych analiz serii przypadków.^{290,291} Przedstawiana w tych badaniach ogólna skuteczność procedur związanych z przeszskórnymi formami terapii z użyciem cewnika (definiowana jako stabilizacja hemodynamiczna, korekcja hipoksemii i przeżycie do wypisu ze szpitala) osiągała wartość 87%,²⁹² choć powyższe dane mogą być obciążone ryzykiem błędu systematycznego związanego z selektywnością publikowania. W jednym

badaniu klinicznym z randomizacją porównano konwencjonalne leczenie oparte na heparynie z terapią z użyciem cewnika, złożoną z ultrasonograficznej fragmentacji skrzepliny i miejscowej niskodawkowej trombolizy u 59 pacjentów z PE pośredniego ryzyka. W badaniu tym tromboliza wspomagana ultrasonografią wiązała się z większą redukcją stosunku wymiarów RV/LV po 24 godzinach, bez wzrostu ryzyka krwawienia.²⁹³ Dane z 2 prospektywnych badań kohortowych^{294,295} i jednego rejestru,²⁹⁶ dotyczące łącznie 352 pacjentów, przemawiają za poprawą funkcji RV, perfuzji płuc i obniżeniem PAP u pacjentów z PE pośredniego lub wysokiego ryzyka leczonych tą techniką. Krwawienie śródczaszkowe występowało rzadko, jednak częstość poważnych i umiarkowanie ciężkich powikłań krwotocznych według Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) w jednym z powyższych badań kohortowych wynosiła 10%.²⁹⁴ Wyniki te powinno się interpretować ostrożnie, mając na uwadze relatywnie małe liczby leczonych chorych, brak badań bezpośrednio porównujących terapię z użyciem cewnika i trombolizę systemową oraz brak danych z RCT z punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności klinicznej interwencji.

6.3.3. Embolektomia chirurgiczna

Embolektomię chirurgiczną w ostrej PE wykonuje się zwykle z użyciem krążenia pozaustrojowego, bez zaciskania aorty ani kardioplegii, z następowym nacięciem dwóch głównych tętnic płucnych i usunięciem lub odessaniem świeżych skrzeplin. Niedawne doniesienia wskazują na korzystne wyniki interwencji chirurgicznej w PE wysokiego ryzyka z zatrzymaniem krążenia lub bez niego oraz w wybranych przypadkach PE pośredniego ryzyka.²⁹⁷⁻³⁰⁰ Wśród 174 322 pacjentów z rozpoznaniem PE hospitalizowanych w latach 1999–2013 w stanie Nowy Jork porównano przeżycie i częstość nawrotów między chorymi, których poddano trombolizie (n = 1854) lub embolektomii chirurgicznej (n = 257) w ramach terapii pierwszego rzutu.²⁹⁷ Ogólnie nie stwierdzono różnicy między tymi dwoma rodzajami leczenia reperfuzyjnego pod względem 30-dniowej śmiertelności (odpowiednio 15% i 13%), ale tromboliza wiązała się z większym ryzykiem udaru i ponownej interwencji po 30 dniach. Nie stwierdzono także różnic dotyczących szacowanego 5-letniego przeżycia, ale w przypadku terapii trombolitycznej – w porównaniu z chirurgiczną – stwierdzono wyższą częstość nawrotowej PE wymagającej hospitalizacji (7,9 vs 2,8%). Jako że w tym obserwacyjnym retrospektywnym badaniu przydział chorych do obu metod leczenia nie podlegał randomizacji, istniała możliwość preselekcji pacjentów kierowanych na interwencję chirurgiczną. Analiza bazy danych Towarzystwa Chi-

urgii Klatki Piersiowej, zgromadzonych z wielu ośrodków, obejmująca 214 pacjentów hospitalizowanych w celu wykonania embolektomii chirurgicznej z powodu PE wysokiego (n = 38) lub pośredniego ryzyka (n = 176), wykazała 12% śmiertelność wewnątrzszpitalną, z najgorszym wynikiem (32%) w grupie po zatrzymaniu krążenia w okresie przedoperacyjnym.²⁹⁹

Ostatnie doświadczenia wydają się przemawiać na korzyść łączenia ECMO z embolektomią chirurgiczną, w szczególności u pacjentów z PE wysokiego ryzyka z potrzebą resuscytacji krążeniowo-oddechowej lub bez niej. Wśród chorych przyjmowanych z powodu PE pośredniego ryzyka (n = 28), PE wysokiego ryzyka bez zatrzymania krążenia (n = 18) i PE z zatrzymaniem krążenia (n = 9) przeżycie wewnątrzszpitalne i roczne wynosiło odpowiednio 93 i 91%.³⁰⁰

6.4. Interdyscyplinarne zespoły ds. zatorowości płucnej

Koncepcja interdyscyplinarnych zespołów szybkiego reagowania w leczeniu „ciężkiej” PE (wysokiego ryzyka i wybranych przypadków pośredniego ryzyka) powstała w Stanach Zjednoczonych i uzyskała rosnącą akceptację środowiska medycznego, z następową implementacją w szpitalach europejskich oraz na całym świecie. Zachęca się do organizowania zespołów reagowania (Zespołów Terapii Zatorowości Płucnej [Pulmonary Embolism Response Teams – PERT]), które odpowiadają potrzebom nowoczesnej opieki zdrowotnej, opartej na podejściu systemowym.³⁰¹ PERT skupia zespół specjalistów różnych dziedzin, na przykład kardiologii, pulmonologii, hematologii, angiologii, anestezjologii/intensywnej terapii, kardiologii i torakochirurgii oraz radiologii (interwencyjnej). Członkowie zespołu konsultują się w czasie rzeczywistym (bezpośrednio lub drogą elektroniczną) w celu optymalizacji procesu decyzyjnego. Umożliwia to sformułowanie planu leczenia i ułatwia jego natychmiastowe wprowadzenie w życie.³⁰¹ Dokładny skład i tryb działania PERT nie jest stały – zależy od dostępnych środków i doświadczenia w leczeniu ostrej PE w każdym szpitalu.

6.5. Filtry do żyły głównej

Celem przerwania ciągłości żyły głównej jest mechaniczne zapobieganie przedostaniu się zakrzepów żylnych do krążenia płucnego. Większość obecnie stosowanych urządzeń wprowadza się przezskórnie i można je usunąć po kilku tygodniach lub miesiącach bądź (jeśli to konieczne) pozostawić na długi czas. Potencjalne wskazania do założenia filtra obejmują: VTE przy bezwzględnych przeciwwskazaniach do leczenia przeciwkrzepliwego, nawracającą PE mimo adekwatnego leczenia przeciwkrzepliwego oraz pierwotną prewencję u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem VTE. Zasadności innych możli-

Zalecenia dotyczące leczenia w ostrej fazie zatorowości płucnej wysokiego ryzyka^a

Zalecenia	Klasa ^b	Poziom ^c
Zaleca się niezwłoczne rozpoczęcie leczenia przeciwkrzepliwego UFH z uwzględnieniem podania bolusa dostosowanego do masy ciała u pacjentów z PE wysokiego ryzyka	I	C
Zaleca się systemową terapię trombolityczną w PE wysokiego ryzyka ²⁸²	I	B
Zaleca się chirurgiczną embolektomię płucną u pacjentów z PE wysokiego ryzyka, u których tromboliza jest przeciwwskazana albo nieskuteczna ^{d 281}	I	C
Należy rozważyć przezskórne leczenie z użyciem cewnika u pacjentów z PE wysokiego ryzyka, u których tromboliza jest przeciwwskazana albo nieskuteczna ^d	IIa	C
Należy rozważyć podanie norepinefryny i/lub dobutaminy u pacjentów z PE wysokiego ryzyka	IIa	C
Można rozważyć zastosowanie ECMO w połączeniu z embolektomią chirurgiczną lub leczeniem z użyciem cewnika u pacjentów z PE i załamaniem hemodynamicznym opornym na leczenie bądź z zatrzymaniem krążenia ^{d 252}	IIb	C

a Definicja PE wysokiego ryzyka – zob. TAB. 4. Po stabilizacji hemodynamicznej pacjenta kontynuuj leczenie przeciwkrzepliwe jak w PE pośredniego lub niskiego ryzyka (zob. ROZDZ. 6.7).

b klasa zaleceń

c poziom wiarygodności danych

d w razie odpowiedniego doświadczenia i dostępnych środków w danym miejscu

Skróty: ECMO – pozaustrojowe utlenowanie przezbłonowe, PE – zatorowość płucna, UFH – heparyna niefrakcjonowana

wych wskazań – w postaci balotujących skrzepin – nie potwierdzono w sytuacji braku przeciwwskazań do podania dawki leczniczej leku przeciwkrzepliwego.

Jedynie w dwóch randomizowanych badaniach III fazy porównano leczenie przeciwkrzepliwe z przerwaniem ciągłości żyły głównej lub bez przerywania tej ciągłości u pacjentów z proksymalną DVT, z towarzyszącą PE lub bez niej.³⁰²⁻³⁰⁴ W badaniu PREPIC (Prevention of Recurrent Pulmonary Embolism by Vena Cava Interruption) wprowadzenie stałego filtra do żyły głównej wiązało się z istotną redukcją ryzyka nawrotowej PE i istotnym wzrostem ryzyka DVT, bez istotnej różnicy ryzyka nawrotowej VTE lub zgonu.^{303,304} W badaniu PREPIC-2 399 pacjentów z PE i zakrzepicą żylną zrandomizowano do leczenia przeciwkrzepliwego z czasowym filtrem w żyłę główną lub bez niego. W badaniu tym częstość nawrotowej VTE była niska i nie różniła się między grupami.³⁰² Przegląd systematyczny i metaanaliza opublikowanych doniesień na temat skuteczności i bezpieczeństwa filtrów do żyły głównej obejmowały 11 badań z całkowitą liczbą chorych, którzy otrzymali filtr, wynoszącą 2055 vs 2149 pacjentów w grupie kontrolnej.³⁰⁵ Wprowadzenie filtra do żyły głównej wiązało się z 50% redukcją częstości PE i ~70% wzrostem ryzyka DVT w tym czasie. Śmiertelność całkowita ani ta związana z PE nie różniły się między pacjentami z wprowadzonym filtrem lub bez niego.

Szerokie wskazanie do założenia filtra żylnego u pacjentów z niedawną (<1 mies.) proksymalną DVT i bezwzględny przeciwwskazaniem do leczenia przeciwkrzepliwego opiera się głównie na obserwowanym wysokim ryzyku na-

wrotowej PE w tych okolicznościach i braku innych opcji leczenia.

Powikłania związane z filtrami wprowadzanymi do żyły głównej są częste i mogą być poważne. W przeglądzie systematycznym piśmiennictwa wykazano 1699 (19%) penetracji ściany żyły na 9002 wykonane procedury; wśród tych przypadków w 19% stwierdzano zajęcie sąsiednich narządów i ≥8% miało charakter objawowy.³⁰⁶ Powikłania śmiertelne były rzadkie (jedynie 2 przypadki), ale 5% pacjentów wymagało poważnych interwencji, takich jak chirurgiczne usunięcie filtra, wewnątrznaczyniowe wprowadzenie stentu lub embolizacja, wewnątrznaczyniowe usunięcie filtra stałego albo przezskórna nefrostomia czy wprowadzenie stentu do moczowodu.³⁰⁶ Inne wymieniane powikłania obejmują złamanie filtra i/lub embolizację oraz DVT sporadycznie rozszerzającą się do żyły głównej.^{303,307,308}

6.6. Zalecenia dotyczące leczenia w ostrej fazie zatorowości płucnej wysokiego ryzyka

Zob. wyżej.

6.7. Zalecenia dotyczące leczenia w ostrej fazie zatorowości płucnej pośredniego lub niskiego ryzyka

Zob. s. 39.

6.8. Zalecenia dotyczące interdyscyplinarnych zespołów ds. zatorowości płucnej

Zob. s. 39.

6.9. Zalecenia dotyczące filtrów do żyły głównej dolnej

Zob. s. 39.

Zalecenia dotyczące leczenia w ostrej fazie zatorowości płucnej pośredniego lub niskiego ryzyka

Zalecenie	Klasa ^a	Poziom ^b
rozpoczęcie leczenia przeciwkrzepliwego		
Zaleca się niezwłoczne rozpoczęcie leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z wysokim lub pośrednim prawdopodobieństwem klinicznym PE ^c , jeszcze w toku diagnostyki	I	C
Jeśli rozpoczyna się leczenie drogą parenteralną, zaleca się stosowanie LMWH lub fondaparinyksu (bardziej niż UFH) u większości pacjentów ^{262,309-311}	I	A
Przy rozpoczynaniu doustnego leczenia przeciwkrzepliwego u pacjenta z PE, który kwalifikuje się do terapii NOAC (apiksabanem, dabigatranem, edoksabanem lub rywaroksabanem), zaleca się wybór NOAC preferencyjnie w stosunku do VKA ^{260,261,312-314}	I	A
W razie leczenia chorych VKA zaleca się jednocześnie parenteralne leczenie przeciwkrzepliwie do czasu uzyskania wartości INR 2,5 (zakres 2,0–3,0) ^{315,316}	I	A
Nie zaleca się stosowania NOAC u pacjentów z ciężką dysfunkcją nerek ^d , w okresie ciąży i laktacji ani u chorych z zespołem antyfosfolipidowym ^{260,261,312-314}	III	C
leczenie reperfuzyjne		
Zaleca się ratunkową terapię trombolityczną u pacjentów z pogorszeniem stanu hemodynamicznego w trakcie leczenia przeciwkrzepliwego ²⁸²	I	B
Alternatywnie do ratunkowej terapii trombolitycznej należy rozważyć embolektomię chirurgiczną ^e lub przezskórne leczenie z użyciem cewnika ^e u pacjentów z pogorszeniem stanu hemodynamicznego w trakcie leczenia przeciwkrzepliwego	IIa	C
Nie zaleca się rutynowego stosowania systemowej trombolizy u pacjentów z PE pośredniego lub niskiego ryzyka ^{f,179}	III	B

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

c Definicja ciężkości PE i ryzyka związanego z PE – p. TABELA 8.

d Nie zaleca się terapii dabigatranem u pacjentów z CrCl <30 ml/min. Edoksaban powinno się stosować w dawce 30 mg 1 × dz. u chorych z CrCl 15–50 ml/min, a nie zaleca się go przy CrCl <15 ml/min. Rywaroksaban i apiksaban należy stosować ostrożnie u pacjentów z CrCl 15–29 ml/min; żadnego z tych dwóch leków nie powinno się używać przy CrCl <15 ml/min.

e pod warunkiem odpowiedniego doświadczenia i dostępnych środków w danym miejscu

f Nie ustalono dotąd stosunku ryzyka do korzyści w przypadku embolektomii chirurgicznej lub procedur z użyciem cewnika w PE pośredniego lub niskiego ryzyka.

Skróty: CrCl – klirens kreatyniny, INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany, LMWH – heparyna drobnocząsteczkowa, NOAC – doustny antykoagulant niebędący antagonistą witaminy K, PE – zatorowość płucna, UFH – heparyna niefrakcjonowana, VKA – antagonisty witaminy K

Zalecenia dotyczące interdyscyplinarnych zespołów ds. zatorowości płucnej

Zalecenie	Klasa ^a	Poziom ^b
Należy rozważyć powołanie interdyscyplinarnego zespołu i opracowanie schematu postępowania w PE wysokiego oraz (w wybranych przypadkach) – pośredniego ryzyka, zależnie od dostępnych środków i doświadczenia w danym szpitalu	IIa	C

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: PE – zatorowość płucna

Zalecenia dotyczące filtrów do żyły głównej dolnej

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Należy rozważyć założenie filtrów do IVC u pacjentów z ostrą PE i bezwzględny przeciwwskazania do leczenia przeciwkrzepliwego	IIa	C
Należy rozważyć założenie filtrów do IVC w przypadkach nawrotu PE mimo adekwatnego leczenia przeciwkrzepliwego	IIa	C
Nie zaleca się rutynowego stosowania filtrów do IVC ³⁰²⁻³⁰⁴	III	A

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: IVC – żyła główna dolna, PE – zatorowość płucna

Zalecenie	Klasa ^a	Poziom ^b
Można rozważyć wczesny wypis u starannie wybranych pacjentów z PE niskiego ryzyka, pod warunkiem zapewnienia im odpowiedniej opieki ambulatoryjnej i leczenia przeciwkrzepliwego ^{178,206,317-319}	IIa	A

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

c W celu uzyskania dalszych wskazówek w odniesieniu do definicji PE niskiego ryzyka, jak i podejmowania decyzji – zob. ROZDZ. 7 i RYC. 6.

Skróty: PE – zatorowość płucna

6.10. Zalecenia dotyczące wczesnego wypisu i leczenia w domu

Zob. wyżej.

7. Zintegrowane rozpoznanie i leczenie oparte na ocenie ryzyka

7.1. Strategie diagnostyczne

W celu rozpoznania PE zaproponowano i poddano walidacji różne warianty oceny klinicznej w skojarzeniu z pomiarami dimeru D w osoczu i badaniami obrazowymi. Strategie te oceniano u pacjentów z podejrzeniem PE zgłaszających się na oddział ratunkowy lub przebywających w szpitalu,^{101,164,171,320} a ostatnio – także tych zgłaszających się do placówek podstawowej opieki zdrowotnej.¹¹¹ Odstąpienie od leczenia przeciwkrzepliwego bez przestrzegania strategii diagnostycznych opartych na dowodach wiązało się z istotnym zwiększeniem liczby epizodów VTE i nagłego zgonu sercowego w czasie 3-miesięcznej obserwacji.¹² Najbardziej przystępne algorytmy diagnostyczne przy podejrzeniu PE – przebiegającej z niestabilnością hemodynamiczną i bez niej – przedstawiono odpowiednio na RYCINIE 4 i RYCINIE 5, jakkolwiek podejście diagnostyczne może się różnić, w zależności od obrazu klinicznego oraz dostępności swoistych badań diagnostycznych i doświadczenia w ich wykonywaniu w różnych szpitalach.

Strategię diagnostyczną przy podejrzeniu ostrej PE w ciąży omówiono w ROZDZIALE 9.

7.1.1. Podejrzenie zatorowości płucnej z niestabilnością hemodynamiczną

Proponowaną strategię postępowania przedstawia RYCINA 4. Prawdopodobieństwo kliniczne jest zwykle duże, a diagnostyka różnicowa obejmuje tamponadę serca, ostry zespół wieńcowy, rozwarstwienie aorty, ostrą dysfunkcję zastawkową i hipowolemię. Najbardziej użytecznym wstępnym badaniem w tej sytuacji jest przyłóżkowa TTE, która dostarcza dowodów na ostrą dysfunkcję RV, jeśli to ostra PE stanowi przyczynę dekomensacji hemodynamicznej. U wysoce niestabilnego pacjenta echokardiograficzne dowody na dysfunkcję RV są wystarczającą przesłanką dla natychmiastowej reperfuzji bez wykonywania dalszych badań. Tę decyzję może dodatkowo uzasadnić (rzadka) wizualizacja skrzepelin w pra-

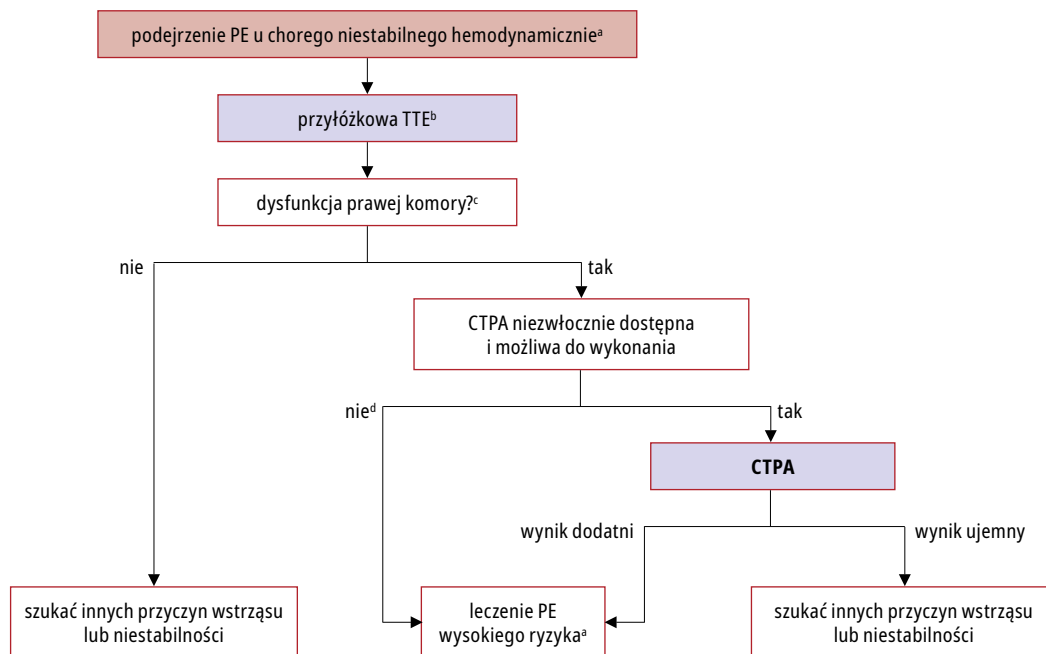
wym sercu.^{155,157,321,322} Pomocnicze przyłóżkowe badania obrazowe obejmują TOE, która może pozwolić na bezpośrednią wizualizację skrzepelin w tętnicy płucnej i jej głównych gałęziach, zwłaszcza u pacjentów z dysfunkcją RV. TOE należy wykonywać ostrożnie u chorych z hipoksemią. Ponadto przyłóżkowa CUS pozwala rozpoznać proksymalną DVT. Z chwilą stabilizacji stanu pacjenta uzyskanej dzięki leczeniu wspomagającemu pożądane jest ostateczne potwierdzenie rozpoznania w angiografii metodą CT.

W przypadku niestabilnych chorych przyjętych bezpośrednio do pracowni cewnikowania z podejrzeniem ostrego zespołu wieńcowego można rozważyć wykonanie angiografii płucnej jako kolejnej procedury diagnostycznej po wykluczeniu ostrego zespołu wieńcowego, pod warunkiem uznania PE za prawdopodobne alternatywne rozpoznanie, a w szczególności, jeśli przeskórne leczenie z użyciem cewnika stanowi opcję terapeutyczną.

7.1.2. Podejrzenie zatorowości płucnej bez niestabilności hemodynamicznej

7.1.2.1. Strategia oparta na angiografii płucnej metodą tomografii komputerowej

Proponowaną strategię opartą na CTPA przedstawia RYCINA 5. W przypadku pacjentów przyjmowanych na oddział ratunkowy pomiar stężenia dimeru D w osoczu stanowi (z logicznego punktu widzenia) pierwszy krok podejmowany po ocenie klinicznego prawdopodobieństwa i pozwala wykluczyć PE u ~30% spośród tych chorych. Nie powinno się oznaczać dimeru D u pacjentów z dużym prawdopodobieństwem klinicznym PE ze względu na niską negatywną wartość predykcyjną wyniku w tej populacji.³²³ Oznaczanie dimeru D jest również mniej użyteczne w przypadku chorych hospitalizowanych, ponieważ wiąże się z koniecznością wykonania badania u dużej liczby pacjentów w celu uzyskania wyniku prawdziwie ujemnego. W większości ośrodków wielorzędowa CTPA stanowi badanie wykonywane w drugiej kolejności u pacjentów z podwyższonym poziomem dimeru D, a w pierwszej – u chorych z wysokim prawdopodobieństwem klinicznym PE. CTPA uznaje się za diagnostyczne dla PE, jeśli wykazuje obecność skrzepiny na poziomie co najmniej segmentalnym w tę-



RYCINA 4. Algorytm diagnostyczny u chorych z podejrzeniem zatorowości płucnej wysokiego ryzyka i niestabilnych hemodynamicznie

- a** Definicja niestabilności hemodynamicznej i PE wysokiego ryzyka – p. **TABELA 4**.
- b** Dodatkowe badania obrazowe przyłóżkowe mogą obejmować TOE, w której można uwidocznic zatory w tętnicy płucnej i jej głównych gałęziach, oraz obustronną CUS żył, w której można wykryć DVT i w ten sposób VTE.
- c** W nagłej sytuacji podejrzenia PE wysokiego ryzyka odnosi się to głównie do stosunku wymiaru prawej komory do wymiaru lewej komory $>1,0$. Echokardiograficzne zmiany świadczące o dysfunkcji prawej komory i odpowiadające im punkty odcięcia zostały graficznie przedstawione na **RYCINIE 3**, a ich znaczenie prognostyczne podsumowano w **TABELI UZUPEŁNIAJĄCEJ 3** w **SUPLEMENCIE**.
- d** Obejmuje przypadki, kiedy stan chorego jest tak krytyczny, że pozwala tylko na przyłóżkowe badania diagnostyczne. W takich sytuacjach echokardiograficzne stwierdzenie dysfunkcji prawej komory potwierdza rozpoznanie PE wysokiego ryzyka i zaleca się wtedy natychmiastową terapię reperfuzyjną.

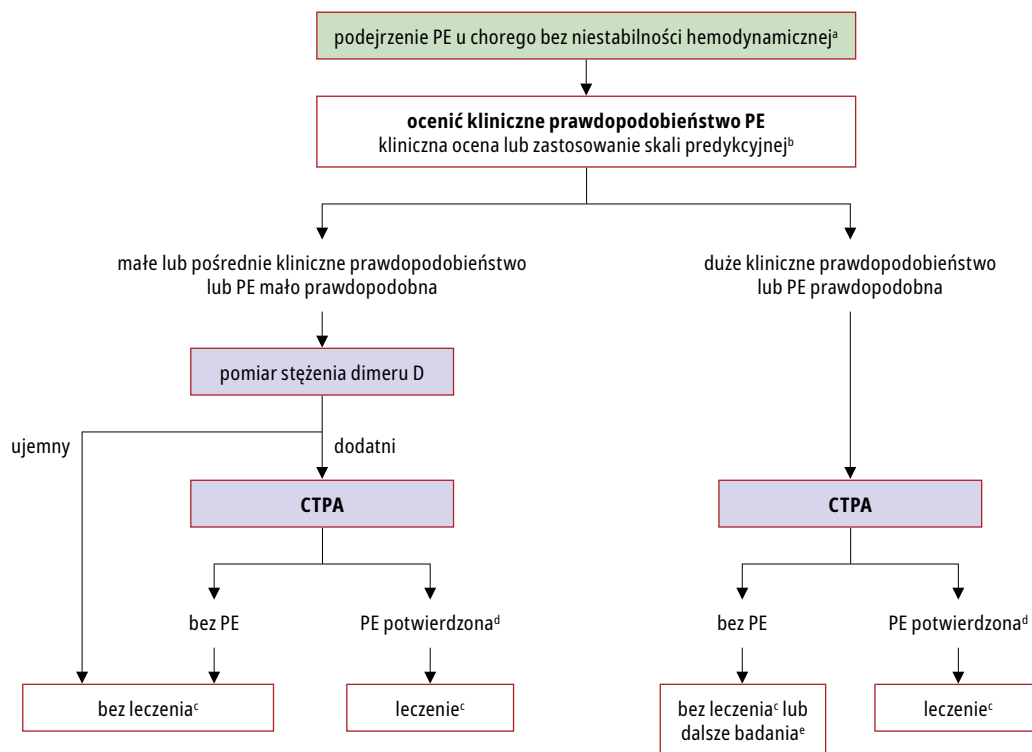
Skróty: CTPA – angiografia płucna metodą tomografii komputerowej, CUS – ultrasonografia uciskowa, DVT – zakrzepica żył głębokich, PE – zatorowość płucna, TOE – echokardiografia przezprzełykowa, TTE – echokardiografia przezklatkowa, VTE – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

niczym łożysku płucnym. Wprawdzie istnieją doniesienia na temat fałszywie ujemnych wyników CTPA u pacjentów z dużym prawdopodobieństwem klinicznym PE,¹¹⁵ jednak tego rodzaju rozbieżności nie są częste, a 3-miesięczne ryzyko zakrzepowo-zatorowe u tych pacjentów było niskie.¹⁷¹ Tak więc zarówno konieczność wykonywania dalszych badań, jak i ich rodzaj w tym ostatnim scenariuszu klinicznym pozostają kontrowersyjne.

7.1.2.2. Strategia oparta na scyntygrafii wentylacyjno-perfuzyjnej

W szpitalach z łatwo dostępną scyntyografią V/Q stanowi ona zwalidowaną opcję diagnostyczną u pacjentów z podwyższonym stężeniem dimeiru D i przeciwwskazaniem do CTPA. Ponadto scyntyografię V/Q można preferować w stosunku do CTPA ze względu na unikanie nadmiernego napromieniania, w szczególności u młodszych pacjentów i kobiet, u których CT klatki piersiowej może zwiększać ryzyko raka piersi w ciągu całego życia.³²⁴ Scyntygrafia V/Q płuc jest diagnostyczna (z wynikiem prawidłowym lub wskazującym na wysokie prawdopodobień-

stwo PE) u ~30–50% pacjentów oddziału ratunkowego z podejrzeniem PE.^{75,122,134,325} Odsetek diagnostycznych skanów V/Q jest wyższy u chorych z prawidłowym badaniem radiologicznym klatki piersiowej, co może przemawiać za stosowaniem scyntygrafii V/Q jako badania obrazowego pierwszego rzutu w kierunku PE u młodszych pacjentów, zależnie od lokalnej dostępności tej metody.³²⁶ Liczbę chorych z nierozstrzyganymi wynikami można dodatkowo ograniczyć przez uwzględnienie klinicznego prawdopodobieństwa PE. Wówczas u pacjentów z niediagnostyczną scyntyografią płuc i małym prawdopodobieństwem PE odnotowuje się małą częstość występowania potwierdzonej PE,^{124,325} a negatywną wartość predykcyjną tych łącznie ocenianych danych dodatkowo zwiększa nieobecność DVT w CUS kończyn dolnych. W przypadku scyntygrafii płuc wysokiego prawdopodobieństwa u pacjenta z małym prawdopodobieństwem klinicznym PE należy rozważyć potwierdzenie tej choroby za pomocą innych badań.



RYCINA 5. Algorytm diagnostyczny u chorych z podejrzeniem zatorowości płucnej bez niestabilności hemodynamicznej

- a** Proponowana strategia diagnostyczna u kobiet ciężarnych z podejrzeniem ostrej PE została przedstawiona w **ROZDZIALE 9**.
- b** Dwa alternatywne schematy klasyfikacji mogą być stosowane w celu oceny prawdopodobieństwa klinicznego, tj. 3-poziomowy schemat (kliniczne prawdopodobieństwo jest definiowane jako małe, pośrednie lub duże) lub 2-poziomowy schemat (PE mało prawdopodobna lub PE prawdopodobna). Jeśli stosuje się test diagnostyczny o umiarkowanej czułości, pomiar stężenia dimeru D powinien być ograniczony do chorych z małym klinicznym prawdopodobieństwem lub z PE mało prawdopodobną, podczas gdy testy diagnostyczne o dużej czułości mogą także być stosowane u chorych z pośrednim klinicznym prawdopodobieństwem PE z powodu wyższej czułości i wartości predykcyjnej wyniku ujemnego. Należy zwrócić uwagę, że pomiar stężenia dimeru D w osoczu ma ograniczone zastosowanie przy podejrzeniu PE występującej u chorych hospitalizowanych.
- c** Leczenie odnosi się do leczenia przeciwkrzepliwego PE.
- d** CTPA jest uważana za diagnostyczną w PE, jeśli pokazuje PE w tętnicach segmentowych lub w bardziej proksymalnych.
- e** W przypadku negatywnego wyniku CTPA u chorych z dużym klinicznym prawdopodobieństwem można rozważyć wykonanie dalszych badań obrazowych przed powstrzymaniem się od leczenia swoistego dla PE.

Skróty: CTPA – angiografia płucna metodą tomografii komputerowej, PE – zatorowość płucna

7.2. Strategie leczenia

7.2.1. Leczenie zatorowości płucnej wysokiego ryzyka w trybie pilnym

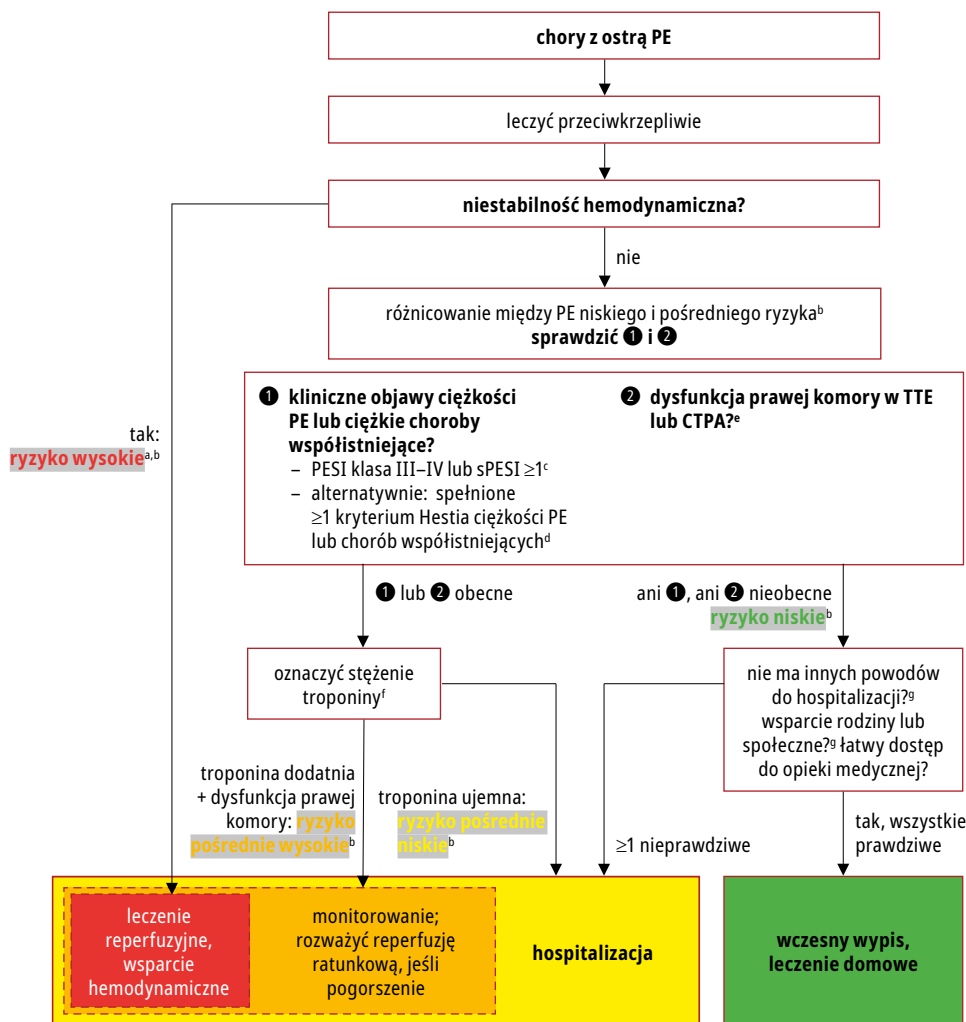
Algorytm podejścia terapeutycznego do ostrej PE z uwzględnieniem ryzyka przedstawiono na **RYCINIE 6**; algorytm postępowania w trybie pilnym, proponowany u pacjentów z podejrzeniem ostrej PE wysokiego ryzyka, umieszczono w **SUPLEMENCIE** na **RYCINIE UZUPEŁNIAJĄCEJ 1**. Pierwotne leczenie reperfuzyjne, w większości przypadków tromboliza systemowa, stanowi leczenie z wyboru u pacjentów z PE wysokiego ryzyka. Chirurgiczna embolektomia płucna lub przezskórne leczenie z użyciem cewnika stanowią alternatywne opcje reperfuzji u chorych z przeciwwskazaniami do trombolizy, jeśli jedna z tych metod i odpowiednie środki są dostępne na miejscu.

Po leczeniu reperfuzyjnym i stabilizacji hemodynamicznej u pacjentów z PE wysokiego ryzyka w stanie poprawy można dokonać zamia-

ny parenteralnego leczenia przeciwkrzepliwego na doustne. Ponieważ chorych należących do tej kategorii ryzyka wykluczano z badań III fazy dotyczących NOAC, nie określono optymalnego czasu dokonania takiej konwersji na podstawie istniejących danych naukowych, więc powinien się on opierać na ocenie klinicznej. Należy przestrzegać schematów leczenia dotyczących wyższych początkowych dawek apiksabanu i rywaroksabanu (odpowiednio przez 1 i 3 tyg. po rozpoznaniu PE) albo minimalnego całkowitego okresu (5 dni) leczenia przeciwkrzepliwego heparyną przed jej zamianą na dabigatran lub edoksaban (ocenione i dopuszczone schematy dawkowania NOAC – **TAB. UZUP. 8** w **SUPLEMENCIE**).

7.2.2. Leczenie zatorowości płucnej pośredniego ryzyka

W większości przypadków ostrej PE bez zaburzeń hemodynamicznych leczenie przeciwkrzep-



RYCINA 6. Główna rycina. Strategia postępowania w ostrej zatorowości płucnej w oparciu o ryzyko

- a P. także algorytm postępowania w stanach nagłych w SUPLEMENCIE online.
- b Odwołaj się do TABELI 8 w celu znalezienia definicji wysokiego, pośredniego wysokiego, pośredniego niskiego i niskiego ryzyka PE.
- c Nowotwór złośliwy, niewydolność serca lub przewlekła choroba płuc są zawarte w PESI i sPESI (TAB. 7).
- d P. TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 12 w SUPLEMENCIE z kryteriami Hestia.
- e Nieprawidłowości w badaniach obrazowych o znaczeniu prognostycznym (TTE lub CTPA) u chorych z ostrą PE zostały graficznie przedstawione na RYCIENIE 3.
- f Badanie stężenia troponin sercowych mogło już zostać przeprowadzone w trakcie wstępnych badań diagnostycznych.
- g zawarty w kryteriach Hestia

Skróty: CTPA – angiografia płucna metodą tomografii komputerowej, PE – zatorowość płucna, PESI – wskaźnik ciężkości zatorowości płucnej, sPESI – uproszczony wskaźnik ciężkości zatorowości płucnej, TTE – echokardiografia przezklatkowa

liwe parenteralne lub doustne (bez metod reperfuzyjnych) jest leczeniem adekwatnym. Jak pokazano na RYCIENIE 6, pacjenci z prawidłowym ciśnieniem tętniczym i ≥ 1 wskaźnikiem podwyższonego ryzyka związanego z PE lub z czynnikami obciążającymi bądź z chorobami współistniejącymi wymagają hospitalizacji. W tej grupie osoby z objawami dysfunkcji RV w echokardiografii lub CTPA (przedstawionymi graficznie na RYC. 3) i dodatkowo dodatnim testem troponinowym powinny się monitorować przez pierwsze godziny lub dni, mając na uwadze ryzyko wczesnej dekomensacji hemodynamicznej i załamania wy-

dolności krążenia.¹⁷⁹ Nie zaleca się rutynowego stosowania pierwotnego leczenia reperfuzyjnego, w szczególności trombolizy systemowej w pełnej dawce, ponieważ ryzyko potencjalnie groźnych dla życia powikłań krwotocznych wydaje się zbyt duże w stosunku do oczekiwanych korzyści wynikających z takiego leczenia.¹⁷⁹ Ratunkową terapię trombolityczną lub (alternatywnie) embolektomię chirurgiczną albo przezskórne leczenie z użyciem cewnika powinno się ograniczyć do chorych, u których rozwijają się objawy niestabilności hemodynamicznej. W badaniu PEITHO średni czas od randomi-

zacji do zgonu lub dekompensacji hemodynamicznej wynosił $1,79 \pm 1,60$ dni w grupie placebo (tj. grupie, w której stosowano wyłącznie heparynę).¹⁷⁹ Dlatego też rozsądnym rozwiązaniem u chorych z PE pośredniego wysokiego ryzyka wydaje się utrzymanie leczenia przeciwkrzepliwego LMWH przez pierwsze 2–3 dni i upewnienie się co do zachowanej stabilności stanu klinicznego przed zamianą parenteralnego leczenia przeciwkrzepliwego na doustne. Jak wspomniano w poprzednim rozdziale, należy koniecznie przestrzegać zaleceń dotyczących zwiększonej początkowej dawki apiksabanu lub rywaroksabanu bądź też minimalnego całkowitego okresu leczenia przeciwkrzepliwego heparyną przed jej zamianą na dabigatran lub edoksaban.

Sugestie dotyczące leczenia przeciwkrzepliwego i ogólnego postępowania w ostrej PE w szczególnych sytuacjach klinicznych, w odniesieniu do których brakuje rozstrzygających dowodów, przedstawiono w **TABELI UZUPEŁNIĄCEJ 9 w SUPLEMENCIE**.

7.2.3. Postępowanie w zatorowości płucnej niskiego ryzyka: wybór chorych kwalifikujących się do wczesnego wypisu i leczenia w domu

Ogólnie wczesny wypis pacjenta z ostrą PE i dalsze leczenie przeciwkrzepliwie w domu należy rozważyć w przypadku spełnienia określonych warunków, które rozpatruje się w 3 aspektach: (1) niskie ryzyko wczesnego zgonu związanego z PE lub poważnych powikłań (p. **ROZDZ. 5**); (2) brak istotnych chorób współistniejących oraz okoliczności obciążających (p. **ROZDZ. 5**), które wymuszałyby hospitalizację i (3) możliwość zapewnienia choremu odpowiedniej opieki i leczenia przeciwkrzepliwego poza szpitalem, z uwzględnieniem (przewidywanej) współpracy ze strony pacjenta oraz możliwości zarówno systemu opieki zdrowotnej, jak i infrastruktury społecznej.

Powyższe zasady obowiązywały w randomizowanych oraz prospektywnych badaniach kohortowych dotyczących postępowania, w których oceniano możliwość oraz bezpieczeństwo wczesnego wypisu ze szpitala i leczenia w domu po epizodzie PE, nawet jeśli do potwierdzenia spełnienia warunków z 3 powyższych kategorii wykorzystywano nieco inne kryteria lub ich kombinacje.

Kryteria wykluczenia Hestia (**TAB. UZUP. 12 w SUPLEMENCIE**) obejmują listę wskaźników klinicznych/pytań, które można ocenić / na które można odpowiedzieć przy łóżku chorego. Uwzględniają one w integralny sposób aspekty dotyczące nasilenia PE, chorób współistniejących oraz możliwości prowadzenia leczenia w domu. Jeśli odpowiedź na jedno lub więcej pytań brzmi „tak” – chorego nie można wcześniej wypisać do domu. W badaniu bez grupy kontrolnej dotyczącym postępowania w PE, w którym kandydatów do leczenia domowego identyfikowano w oparciu o powyższe kryteria, 3-miesięczna częstość nawrotów VTE u chorych z ostrą PE wypisanych w ciągu

24 godzin wynosiła 2,0% (0,8–4,3%).³¹⁷ W późniejszym badaniu typu *non-inferior*, w którym 550 pacjentów zrandomizowano do bezpośredniego wypisu wyłącznie w oparciu o kryteria Hestia vs z uwzględnieniem dodatkowo oznaczanego NT-proBNP – i wypisem przy poziomie tego peptydu ≤ 500 pg/ml, pierwotny punkt końcowy (30-dniowa śmiertelność związana z PE lub krwawieniem, resuscytacja oddechowo-kръżeniowa lub przyjęcie na oddział intensywnej terapii) wystąpił z bardzo małą częstością w obu badanych grupach. Wyniki sugerują brak dodatkowej korzyści z oznaczania peptydu natriuretycznego u pacjentów kwalifikujących się do leczenia w domu na podstawie kryteriów Hestia, chociaż badanie nie miało dostatecznej mocy, by wykluczyć taką możliwość.³¹⁸

Skala PESI i jej uproszczona wersja sPESI (**TAB. 7**) także łączą ocenę klinicznych wskaźników ciężkości PE i chorób współistniejących w celu umożliwienia określenia całkowitej 30-dniowej śmiertelności. W porównaniu z kryteriami Hestia skala PESI jest bardziej wystandaryzowana, zawiera jednak mniej rozbudowaną listę czynników obciążających; co więcej – jej wersja uproszczona (sPESI) wyklucza z kategorii niskiego ryzyka wszystkich pacjentów obciążonych chorobą nowotworową (por. **TAB. 7 z TAB. UZUP. 12 w SUPLEMENCIE**). Skali PESI nie opracowano pierwotnie jako narzędzia pozwalającego wyodrębnić kandydatów do leczenia ambulatoryjnego; wykorzystano ją w ten sposób natomiast (w połączeniu z dodatkowymi kryteriami oceniającymi możliwość leczenia w domu) w badaniu, które objęło 344 pacjentów zrandomizowanych do wewnątrzszpitalnego vs ambulatoryjnego leczenia PE. W każdej z grup w okresie 90 dni zmarł 1 pacjent (0,6%).¹⁷⁸

U pacjentów włączonych do prospektywnych badań kohortowych i leczonych w domu, z krótkotrwałym okresem hospitalizacji lub bez niego, 3-miesięczna częstość nawrotowych incydentów zakrzepowo-zatorowych, poważnego krwawienia i zgonu wynosiła odpowiednio 1,75; 1,43 i 2,83%.³²⁷

Podsumowując: aktualnie dostępne dane wskazują, że zarówno kryteria Hestia, jak i skala PESI lub sPESI wydają się wiarygodnie identyfikować pacjentów, którzy (1) obciążeni są niskim ryzykiem związanym z PE i (2) nie są obciążeni poważnymi chorobami współistniejącymi. W konsekwencji każdą z tych metod można wykorzystać do oceny klinicznej pod kątem określenia trybu leczenia, zgodnie z doświadczeniem i preferencjami danego ośrodka. Jeśli wybrano podejście oparte na skali PESI lub sPESI, należy koniecznie połączyć je z oceną realnej możliwości wczesnego wypisu i leczenia w domu; te ostatnie aspekty stanowią już integralną część oceny według kryteriów Hestia.

Trudniejsza decyzja związana z natychmiastowym lub wczesnym wypisem ze szpitala wy-

nika z wątpliwości, czy wykluczenie PE pośredniego ryzyka wyłącznie na podstawie przesłanek klinicznych można uznać za wystarczające i czy nie powinno się dodatkowo ocenić dysfunkcji RV lub uszkodzenia mięśnia sercowego (zob. ROZDZ. 5) w badaniu obrazowym bądź laboratoryjnym (za pomocą biomarkera) w celu zapewnienia choremu maksymalnego bezpieczeństwa w potencjalnie niestabilnym wczesnym okresie choroby. Przegląd systematyczny i metaanaliza badań kohortowych sugerowały dalsze zwiększenie czułości w aspekcie oceny rokowania przez połączenie kryteriów klinicznych (np. PESI lub sPESI) z wynikami badań obrazowych lub biomarkerów laboratoryjnych.²³⁴ Hipotezę tę oceniono w wielośrodkowym prospektywnym badaniu dotyczącym postępowania w PE, badając efektywność i bezpieczeństwo wczesnego wypisu oraz ambulatoryjne leczenie rywaroksabanem u pacjentów kwalifikowanych do takiej strategii na podstawie kryteriów klinicznych, przy braku dysfunkcji RV. Ogólnie do badania włączono ~20% spośród poddanych ocenie przesiewowej niewyselekcjonowanych pacjentów z PE. Na podstawie analizy wstępnej w trakcie trwania badania obejmującej 525 pacjentów (50% planowanej populacji) 3-miesięczna częstość objawowej lub zakończonej zgonem nawrotowej VTE wyniosła 0,6% (na podstawie testu jednostronnego górna granica 99,6% CI 2,1%), co umożliwiło odrzucenie hipotezy zerowej i zakończenie badania. Poważne krwawienia wystąpiły u 6 pacjentów (1,2%) w populacji, w której oceniano bezpieczeństwo takiego sposobu postępowania. Nie stwierdzono żadnego przypadku zgonu związanego z PE.³¹⁹ W obliczu istniejących dowodów oraz mając na uwadze: (1) katastrofalny scenariusz wczesnego zgonu w przypadku niewłaściwej oceny pacjenta z ostrą PE jako obciążonego niskim ryzykiem wyłącznie w oparciu o przesłanki kliniczne i zbyt wcześnie wypisanego do domu (jak przedstawili w przedwcześnie zakończonym badaniu),³²⁸ a także (2) łatwość i minimalny dodatkowy wysiłek konieczny do oceny wymiaru RV i jej funkcji w echokardiografii przy przyjęciu lub w CTPA wykonanej w celu rozpoznania PE (ROZDZ. 5) – pragmatycznym postępowaniem jest wykluczenie dysfunkcji RV i obecności skrzeplin w prawym sercu, jeśli planuje się natychmiastowy lub wczesny (w ciągu pierwszych 24–48 godz.) wypis chorego do domu.

8. Przewlekłe leczenie i zapobieganie nawrotom

Celem leczenia przeciwkrzepliwego po epizodzie ostrej PE jest dokończenie leczenia ostrego epizodu i zapobieganie nawrotom VTE w perspektywie długoterminowej. Aktualnie stosowane leki i schematy ich podawania w początkowym okresie oraz przez pierwsze miesiące leczenia przeciwkrzepliwego omówiono w ROZDZIALE 6.

Większość randomizowanych badań koncentrujących się na długoterminowym leczeniu przeciwkrzepliwym z powodu VTE obejmowała pacjentów z DVT, z towarzyszącą PE lub bez niej; jedynie 2 spośród nich dotyczyły swoiście chorych z PE.^{330,331} Częstość nawrotów VTE nie wydaje się zależeć od postaci klinicznej pierwszego zdarzenia (tzn. jest podobna po epizodzie PE i proksymalnej DVT), chociaż u pacjentów po PE VTE częściej nawraca jako PE, podczas gdy u chorych po DVT wykazuje większą tendencję do nawrotu jako DVT.³³² W konsekwencji częstość śmiertelnych przypadków nawrotowej VTE u pacjentów po przebytej PE jest dwa razy większa niż w przypadku nawrotów VTE po DVT.^{333,334}

W przełomowych badaniach klinicznych oceniano różne czasy trwania leczenia przeciwkrzepliwego za pomocą VKA w VTE.^{330,331,335-337} Wyniki tych badań pozwalają na sformułowanie następujących wniosków. Po pierwsze, wszyscy chorzy z PE powinni otrzymywać leczenie przeciwkrzepliwie przez ≥ 3 miesiące. Po drugie, odstawienie leczenia przeciwkrzepliwego wiąże się z podobnym oczekiwanym ryzykiem nawrotu, gdy leczenie przeciwkrzepliwie wstrzymano po 3–6 miesiącach, w porównaniu z dłuższym okresem jego stosowania (np. przez 12–24 mies.). Po trzecie, przedłużone doustne leczenie przeciwkrzepliwie obniża ryzyko nawrotowej VTE o $\leq 90\%$, jednak tę korzyść częściowo ogranicza ryzyko krwawienia.

Doustne antykoagulanty wykazują wysoką skuteczność w zapobieganiu nawrotowej VTE w okresie ich stosowania, ale nie eliminują ryzyka nawrotu choroby po zaprzestaniu leczenia.^{330,331} Jeśli uwzględnia się zarówno ten fakt, jak i ryzyko krwawienia wynikające z leczenia przeciwkrzepliwego, nasuwa się klinicznie istotne pytanie dotyczące optymalnego wyboru kandydatów do przedłużonego lub przewlekłego leczenia przeciwkrzepliwego. Zaangażowanie chorego w proces podejmowania decyzji jest kluczowe z punktu widzenia optymalizacji leczenia i konsekwentnego przestrzegania zaleceń lekarskich.

8.1. Ocena ryzyka nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Ryzyko nawrotu VTE po zaprzestaniu leczenia wiąże się z czynnikami warunkującymi pierwszy incydent PE (lub – w szerszym znaczeniu – VTE). Badanie, w którym objęto obserwacją chorych po pierwszym epizodzie ostrej PE, wykazało ~2,5% roczną częstość nawrotów po PE związanej z przejściowymi czynnikami ryzyka w porównaniu z 4,5% po PE występującej bez współistniejącego rozpoznanego nowotworu złośliwego, trombofilii lub innego przemijającego czynnika ryzyka.³³¹ Podobne wyniki uzyskano w innych prospektywnych badaniach u pacjentów z DVT.³³⁷ Rozwijając tę myśl, w randomizowa-

TABELA 11. Podział czynników ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej na podstawie ryzyka jej nawrotu w perspektywie długoterminowej

Szacowane ryzyko nawrotu w perspektywie długoterminowej ^a	Kategoria czynnika ryzyka w odniesieniu do pierwszego incydentu PE ^b	Przykłady ^b
niskie (<3%/rok)	silne przejściowe lub odwracalne czynniki związane z >10-krotnym wzrostem ryzyka pierwszego incydentu VTE (w porównaniu z pacjentami bez tego czynnika ryzyka)	zabieg chirurgiczny w znieczuleniu ogólnym trwającym >30 min unieruchomienie w łóżku w trakcie hospitalizacji (z wyłączeniem możliwości korzystania z toalety) przez ≥3 dni, spowodowane ostrą chorobą lub gwałtownym nasileniem choroby przewlekłej uraz ze złamaniami kości
pośrednie (3–8%/rok)	przejściowe lub odwracalne czynniki związane z ≤10-krotnym wzrostem ryzyka pierwszego incydentu VTE	małe zabiegi chirurgiczne (znieczulenie ogólne przez <30 min) hospitalizacja przez <3 dni z powodu ostrej choroby terapia estrogenowa/antykoncepcja ciąża lub połów konieczność unieruchomienia w łóżku poza szpitalem przez ≥3 dni z powodu ostrej choroby uraz kończyny (bez złamania) związany z ograniczeniem poruszania się przez ≥3 dni długotrwały lot
	przetrwałe czynniki ryzyka niezwiązane z nowotworem złośliwym	choroba zapalna jelit czynna choroba autoimmunologiczna
	brak identyfikowalnego czynnika ryzyka	
wysokie (>8%/rok)		czynny nowotwór złośliwy ≥1 przeżyty epizod VTE przy braku silnego przejściowego lub odwracalnego czynnika ryzyka zespół antyfosfolipidowy

a W przypadku zaniechania leczenia przeciwkrzepliwego po pierwszych 3 mies. (na podstawie danych Baglina i wsp.³⁴⁰ oraz Ioria i wsp.).³⁴¹

b Kategoryzacja czynników ryzyka w odniesieniu do pierwszego epizodu VTE jest zgodna z propozycją Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy.³³⁸ W aktualnych wytycznych unika się stosowania terminów „sprowokowana”, „niesprowokowana” lub „idiopatyczna” VTE.

Skróty: PE – zatorowość płucna, VTE – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

nych badaniach dotyczących leczenia przeciwkrzepliwego w okresie ostatnich 15 lat i koncentrujących się na prewencji wtórnej VTE dokonano wyraźnego podziału chorych zależnie od wielkości ryzyka nawrotu VTE po zaprzestaniu leczenia przeciwkrzepliwego. Najogólniej grupy ryzyka obejmują pacjentów, u których: (1) silny (większy) przejściowy lub odwracalny czynnik ryzyka, najczęściej w postaci poważnej operacji lub urazu, można uznać za doprowadzający do ostrego (pierwszego) incydentu; (2) pierwszy incydent można częściowo tłumaczyć obecnością słabego (mniejszego) lub odwracalnego czynnika ryzyka bądź też przetrwałego czynnika ryzyka zakrzepicy niezwiązanego z nowotworem złośliwym; (3) pierwszy incydent wystąpił przy braku jakiegokolwiek identyfikowalnego czynnika ryzyka (obecne wytyczne unikają terminów takich jak „niesprowokowana” lub „idiopatyczna” VTE); (4) w przeszłości wystąpił już ≥1 epizod VTE i u których stwierdzono poważny stan prozakrzepowy, taki jak zespół antyfosfolipidowy; (5) występuje czynny nowotwór złośliwy.³³⁸

TABELA 11 zawiera przykłady przejściowych/odwracalnych i przetrwałych czynników ryzyka VTE, klasyfikowanych na podstawie ryzyka długoterminowego nawrotu. Ponieważ czynny nowotwór stanowi silny czynnik ryzyka nawro-

tu VTE, ale także ryzyka krwawienia w trakcie leczenia przeciwkrzepliwego,³³⁹ wyodrębniono ROZDZIAŁ 8.4 poświęcony postępowaniu w PE u pacjentów z nowotworem złośliwym.

W sumie ocena ryzyka nawrotu VTE po ostrej PE przy braku silnego przejściowego lub odwracalnego czynnika jest procesem złożonym. Poza przykładami zawartymi w TABELI 11 kandydatami do bezterminowego leczenia przeciwkrzepliwego po pierwszym epizodzie PE są często nosiciele niektórych postaci dziedzicznych trombofilii, zwłaszcza ci z potwierdzonym niedoborem antytrombiny, białka C lub białka S oraz homozygotyczni nosiciele czynnika V Leiden lub chorzy z homozygotyczną postacią mutacji G20210A genu protrombiny, jeśli PE wystąpiła przy braku silnego odwracalnego czynnika ryzyka.

Uwzględniając te potencjalne implikacje terapeutyczne, można rozważyć wykonanie badań w kierunku trombofilii (obejmujących przeciwciała antyfosfolipidowe i antykoagulant tocznia)³⁴² u pacjentów, u których VTE wystąpiła w młodym wieku (np. <50. rż.) i przy braku dodatkowego, identyfikowalnego czynnika ryzyka, a w szczególności w sytuacji współistnienia silnie obciążającego wywiadu rodzinnego w kierunku VTE. W takich przypadkach badania diagnostyczne mogą ułatwić dostosowanie

schematu leczenia i dawkowania leku przeciwkrzepliwego w perspektywie długoterminowej. Z drugiej strony brakuje danych wskazujących na kliniczne korzyści z przedłużonego leczenia przeciwkrzepliwego u nosicieli heterozygotycznych mutacji czynnika V Leiden lub mutacji 20210A genu protrombiny.

Opracowano liczne modele predykcyjne do oceny ryzyka nawrotu VTE u konkretnego chorego (TAB. UZUP. 13 w SUPLEMENCIE).^{343,344} Wartość kliniczna, a w szczególności możliwe implikacje terapeutyczne tych modeli w dobie stosowania NOAC pozostają niejasne.

8.2. Ryzyko krwawienia związane z leczeniem przeciwkrzepliwym

Szacunkowe dane z badań kohortowych przeprowadzonych przed ponad 15 laty wykazywały ~3% roczną częstość poważnych krwawień u pacjentów leczonych VKA.³⁴⁵ Metaanalizy badań III fazy koncentrujących się na pierwszych 3–12 miesiącach leczenia przeciwkrzepliwego dokumentowały ~40% redukcję ryzyka poważnych krwawień przy leczeniu NOAC w porównaniu z VKA.³⁴⁶ Ryzyko poważnych krwawień jest wyższe w 1. miesiącu leczenia przeciwkrzepliwego, następnie ulega zmniejszeniu i w dalszym okresie utrzymuje się na stabilnym poziomie. W oparciu o aktualnie dostępne dane czynniki ryzyka krwawienia obejmują: (1) zaawansowany wiek (w szczególności >75. rż.); (2) przebyte krwawienie (jeśli nie jest związane z odwracalną lub poddającą się leczeniu przyczyną) albo niedokrwistość; (3) czynny nowotwór złośliwy; (4) przebyty udar mózgu, krwotoczny lub niedokrwiczny; (5) przewlekłą chorobę nerek lub wątroby; (6) jednoczesne leczenie przeciwplateletowe lub leczenie niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi (którego należy unikać, jeśli to możliwe); (7) inne poważne ostre lub przewlekłe choroby; oraz (8) niedostateczną kontrolę leczenia przeciwkrzepliwego.

Przegląd dostępnych skal ryzyka krwawienia i ich aktualnego statusu walidacji zawarto w TABELI UZUPEŁNIAJĄCEJ 15 w SUPLEMENCIE. Ryzyko krwawienia powinno się ocenić w chwili rozpoczęcia leczenia przeciwkrzepliwego, w oparciu o wnioski wynikające z analizy indywidualnych czynników ryzyka bądź z wykorzystaniem jednej ze skal ryzyka. Ocenę taką należy okresowo ponawiać (np. raz w roku u chorych obciążonych małym ryzykiem, a co 3 mies. lub co 6 mies. u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia). Powinna ona służyć identyfikacji i leczeniu modyfikowalnych czynników ryzyka krwawienia, może również wpływać na podejmowanie decyzji dotyczących czasu leczenia oraz schematu stosowania/dawkowania leków przeciwkrzepliwych po ostrej PE.

8.3. Schematy i czas trwania leczenia doustnymi antykoagulantami niebędącymi antagonistami witaminy K oraz innymi lekami przeciwzakrzepowymi

Wszystkich pacjentów z PE powinno się leczyć przeciwkrzepliwie przez ≥ 3 miesiące.³⁴⁷ Po upływie tego czasu stosunek ryzyka nawrotu VTE do ryzyka krwawienia, który w erze VKA służył wyłonieniu kandydatów do przedłużonego leczenia przeciwkrzepliwego po 1. epizodzie VTE, jest obecnie poddawany ponownym analizom w związku z mniejszą częstością powikłań krwotocznych przy leczeniu NOAC. Jednak mimo większego bezpieczeństwa w porównaniu z VKA leczenie NOAC nie jest pozbawione ryzyka. Badania III fazy dotyczące przedłużonego leczenia VTE wykazały możliwą ~1% częstość poważnych krwawień i aż 6% – krwawień klinicznie istotnych, ale niespełniających kryteriów poważnych. Częstość powikłań krwotocznych w codziennej praktyce klinicznej może być większa.^{348,349}

Badania dotyczące NOAC skupiające się na przedłużonym leczeniu VTE podsumowano w TABELI UZUPEŁNIAJĄCEJ 15 w SUPLEMENCIE. We wszystkich tych badaniach chorzy z PE stanowili około $\frac{1}{3}$ całej analizowanej populacji, podczas gdy pozostałe $\frac{2}{3}$ stanowili pacjenci z proksymalną DVT, ale bez klinicznie jawnej PE. Warunkiem włączenia chorych do powyższych badań był zakończony udział w ich fazie początkowej i długoterminowej.

Dabigatran porównano z warfaryną lub placebo w dwóch różnych badaniach (TAB. UZUP. 15 w SUPLEMENCIE).³⁵⁰ Okazał się on nie gorszy niż warfaryna w prewencji wtórnej potwierdzonej objawowej VTE lub prewencji zgonu związanego z VTE i bardziej skuteczny niż placebo w zapobieganiu nawrotowej objawowej VTE bądź niewyjaśnionemu zgonowi.³⁵⁰ Częstość poważnego krwawienia wynosiła 0,9% w przypadku leczenia dabigatranem w porównaniu z 1,8% przy stosowaniu warfaryny (HR 0,52; 95% CI 0,27–1,02).³⁵⁰

Rywaroksaban porównano z placebo lub kwasem acetylosalicylowym (ASA) w dwóch różnych badaniach u pacjentów, którzy zakończyli 6–12-miesięczne leczenie przeciwkrzepliwie z powodu pierwszego epizodu VTE (TAB. UZUP. 15 w SUPLEMENCIE). Leczenie rywaroksabaniem (20 mg 1 × dz.) wiązało się z redukcją częstości nawrotowej VTE o ~80% przy 6,0% częstości poważnego krwawienia lub krwawienia klinicznie istotnego, ale niespełniającego kryteriów poważnego w porównaniu z 1,2% częstością takiego powikłania w grupie placebo.³⁵¹ Rywaroksaban stosowany w dawce 20 mg lub 10 mg 1 × dz. porównano z ASA (100 mg 1 × dz.) u 3365 pacjentów.³⁵² Obie dawki rywaroksabanu w porównaniu z ASA wiązały się z ~70% redukcją częstości objawowej, nawrotowej VTE, zakończonej lub niezakończony zgonem. Nie stwierdzono istotnych różnic między rywaroksaba-

nem – niezależnie od dawki – a ASA pod względem częstości poważnego krwawienia lub klinicznie istotnego krwawienia niespełniającego kryteriów poważnego.³⁵²

Pacjentów z VTE zrandomizowano do dwóch grup otrzymujących dwie różne dawki apiksabanu (2,5 lub 5 mg 2 × dz.) lub do grupy placebo po 6–12 miesiącach początkowego leczenia przeciwniekrzepliwego (TAB. UZUP. 15 w SUPLEMENCIE).³⁵³ W porównaniu z placebo obie dawki apiksabanu wiązały się z redukcją częstości objawowej nawrotowej VTE lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny przy braku zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa leczenia.³⁵³

Chorych obciążonych dużym ryzykiem krwawienia – na podstawie oceny badacza, historii choroby pacjenta i wyników badań laboratoryjnych – wykluczano z wymienionych wyżej badań (dotyczących przedłużonego leczenia przeciwniekrzepliwego po epizodzie PE), jak również z badań dotyczących przedłużonego leczenia przeciwniekrzepliwego za pomocą VKA.^{330,331} Ten fakt należy uwzględnić przy kwalifikacji chorego do przedłużonego leczenia przeciwniekrzepliwego według jednego z powyższych schematów.

W randomizowanym otwartym badaniu dotyczącym pacjentów wysokiego ryzyka z zespołem antyfosfolipidowym (potrójnie dodatnim pod względem obecności antykoagulantu tocznia, przeciwciał antykardiolipinowych i anty-β₂-glikoproteinie I) rywaroksaban wiązał się ze wzrostem częstości zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i poważnych krwawień w porównaniu z warfaryną (HR dla pierwotnego złożonego punktu końcowego 6,7; 95% CI 1,5–30,5).³⁵⁴ Obecnie NOAC nie stanowią alternatywy dla VKA u pacjentów z zespołem antyfosfolipidowym.

W 2 badaniach obejmujących łącznie 1224 chorych przedłużone leczenie ASA (po zakończeniu standardowego doustnego leczenia przeciwniekrzepliwego) skojarzone było z 30–35% redukcją ryzyka nawrotów VTE w porównaniu z placebo (TAB. UZUP. 15 w SUPLEMENCIE),^{355,356} chociaż kolejne, bardziej współczesne badanie pokazało wyższość leczenia przeciwniekrzepliwego rywaroksabanem w dawce 20 lub 10 mg 1 × dz. nad ASA w prewencji nawrotów VTE.³⁵²

W randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo oceniono sulodeksyd (2 × 250 LSU [jednostek aktywnych lipazę lipoproteinową] w postaci kapsułek 2 × dz.) w prewencji nawrotów u 615 pacjentów z pierwszym epizodem VTE bez identyfikowalnego czynnika ryzyka, którzy odbyli 3–12-miesięczne leczenie doustnym antykoagulantem (TAB. UZUP. 15 w SUPLEMENCIE).³⁵⁷ Sulodeksyd zmniejszył ryzyko nawrotów o ~50% bez widocznego wzrostu częstości zdarzeń krwotocznych. Jednak tylko 8% chorych w tym badaniu miało PE jako pierwotną postać VTE.³⁵⁷

8.4. Zalecenia dotyczące schematu leczenia i czasu trwania leczenia przeciwniekrzepliwego w zatorowości płucnej u pacjentów bez nowotworu

Zob. s. 49.

8.5. Postępowanie w zatorowości płucnej u chorych z nowotworem złośliwym

W 5 RCT porównano leczenie LMWH z terapią konwencjonalną (heparyna z następowym leczeniem przeciwniekrzepliwym VKA) w leczeniu VTE w zakrzepicy związanej z nowotworem złośliwym.³⁶⁰⁻³⁶⁴ W 2003 roku odnotowano istotną redukcję częstości nawrotów VTE w trakcie stosowania LMWH w porównaniu z klasycznym leczeniem (VKA), bez wzrostu częstości powikłań krwotocznych.³⁶² W bardziej współczesnym badaniu długoterminowe podawanie tinzaparyny nie doprowadziło do uzyskania istotnego statystycznie zmniejszenia całkowitej częstości nawrotów VTE w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym (HR 0,65; 95% CI 0,41–1,03), chociaż ogólna częstość nawrotowej VTE w ramieniu kontrolnym była niższa niż w obserwacjach wcześniejszych, prawdopodobnie w wyniku rekrutacji pacjentów z mniejszym, swoistym dla nowotworu ryzykiem zakrzepowym.³⁶⁰ Ogólnie uznano, że LMWH zmniejszają ryzyko nawrotowej VTE o 40%, przy porównywalnym z VKA ryzyku poważnych powikłań krwotocznych.³⁶⁵ Zgodnie z powyższymi danymi LMWH stały się standardem leczenia, chociaż stosowanie tych leków wiąże się z istotnymi kosztami i niewygodą dla pacjentów. Dodatkowo całkowity wskaźnik nawrotów VTE w trakcie leczenia LMWH pozostaje wysoki (7–9%) w porównaniu z obserwowanym u chorych z VTE bez nowotworu, leczonym konwencjonalnie (1,5–3%).³⁶⁵

Stosowanie NOAC mogłoby uczynić leczenie VTE łatwiejszym i wygodniejszym dla pacjentów z nowotworem złośliwym, biorąc pod uwagę doustną drogę podawania tych leków, schemat dawkowania oparty na stałych dawkach oraz niższy koszt w porównaniu z LMWH. Współistnienie nowotworu złośliwego stwierdzano jednak tylko u 3–9% pacjentów włączonych do badań III fazy z NOAC w leczeniu VTE.^{260,261,312,314,351} W randomizowanym otwartym badaniu porównano edoksaban z LMWH w prewencji wtórnej VTE u 1050 pacjentów z zakrzepicą związaną z nowotworem złośliwym (w większości objawową lub bezobjawową PE).³⁶⁶ Podawanie edoksabanu (60 mg 1 × dz. z redukcją dawki do 30 mg u osób z umiarkowaną niewydolnością nerek, niską masą ciała lub jednoczesnym wskazaniem do stosowania silnych inhibitorów glikoproteiny P) rozpoczynano po 5 dniach leczenia LMWH i kontynuowano przez ≥6 miesięcy. Edoksaban okazał się gorszy niż dalteparyna w prewencji nawrotów VTE lub pod względem częstości poważnego krwawienia w okresie 12 miesięcy od randomizacji (HR 0,97; 95% CI 0,70–1,36).

Zalecenia dotyczące schematu leczenia i czasu trwania leczenia przeciwkrzepliwego w zatorowości płucnej u pacjentów bez nowotworu

Zalecenie	Klasa ^a	Poziom ^b
Zaleca się stosowanie leków przeciwkrzepliwych w dawkach leczniczych przez ≥ 3 mies. u wszystkich pacjentów z PE ³⁴⁷	I	A
pacjenci, u których zaleca się zaprzestanie leczenia przeciwkrzepliwego po 3 mies.		
U pacjentów z pierwszym epizodem PE/VTE wtórnym do silnego przejściowego/odwracalnego czynnika ryzyka zaleca się odstawienie doustnego leczenia przeciwkrzepliwego po 3 mies. ^{331,340,341}	I	B
pacjenci, u których zaleca się przedłużenie leczenia przeciwkrzepliwego poza okres 3 mies.		
Bezterminowe doustne leczenie przeciwkrzepliwie zaleca się u pacjentów z nawrotową VTE (czyli po przebytych ≥ 1 epizodzie PE lub DVT), niezwiązaną z silnym przejściowym lub odwracalnym czynnikiem ryzyka ³⁵⁸	I	B
Bezterminowe doustne leczenie przeciwkrzepliwie VKA zaleca się u pacjentów z zespołem antyfosfolipidowym ³⁵⁹	I	B
pacjenci, u których należy rozważyć przedłużenie leczenia przeciwkrzepliwego poza okres 3 mies.^{c,d}		
Przedłużone – bezterminowe doustne leczenie przeciwkrzepliwie należy rozważyć u pacjentów z pierwszym epizodem PE przy braku identyfikowalnego czynnika ryzyka ^{330,331,347,351-353}	IIa	A
Przedłużone – bezterminowe doustne leczenie przeciwkrzepliwie należy rozważyć u pacjentów z pierwszym epizodem PE związanym z przetrwałym czynnikiem ryzyka innym niż zespół antyfosfolipidowy ^{330,352,353}	IIa	C
Przedłużone – bezterminowe doustne leczenie przeciwkrzepliwie należy rozważyć u pacjentów z pierwszym epizodem PE związanym ze słabszym przejściowym lub odwracalnym czynnikiem ryzyka ^{330,331,352}	IIa	C
dawka NOAC w przedłużonym leczeniu przeciwkrzepliwym^e		
W razie podjęcia decyzji o przedłużeniu leczenia przeciwkrzepliwego po PE u pacjenta bez nowotworu złośliwego należy rozważyć stosowanie zmniejszonej dawki NOAC – apiksabanu (2,5 mg 2 × dz.) lub rywaroksabanu (10 mg 1 × dz.) po 6 mies. leczenia przeciwkrzepliwego w dawkach leczniczych ^{352,353}	IIa	A
przedłużona terapia alternatywnymi lekami przeciwzakrzepowymi		
U pacjentów odmawiających przyjmowania lub nietolerujących żadnej postaci antykoagulantów doustnych można rozważyć stosowanie ASA lub sulodeksydu w ramach przedłużonej prewencji VTE ³⁵⁵⁻³⁵⁷	IIb	B
monitorowanie pacjenta w trakcie leczenia przeciwkrzepliwego		
U pacjentów otrzymujących przedłużone leczenie przeciwkrzepliwie zaleca się ponawianie oceny tolerancji leczenia, przestrzegania zaleceń, czynności wątroby i nerek ^f oraz ryzyka krwawienia, w regularnych odstępach czasu ²⁵⁹	I	C

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

c Należy ocenić ryzyko krwawienia u pacjenta (modele predykcyjne – zob. **TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 14 w SUPLEMENCIE**) w celu identyfikacji i leczenia modyfikowalnych czynników ryzyka krwawienia, co może wpłynąć na podejmowanie decyzji dotyczących czasu trwania i schematu stosowania/dawkowania leków przeciwkrzepliwych.

d Decyzje dotyczące leczenia w szczególnych sytuacjach klinicznych – zob. **TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 9 w SUPLEMENCIE**.

e Jeśli wybrano dabigatran lub edoksaban do przedłużonego leczenia przeciwkrzepliwego po epizodzie PE, nie powinno się zmieniać dawek tych leków, gdyż schematów z użyciem zredukowanych dawek nie poddano ocenie w poświęconych tej kwestii badaniach, dotyczących przedłużonej terapii przeciwkrzepliwiej.^{313,350}

f w szczególności u pacjentów otrzymujących NOAC

Skróty: ASA – kwas acetylosalicylowy, DVT – zakrzepica żył głębokich, NOAC – doustny antykoagulant niebędący antagonistą witaminy K, PE – zatorowość płucna, VKA – antagonisty witaminy K, VTE – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Poważne krwawienia wystąpiły u 6,9% chorych w grupie edoksabanu i 4,0% w grupie dalteparyny (różnica ryzyka 2,9 pkt procentowych; 95% CI 0,1–5,6). Za tę różnicę wydaje się odpowiadać głównie wysoka częstość krwawienia u chorych z nowotworem złośliwym przewodu pokarmowego w grupie edoksabanu.³⁶⁶ Podobne wyniki uzyskano w pilotażowym randomizowanym otwartym badaniu porównującym rywaroksaban z dalteparyną u 406 pacjentów z VTE i nowotworem złośliwym, wśród których 58% miało przerzuty.³⁶⁷ W grupie rywaroksabanu stwierdzono istotną redukcję ryzyka nawrotowej VTE (HR 0,43; 95% CI 0,19–0,99). Sześciomiesięczny skumulowany wskaźnik poważnego krwawienia, najczęściej z przewodu pokarmowego, wynosił 6% (95% CI 3–11%) dla rywaroksabanu i 4% (95% CI 2–8%) dla dalteparyny (HR 1,83;

95% CI 0,68–4,96). Wskaźniki klinicznie istotnych krwawień niespełniających kryteriów poważnego krwawienia wynosiły odpowiednio 13% (95% CI 9–19%) i 4% (95% CI 2–9%; HR 3,76; 95% CI 1,63–8,69).³⁶⁷

Na podstawie aktualnie dostępnych i przywołanych powyżej danych można stwierdzić, że chorych z ostrą PE i nowotworem złośliwym, w szczególności przewodu pokarmowego, powinno się nakłaniać do kontynuowania leczenia LMWH przez ≥ 3 –6 miesięcy. Dotyczy to również pacjentów, u których leczenie drogą doustną jest niemożliwe z powodu trudności w przyjęciu lub absorpcji leku, oraz osób z ciężkim upośledzeniem czynności nerek. We wszystkich innych przypadkach, zwłaszcza u chorych z przewidywanym małym ryzykiem krwawienia i bez nowotworu przewodu pokarmowego, wybór mię-

Zalecenia dotyczące schematu leczenia i czasu trwania leczenia przeciwkrzepliowego w zatorowości płucnej u pacjentów z czynnym nowotworem złośliwym

Zalecenie	Klasa ^a	Poziom ^b
U pacjentów z PE i nowotworem złośliwym należy rozważyć stosowanie LMWH podskórnej w dawce dostosowanej do masy ciała przez pierwsze 6 mies., bardziej niż VKA ³⁶⁰⁻³⁶³	IIa	A
Należy rozważyć wybór edoksabanu alternatywnie do LMWH podskórnej w dawce dostosowanej do masy ciała u pacjentów bez nowotworu złośliwego zlokalizowanego w przewodzie pokarmowym ³⁶⁶	IIa	B
Należy rozważyć wybór rywaroksabanu alternatywnie do LMWH podskórnej w dawce dostosowanej do masy ciała u pacjentów bez nowotworu złośliwego zlokalizowanego w przewodzie pokarmowym ³⁶⁷	IIa	C
U pacjentów z PE i nowotworem złośliwym należy rozważyć przedłużenie leczenia przeciwkrzepliowego (poza okres pierwszych 6 mies.) ^c – bezterminowo lub do czasu wyleczenia nowotworu ³⁷⁸	IIa	B
U pacjentów z nowotworem złośliwym należy rozważyć taki sam sposób postępowania w incydentalnej PE jak w objawowej, jeśli PE obejmuje gałęzie segmentalne lub bardziej proksymalne, liczne subsegmentalne naczynia albo pojedyncze naczynia subsegmentalne przy współistniejącej udokumentowanej DVT ^{376,377}	IIa	B

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

c Dalsze wskazówki dotyczące decyzji terapeutycznych po upływie pierwszych 6 mies. – zob. **TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 9** w SUPLEMENCIE.

Skróty: DVT – zakrzepica żył głębokich, LMWH – heparyna drobnocząsteczkowa, PE – zatorowość płucna, VKA – antagoniści witaminy K

dzy LMWH i edoksabanem lub rywaroksabanem pozostawia się decyzji lekarza, który powinien uwzględnić również preferencje chorego.

Ze względu na wysokie ryzyko nawrotu choroby z nowotworem powinni otrzymywać bezterminowe leczenie przeciwkrzepliwe po pierwszym epizodzie VTE. Chociaż dowody są ograniczone, można uznać, że po wyleczeniu nowotworu ryzyko nawrotu zmniejsza się i – przyjmując takie założenie – przerwać leczenie przeciwkrzepliwe, mimo że definicja wyleczonego nowotworu nie zawsze jest jasna. Ryzyko nawrotu PE w chorobie nowotworowej oceniano w badaniu kohortowym z udziałem 543 chorych i walidowano w niezależnej grupie 819 pacjentów.³⁶⁸ Zaproponowana skala przewidywania ryzyka nawrotu uwzględniała: nowotwór piersi (minus 1 pkt), stadium TNM (Tumour Node Metastasis [guz, węzeł chłonny, przerzut]) I lub II (minus 1 pkt) oraz płęć żeńską, nowotwór płuca i przebytą VTE (+ 1 pkt dla każdego z wymienionych). Pacjenci z punktacją ≤0 mają niskie (≤4,5%), a ci z ≥1 punktem wysokie (≥19%) ryzyko nawrotu VTE w okresie pierwszych 6 miesięcy.³⁶⁸

Po upływie pierwszych 3–6 miesięcy przedłużone leczenie przeciwkrzepliwe może polegać na dalszym leczeniu LMWH lub jego zamiennie na doustny lek przeciwkrzepliwy. W dwóch badaniach kohortowych oceniono bezpieczeństwo przedłużonego leczenia LMWH (≤12 mies.) w zakrzepicy związanej z nowotworem złośliwym.^{369,370} W obu badaniach częstość powikłań krwotocznych była wyższa w pierwszych miesiącach, a następnie osiągała *plateau*, które nie ulegało zmianie po upływie 6. miesiąca leczenia. Wobec braku rozstrzygających danych decyzję o kontynuacji leczenia LMWH lub jego zamiennie na VKA bądź NOAC powinno się podejmować indywidualnie, po uwzględnieniu sku-

teczności leczenia nowotworu, szacowanego ryzyka nawrotu VTE, ryzyka krwawienia i preferencji samego pacjenta. Konieczne jest okresowe ponawianie oceny stosunku ryzyka do korzyści w odniesieniu do przedłużonego leczenia przeciwkrzepliowego.

Jak wspomniano w **ROZDZIALE 5**, filtry żyłne zasadniczo zaleca się, gdy leczenie przeciwkrzepliwe nie jest możliwe z powodu czynnego nasilonego krwawienia (krwotoku) lub nadmiernego ryzyka krwawienia. Ponieważ ryzyko nawrotu VTE przy braku leczenia przeciwkrzepliowego jest szczególnie wysokie u pacjentów z nowotworem złośliwym, założenie filtra nie powinno opóźniać rozpoczęcia leczenia przeciwkrzepliowego i należy je od razu rozpocząć, kiedy będzie to uznane za bezpieczne. Nie ma danych przemawiających za stosowaniem filtrów żylnych jako uzupełnienia do leczenia przeciwkrzepliowego u chorych z nowotworem złośliwym.

Pewna liczba badań wskazywała na rozwój nowotworu w ciągu pierwszego roku od rozpoznania PE u określonego odsetka pacjentów z PE bez identyfikowalnych czynników ryzyka.³⁷¹ Z tego powodu analizowano optymalną strategię wczesnego rozpoznawania utajonych nowotworów. Dwa duże randomizowane badania nie wykazały, by kompleksowe badanie CT jamy brzusznej albo pozytonowa emisyjna tomografia z użyciem ¹⁸F-deoksyfluoroglukozy pozwoliły na wykrycie większej liczby nowotworów niż ograniczone badanie przesiewowe u pacjentów z samoistną VTE.^{372,373} Dlatego też, opierając się na bieżących danych, poszukiwanie utajonego nowotworu po epizodzie VTE można ograniczyć do starannego zebrania wywiadu, badania przedmiotowego, podstawowych badań laboratoryjnych i badania radiologicznego klatki piersiowej (jeśli nie wykonano CTPA w celu rozpoznania PE).^{372,374,375}

U chorych z nowotworem złośliwym incydentalną PE powinno się leczyć w taki sam sposób jak objawową, jeśli obejmuje segmentalne lub bardziej proksymalne gałęzie tętnic płucnych, liczne subsegmentalne naczynia albo pojedyncze subsegmentalne naczynie przy współistniejącej DVT.^{376,377}

8.6. Zalecenia dotyczące schematu leczenia i czasu trwania leczenia przeciwkrzepliwego w zatorowości płucnej u pacjentów z czynnym nowotworem złośliwym

Zob. s. 50.

9. Zatorowość płucna a ciąża

9.1. Epidemiologia i czynniki ryzyka zatorowości płucnej w ciąży

Ostra PE stanowi jedną z głównych przyczyn zgonów matek w krajach o wysokich dochodach.^{379,380} Na przykład w Wielkiej Brytanii i Irlandii zakrzepica i powikłania zakrzepowo-zatorowe były najczęstszymi przyczynami bezpośrednich zgonów matek (zgonów wynikających bardziej z ciąży niż z uwarunkowań istniejących wcześniej) w latach 2013–2015, dając wynik 1,13 zgonów na 100 000 porodów (<https://www.npeu.ox.ac.uk/mbrace-uk>). Ryzyko VTE jest wyższe u kobiet w ciąży w porównaniu z kobietami w tym samym wieku niebędącymi w ciąży; wzrasta w miarę trwania ciąży i osiąga szczyt w okresie połogu.³⁸¹ Wyjściowe ryzyko związane z ciążą rośnie, jeśli są obecne dodatkowe czynniki ryzyka VTE, w tym zapłodnienie *in vitro*: w przekrojowym badaniu pochodzącym z rejestru szwedzkiego wartość HR dla VTE, które wystąpiło po zapłodnieniu *in vitro*, wynosiła ogólnie 1,77 (95% CI 1,41–2,23) i 4,22 (95% CI 2,46–7,20) podczas I trymestru.³⁸² Inne istotne i częste czynniki ryzyka obejmują: przebytą VTE, otyłość, choroby współistniejące wymagające leczenia, poród martwego płodu, stan przedrzucawkowy, krwotok po porodzie i cięcie cesarskie. Dlatego też udokumentowanie oceny ryzyka jest niezbędne.³⁸³

Zalecenia przedstawione w niniejszych wytycznych pozostają w zgodzie z rekomendacjami zawartymi w wytycznych ESC z 2018 roku dotyczących postępowania w chorobach sercowo-naczyniowych w ciąży.³⁸⁴

9.2. Rozpoznanie zatorowości płucnej w ciąży

9.2.1. Kliniczne skale predykcyjne i dimery D

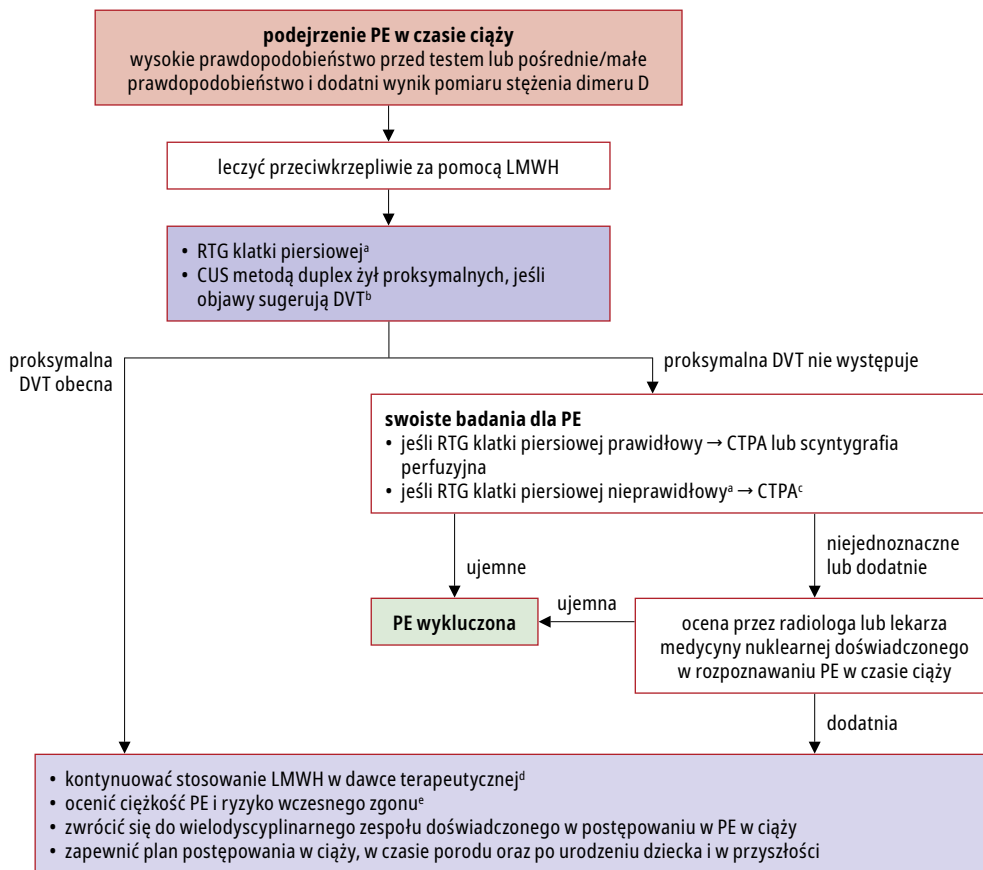
Rozpoznanie PE podczas ciąży może stanowić wyzwanie, ponieważ objawy tej choroby często nakładają się na te, które występują w prawidłowej ciąży. Ogólna częstość potwierdzonej PE u kobiet diagnozowanych w tym kierunku jest mała, między 2 a 7%.³⁸⁵⁻³⁸⁸ Poziomy dimerów D stale rosną podczas ciąży^{389,390} i przekraczają graniczną wartość dla „wykluczenia” PE u prawie ¼ ciężarnych w III trymestrze.³⁹⁰ Wyniki mię-

dzynarodowego prospektywnego badania dotyczącego postępowania u 441 kobiet w ciąży zgłaszających się na oddziały ratunkowe z klinicznym podejrzeniem PE sugerują, że strategia diagnostyczna oparta na ocenie klinicznego prawdopodobieństwa, pomiarze poziomu dimeru D, CUS i CTPA może pozwolić na bezpieczne wykluczenie PE w ciąży.³⁸⁸ W badaniu tym wykluczenie PE w oparciu o negatywny wynik oznaczenia dimeru D (bez obrazowania) było możliwe u 11,7% spośród 392 kobiet z punktacją (w skali Genewskiej) wskazującą na niewysokie prawdopodobieństwo PE przed testem; odsetek ten zmniejszył się do 4,2% w III trymestrze.³⁸⁸ W prospektywnym badaniu dotyczącym sposobu postępowania oceniono wartość dostosowanego do ciąży algorytmu YEARS w połączeniu z poziomem dimeru D u 498 kobiet z podejrzeniem PE podczas ciąży. PE wykluczono bez wykonywania CTPA u kobiet, które uznano za obciążone małym ryzykiem PE w oparciu o kombinację algorytmu i wyników dimeru D. Po 3 miesiącach tylko u jednej kobiety z wykluczoną PE na podstawie algorytmu rozwinęła się DVT w obrębie żyły podkolanowej (0,21%; 95% CI 0,04–1,2), a u żadnej z nich nie wystąpiła PE.³⁹¹

9.2.2. Badania obrazowe

Propozycję algorytmu diagnostycznego przy podejrzeniu PE u kobiet w ciąży lub w okresie ≤ 6 tygodni po porodzie przedstawiono na RYCINIE 7. Ekspozycja na promieniowanie zarówno kobiety, jak i płodu jest niska przy użyciu nowoczesnych technik obrazowania (TAB. 12).^{385,392-398} W przypadku scyntygrafii V/Q i CTPA dawki promieniowania dla płodu są wyraźnie niższe niż wartość uznana za progową z punktu widzenia wystąpienia powikłań po napromienianiu (tj. 50–100 mSv).^{399,400} W przeszłości CTPA uznawano za źródło wysokiej ekspozycji piersi na promieniowanie.^{395,401} Jednak wykorzystanie licznych metod w wyniku postępu technologicznego pozwala obecnie ograniczyć ekspozycję na promieniowanie bez negatywnego wpływu na jakość obrazowania. Metody te obejmują ograniczenie pola obrazowania,³⁹³ zmniejszenie kilowoltażu, stosowanie iteracyjnych technik rekonstrukcyjnych i ograniczenie składowej monitorowania napływu kontrastu podczas CTPA.^{392,393} Dzięki tym nowoczesnym technikom obrazowania wykonanie CTPA może być tożsame z ekspozycją piersi matki na średnie dawki promieniowania wynoszące jedynie 3–4 mGy (TAB. 12),³⁹² a wpływ na ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego u matki pozostaje niezauważalny (współczynnik wzrostu ryzyka nowotworu w ciągu całego życia wynosi 1,0003–1,0007); zatem unikanie CTPA ze względu na ryzyko nowotworu u matki nie ma uzasadnienia.³⁹⁴

Jak sugerują retrospektywne serie przypadków, prawidłowa scyntygrafia perfuzyjna i ujemny wynik CTPA wydają się równorzędnie



RYCINA 7. Badania diagnostyczne i postępowanie przy podejrzeniu zatorowości płucnej w czasie ciąży i do 6 tygodni po porodzie

- a** Jeśli RTG klatki piersiowej nieprawidłowy, rozważ alternatywne przyczyny objawów ze strony klatki piersiowej.
b DVT w żyłach miednicy nie może zostać wykluczona z użyciem CUS. Jeśli cała kończyna dolna jest obrzęknięta i występują: ból w pośladku lub inne objawy sugerujące zakrzepicę żył miednicy, rozważ wenoografię metodą rezonansu magnetycznego, aby wykluczyć DVT.
c Technika CTPA musi zagwarantować bardzo niskie narażenie płodu na promieniowanie (p. TAB. 12).
d Oznaczyć pełną morfologię (aby zmierzyć stężenie hemoglobiny i liczbę płytek) i obliczyć klirens kreatyniny przed podaniem. Ocenić ryzyko krwawienia i upewnić się co do braku przeciwwskazań.
e P. TABELA 8.

Skróty: CTPA – angiografia płucna metodą tomografii komputerowej, CUS – ultrasonograficzny test uciskowy, DVT – zakrzepica żył głębokich, LMWH – heparyna drobnocząsteczkowa, PE – zatorowość płucna, RTG – radiogram

TABELA 12. Szacowane dawki promieniowania pochłoniętego w trakcie procedur wykorzystywanych w diagnostyce zatorowości płucnej (na podstawie różnych pozycji piśmiennictwa)^{385,392-398}

Badanie	Szacowana ekspozycja płodu na promieniowanie (mGy) ^a	Szacowana ekspozycja tkanek piersi matki na promieniowanie (mGy) ^a
radiogram klatki piersiowej	<0,01	<0,1
scyntygrafia perfuzyjna płuc z albuminami znakowanymi technetem-99m		
mała dawka: ~40 MBq	0,02–0,20	0,16–0,5
duża dawka: ~200 MBq	0,20–0,60	1,2
scyntygrafia wentylacyjna płuc	0,10–0,30	<0,01
CTPA	0,05–0,5	3–10

a W tym rozdziale pochłoniętą dawkę promieniowania wyrażono w mGy w celu odzwierciedlenia ekspozycji na promieniowanie pojedynczych narządów lub płodu w wyniku użycia różnych technik diagnostycznych. Por. z TABELĄ 6, w której dawkę efektywnego napromienienia wyrażono w milisiwertach (mSv) w celu odzwierciedlenia efektywnych dawek promieniowania dostarczonych do wszystkich narażonych narządów.

Skrót: CTPA – angiografia płucna metodą tomografii komputerowej, mGy – miligrej, MBq – megabekerel, PE – zatorowość płucna

bezpieczne z punktu widzenia wykluczenia PE w ciąży.^{385,386,402-404} Wyniki nierozstrzygające mogą stanowić problem (4–33% badań),^{385,386,405} zwłaszcza w późnej ciąży.⁴⁰⁵ Niedawne badanie z 24 ośrodków w Wielkiej Brytanii, reprezentowane przez 15,5-milionową populację, ujawniło porównywalną częstość nieadekwatnych lub niejednoznacznych wyników CTPA i scyntygrafii, co sugeruje, aby dokonywać wstępnego wyboru metody obrazowania najlepiej w oparciu o lokalne doświadczenie i dostępne środki.⁴⁰⁶

SPECT V/Q wiąże się z niską ekspozycją na promieniowanie zarówno płodu, jak i matki oraz stanowi obiecującą metodę diagnostyki PE w ciąży.⁴⁰⁷ Konieczna jest jednak dalsza ocena tej techniki przed jej szerokim uwzględnieniem w algorytmach diagnostycznych. W odniesieniu do MRA – nie są znane długoterminowe skutki oddziaływania kontrastu gadolinowego na płód. U kobiet niebędących w ciąży często uzyskuje się (z technicznego punktu widzenia) nieadekwatne obrazy i wysoki odsetek nierozstrzygających wyników,¹⁴⁰ dlatego nie można obecnie zalecać tej metody do rozpoznawania lub wykluczania PE w czasie ciąży. Klasyczna angiografia płucna wiąże się z istotnie wyższą ekspozycją płodu na promieniowanie (2,2–3,7 mSv) i powinno się unikać wykonywania tego badania u kobiet w ciąży.⁴⁰⁰

Nadrozpoznanie PE stanowi potencjalną pułapkę, związaną z istotnymi odległymi konsekwencjami dla kobiet ciężarnych w postaci ryzyka krwawienia w okresie porodu, odstawienia antykoncepcji estrogenowej i konieczności stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej w okresie kolejnych ciąż. W efekcie uniknięcie nadrozpoznanie PE w ciąży jest równie istotne jak niedopuszczenie do przeoczenia tej diagnozy.

9.3. Leczenie zatorowości płucnej w ciąży

LMWH jest lekiem z wyboru w PE podczas ciąży.³⁸⁴ W przeciwieństwie do VKA i NOAC, LMWH nie przenika przez łożysko i, w konsekwencji, nie wpływa na ryzyko krwotoku u płodu ani na teratogenezę. Co więcej – choć UFH również jest bezpieczna w ciąży, to jednak LMWH ma bardziej przewidywalną farmakokinetykę i korzystniejszy profil ryzyka.⁴⁰⁸⁻⁴¹¹ Chociaż w żadnym RCT nie oceniono optymalnej dawki LMWH w leczeniu PE w czasie ciąży, aktualnie publikowane dane przemawiają za stosowaniem podobnego dawkowania tego leku jak u nieciążarnych ze schematem jego podawania 1 × dz. lub 2 × dz. w oparciu o masę ciała we wczesnej ciąży.^{408,410} W przypadku większości pacjentek otrzymujących leczenie LMWH z powodu PE podczas ciąży^{412,413} wykonywanie seryjnych oznaczeń aktywności anty-Xa w osoczu w celu ustalenia dawkowania leku budzi wątpliwości. Istotne jest uwzględnienie następujących faktów: (1) LMWH ma przewidywalny profil farmakokinetyczny; (2) brakuje danych dotyczących optymalnych poziomów czynnika anty-Xa; i (3) istnieją ogra-

niczenia związane z samą metodą diagnostyczną.⁴¹⁴ Dodatkowo brakuje silnych danych dotyczących relacji korzyści klinicznej do potencjalnej szkodliwości postępowania opartego na częstych modyfikacjach dawkowania LMWH na podstawie masy ciała w czasie ciąży. Dlatego też monitorowanie aktywności anty-Xa można ograniczyć do specyficznych okoliczności związanych z wysokim ryzykiem, takich jak nawracająca VTE, upośledzenie czynności nerek czy skrajna masa ciała.

Stosowanie UFH wiązało się z małopłytkowością poheparynową i utratą masy kostnej. Nie rozstrzygnięto, czy i w jakim stopniu stosowanie LMWH zwiększa ryzyko utraty masy kostnej. W niedawnym obserwacyjnym badaniu kohortowym, w którym gęstość mineralną kości mierzono metodą dwuenergetycznej absorpcjometrii rentgenowskiej po upływie 4–7 lat od ostatniego porodu u 152 kobiet (wśród których 92 otrzymywało przedłużone leczenie LMWH w czasie ciąży), gęstość mineralna kości – oceniana w lędźwiowym odcinku kręgosłupa – była podobna u kobiet leczonych LMWH i w grupie kontrolnej, po uwzględnieniu potencjalnych czynników zakłócających. Nie odnotowano przypadków osteoporozy ani złamań osteoporotycznych.⁴¹⁵

Fondaparynuks można rozważyć w razie uczulenia lub objawów niepożądanych po LMWH, choć nie ma na to silnych danych, a dodatkowo udokumentowano przechodzenie leku w niewielkim stopniu przez łożysko.⁴¹⁶ VKA przenikają przez łożysko i wiążą się z rozwojem dobrze poznanej embriopatii w I trymestrze ciąży. Podawanie VKA w III trymestrze może spowodować krwotok u płodu i noworodka oraz odklejenie łożyska. Stosowanie warfaryny może wiązać się z rozwojem wad ośrodkowego układu nerwowego u płodu przez cały okres ciąży. NOAC są przeciwwskazane u kobiet ciężarnych.⁴¹⁷

Postępowanie w okresie porodu wymaga szczególnej uwagi. U kobiet otrzymujących lecznicze dawki LMWH należy zdecydowanie rozważyć planowe rozwiązanie ciąży w porozumieniu z interdyscyplinarnym zespołem w celu uniknięcia spontanicznego porodu w czasie pełnego leczenia przeciwkrzepliwego. Nie jest znana częstość krwotoków kanału kręgowego po znieczuleniu regionalnym u kobiet w ciąży otrzymujących leczenie przeciwkrzepliwie. W przypadku rozważania znieczulenia regionalnego u kobiety przyjmującej leczniczą dawkę LMWH przed wprowadzeniem igły do kanału kręgowego lub przestrzeni zewnątrzoponowej powinno upłynąć ≥24 godziny od ostatniej dawki LMWH (zakładając prawidłową czynność nerek i po uwzględnieniu oceny ryzyka przy skrajnej masie ciała).

W sytuacjach związanych z wysokim ryzykiem, np. u pacjentek po niedawno przebytej PE, zaleca się konwersję LMWH do UFH ≥36 godzin przed rozwiązaniem. Wlew heparyny powinno się zatrzymać na 4–6 godzin przed przewidywa-

nym rozwiązaniem, a czas częściowej trombolastyzny po aktywacji powinien ulec normalizacji (tj. nie może być wydłużony) przed przystąpieniem do znieczulenia regionalnego.⁴¹⁸

Dane dotyczące optymalnego czasu przywrócenia leczenia LMWH po porodzie są ograniczone.^{419,420} Czas ten zależy od sposobu rozwiązania ciąży i oceny ryzyka krwawepowego w stosunku do ryzyka krwawienia dokonanej przez interdyscyplinarny zespół. Nie należy podawać LMWH w ciągu ≥ 4 godzin po usunięciu cewnika zewnątrzoponowego; decyzja zarówno o czasie przywrócenia leczenia, jak i o dawce LMWH, powinna uwzględniać potencjalny uraz związany z wprowadzeniem cewnika oraz profil ryzyka u kobiety. Przykładowo można rozważyć podanie pośredniej dawki profilaktycznej LMWH po operacji (cięciu cesarskim), jeśli upłynęły ≥ 4 godziny od usunięcia cewnika zewnątrzoponowego, z zachowaniem ≥ 8 –12-godzinnej przerwy między podaną dawką profilaktyczną a następną, już leczniczą dawką. Zaleca się ścisłą współpracę położnika, anestezjologa i lekarza prowadzącego.

Leczenie przeciwkrzepliwe powinno się stosować przez ≥ 6 tygodni po rozwiązaniu i na tyle długo, by minimalny łączny czas trwania leczenia wynosił 3 miesiące. LMWH i warfarynę mogą przyjmować kobiety karmiące; nie zaleca się stosowania NOAC.⁴¹⁷

Zagrażająca życiu PE wysokiego ryzyka podczas ciąży jest rzadkim, ale potencjalnie groźnym zdarzeniem. Niedawny przegląd systematyczny objął 127 przypadków chorych z ciężką PE w okresie ciąży (i do 6 tyg. po porodzie) leczonych trombolitycznie, trombektomią i/lub ECMO.⁴²¹ Do przeglądu włączono przypadki PE wysokiego oraz pośredniego ryzyka, a 23% kobiet doznało zatrzymania krążenia. Wskaźniki przeżycia po trombolizie i trombektomii chirurgicznej wynosiły odpowiednio 94% i 86%, chociaż te korzystne wyniki mogą odzwierciedlać stronniczość w raportowaniu danych. Poważne krwawienia po trombolizie wystąpiły w 18% i 58% przypadków odpowiednio w czasie ciąży i po porodzie,⁴²¹ a zgony płodów – w 12% i 20% przypadków odpowiednio po trombolizie i trombektomii.⁴²¹ Nie powinno się stosować leczenia trombolitycznego w okresie okołoporodowym, z wyjątkiem przypadków zagrażającej życiu PE. Zazwyczaj w leczeniu w trybie nagłym PE wysokiego ryzyka stosuje się UFH.

Chociaż wskazania do założenia filtrów do żyły głównej są podobne do obowiązujących u chorych nieciążarnych (co omówiono w ROZDZ. 6), doświadczenia w stosowaniu filtrów w ciąży są ograniczone, a ryzyko związane z tą procedurą może być podwyższone.

Sugerowane leczenie przeciwkrzepliwe w PE w określonych sytuacjach klinicznych, w tym związanych z ciążą, w odniesieniu do których brakuje rozstrzygających danych, przedstawiono w **TABELI UZUPEŁNIAJĄCEJ 9** w SUPLEMENCIE.

9.3.1. Rola interdyscyplinarnej kardiogrupy ds. ciąży

W planowaniu opieki przed-, około- i poporodowej u kobiet z chorobami sercowo-naczyniowymi (w tym z PE) powinni współpracować w ramach zespołu specjaliści wielu dziedzin. Zespół powinien się składać w największym możliwym stopniu z osób mających doświadczenie w leczeniu PE w ciąży oraz w okresie poporodowym. W celu zapewnienia efektywnej komunikacji wspólnie uzgodniona strategia opieki powinna być dostępna w formie pisemnej (jeśli pozwala na to czas; przykład przedstawia RYC. 7).

9.4. Zatorowość płynem owodniowym

Zatorowość płynem owodniowym (AFE) jest rzadkim stanem występującym w okresie ciąży lub krótko po porodzie i pozostaje jedną z głównych przyczyn bezpośrednich zgonów matek (tj. zgonów wynikających bardziej z ciąży niż z istniejących wcześniej uwarunkowań) w krajach o wysokich dochodach.⁴²² Rozpoznanie AFE stanowi wyzwanie, ponieważ zasadniczo pozostaje diagnozą kliniczną z wykluczenia. Decydujące znaczenie mają: świadomość możliwości wystąpienia tego stanu, szybkie rozpoznanie i agresywne działania podtrzymujące życie. Zator płynem owodniowym charakteryzuje się nagłym, niewytłumaczalnym załamaniem wydolności krążenia lub oddychania, często z towarzyszącym rozszanym wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym,⁴²² do którego dochodzi w okresie ciąży lub po porodzie.^{423,424} Częstość występowania zatoru wynosi około 2–7 na 100 000 urodzeń ze wskaźnikiem śmiertelności 0,5–6 zgonów na 100 000 porodów.^{422,425,426} Podawane współczynniki śmiertelności różnią się między sobą, co odzwierciedla trudności w postawieniu rozpoznania i rzadkie występowanie tej choroby. W retrospektywnym badaniu kalifornijskim obejmującym ponad 3,5 miliona porodów wskaźnik śmiertelności wynosił 13%, podobnie jak w innym badaniu ze Stanów Zjednoczonych i w badaniach kanadyjskich.⁴²⁵ Porównywalny, 19% wskaźnik śmiertelności uzyskano w niedawnym prospektywnym badaniu populacyjnym z Wielkiej Brytanii, uwzględniającym kryteria walidacji przypadku.⁴²² Ostatnie dane z piśmiennictwa sugerują, że czynniki ryzyka AFE mogą obejmować: wcześniej istniejące choroby serca, naczyń mózgowych i nerek, łożysko przodu, zapalenie błon płodowych, nadciśnienie tętnicze, poród związany z instrumentacją i cięcie cesarskie.^{422,425} Postępowanie w AFE jest objawowe i opiera się na intensywnej opiece wysokiej jakości, prowadzonej po ustaleniu rozpoznania, z szybkim opanowaniem krwawienia i zaburzeń krzepnięcia.⁴²³ Zwrócenie uwagi na tę jednostkę chorobową powinno stanowić integralny element edukacji lekarzy zaangażowanych w opiekę nad kobietami ciężarnymi, uwzględniony w algorytmach postępowania w stanach nagłych.

Zalecenia dotyczące zatorowości płucnej w ciąży

Zalecenie	Klasa ^a	Poziom ^b
rozpoznanie		
W przypadku podejrzenia PE w okresie ciąży lub połogu zaleca się zgodne z wytycznymi postępowanie diagnostyczne z wykorzystaniem walidowanych metod ^{388,391}	I	B
Należy rozważyć pomiar dimeru D i wykorzystanie klinicznych skal predykcyjnych w celu wykluczenia PE w okresie ciąży i połogu ^{388,391}	IIa	B
U kobiety ciężarnej z podejrzeniem PE (w szczególności w razie objawów DVT) należy rozważyć wykonanie CUS w celu uniknięcia zbędnego napromieniania ³⁸⁸	IIa	B
Należy rozważyć wykonanie scyntygrafii perfuzyjnej lub CTPA (z użyciem protokołu z niską dawką promieniowania) w celu wykluczenia PE w razie jej podejrzenia u kobiet w ciąży; CTPA powinno się rozważyć jako opcję pierwszego wyboru w przypadku nieprawidłowego wyniku badania radiologicznego klatki piersiowej ^{385,386}	IIa	C
leczenie		
Lecnicza, stała dawka LMWH obliczona na podstawie masy ciała we wczesnej ciąży stanowi zalecaną terapię w PE u większości kobiet ciężarnych bez niestabilności hemodynamicznej ^{408,410}	I	B
Należy rozważyć trombolizę lub embolektomię chirurgiczną u kobiet ciężarnych z PE wysokiego ryzyka ⁴²¹	IIa	C
Nie zaleca się wprowadzania igły do kanału kręgowego lub przestrzeni zewnątrzoponowej przed upływem ≥ 24 h od podania ostatniej leczniczej dawki LMWH	III	C
Nie zaleca się podawania LMWH w ciągu 4 h od usunięcia cewnika zewnątrzoponowego	III	C
Nie zaleca się stosowania NOAC w okresie ciąży lub laktacji	III	C
zator płynem owodniowym		
Rozpoznanie zatoru płynem owodniowym należy rozważyć u kobiety ciężarnej lub w okresie połogu z niewyjaśnionym w inny sposób zatrzymaniem krążenia, utrzymującą się hipotensją lub pogorszeniem wydolności oddechowej, w szczególności przy współistniejącym rozsiały wykrzepianiu wewnątrznaczyniowym ^{422,425,426}	IIa	C

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: CTPA – angiografia płucna metodą tomografii komputerowej, CUS – ultrasonografia uciskowa, DVT – zakrzepica żył głębokich, LMWH – heparyna drobnocząsteczkowa, NOAC – doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K, PE – zatorowość płucna

9.5. Zalecenia dotyczące zatorowości płucnej w ciąży

Zob. wyżej.

10. Długoterminowe następstwa zatorowości płucnej

U większości osób, które przeżyły epizod ostrej PE, udrożnienie tętniczego łóżyska naczyniowego w krążeniu płucnym następuje w ciągu pierwszych kilku miesięcy od zdarzenia, dlatego też u takich chorych, leczonych z powodu PE, nie jest konieczne rutynowe monitorowanie za pomocą obrazowania CTPA.⁴²⁷ U innych pacjentów skrzepliny są jednak przetrwałe i ulegają organizacji, co w rzadkich przypadkach może prowadzić do CTEPH, czyli potencjalnie zagrażającej życiu obturacyjnej waskulopatii. Rzadkie występowanie tej choroby kontrastuje z relatywnie dużą liczbą pacjentów zgłaszających utrzymującą się duszność lub upośledzoną wydolność fizyczną przez kilka miesięcy po epizodzie ostrej PE. Stąd też jako cele efektywnej strategii monitorowania po epizodzie PE powinno się przyjąć (1) zapewnienie odpowiedniej opieki chorym z utrzymującymi się objawami (rehabilitacja ruchowa, leczenie chorób współist-

niejących, edukacja behawioralna, modyfikacja czynników ryzyka) oraz (2) wczesne rozpoznanie CTEPH w celu skierowania chorych na dalszą diagnostykę i swoiste leczenie.

10.1. Przetrwale objawy i ograniczenia czynnościowe po zatorowości płucnej

Badania kohortowe prowadzone w ciągu minionej dekady (podsumowane przez Kloka i wsp.)⁴²⁸ ujawniły, że utrzymująca się lub narastająca duszność i upośledzona wydolność fizyczna często występują przez 6 miesięcy do 3 lat po epizodzie ostrej PE. Odsetek chorych stwierdzających pogorszenie stanu zdrowia po 6 miesiącach obserwacji w porównaniu z czasem, w którym rozpoznano u nich PE, jest zmienny i zawiera się w szerokim przedziale między 20% a 75%.⁴²⁹⁻⁴³¹ Jako wskaźniki predykcyjne duszności wysiłkowej w długoterminowej obserwacji po PE można traktować następujące wyjściowe parametry i nieprawidłowości: zaawansowany wiek, współistniejącą chorobę serca lub płuc, wyższy wskaźnik masy ciała i nikotynizm w wywiadzie,⁴²⁹ wyższe skurczowe PAP, dysfunkcję RV w chwili rozpoznania^{430,432,433} oraz resztkową obturację naczyń płucnych obecną przy wypisie ze szpitala.⁴³⁴

Bardziej współczesne prospektywne badanie kohortowe objęło 100 pacjentów z 5 kanadyjskich szpitali z lat 2010–2013, z rocznym monitorowaniem tych chorych.⁴³⁵ Aż 47% spośród nich miało obniżoną maksymalną zdolność zużycia tlenu, definiowaną jako szczytowe zużycie tlenu <80% przewidywanej wartości w sercowo-płucnym teście wysiłkowym (CPET). Ten wynik czynnościowy wiązał się z istotnie gorszą ogólną jakością życia w odniesieniu do oceny stanu zdrowia, gorszymi wynikami w skalach duszności oraz istotnie krótszym dystansem w teście 6-minutowego marszu.⁴³⁵ Niezależnymi wskaźnikami predykcyjnymi obniżonej wydolności fizycznej i jakości życia, które oceniano w czasie, okazały się: płeć żeńska, wyższy wskaźnik masy ciała, choroba płuc w wywiadzie, wyższe skurczowe PAP w badaniu echokardiograficznym wykonanym w 10. dobie i większa średnica pnia płucnego w wyjściowej CTPA.⁴³⁶ Co istotne, wyniki badań czynnościowych płuc i echokardiograficznych w okresie obserwacji zawierały się w szerokim zakresie granic normy, zarówno u pacjentów z zachowaną, jak i obniżoną maksymalną zdolnością zużycia tlenu.⁴³⁵ Brak związku między upośledzeniem wydolności fizycznej a utrzymującym się poszerzeniem RV lub jej dysfunkcją stwierdzono również w badaniu z udziałem 20 chorych, którzy przeżyli maszyną bądź submaszyną PE.⁴³⁷

Łącznie rozpatrywane starsze i bardziej współczesne badania kohortowe sugerują, że zachodzące w mięśniach zmiany wsteczne, w szczególności przy nadmiernej masie ciała i współistniejącej chorobie sercowo-płucnej, stanowią zasadniczą przyczynę często zgłaszanych duszności i objawów ograniczenia wydolności fizycznej po ostrej PE. Oznacza to również, przynajmniej w większości przypadków, że zła wydolność fizyczna po PE nie wydaje się wynikać z obecności „rozległych” rezydualnych skrzeplin czy przetrwałego/postępującego PH ani dysfunkcji RV. Aktualnie prowadzone badania prospektywne z dużą liczbą pacjentów mogą ułatwić lepszą identyfikację wskaźników predykcyjnych pogorszenia stanu czynnościowego i/lub hemodynamicznego po ostrej PE oraz ich możliwego wpływu na kształtowanie programów monitorowania chorych.⁴³⁸

Jak wspomniano w ROZDZIALE 6, niejasne pozostaje, czy wczesne leczenie reperfuzyjne, w szczególności tromboliza, ma wpływ na objawy kliniczne, ograniczenie wydolności czynnościowej lub przetrwałe (bądź rozwijające się *de novo*) PH w długoterminowej obserwacji po PE. W konsekwencji zapobieganie odległym następstwom PE obecnie nie uzasadnia zastosowania leczenia trombolitycznego w ostrej fazie choroby.

10.2. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne

10.2.1. Epidemiologia, patofizjologia i historia naturalna

CTEPH jest chorobą wynikającą z przetrwałej obturacji tętnic płucnych spowodowanej przez zorganizowane skrzepliny, prowadzącą do redystrybucji przepływu i wtórnej przebudowy (remodelingu) mikrokrążenia płucnego. Łączna podawana częstość występowania CTEPH wynosi między 0,1% a 9,1% w pierwszych 2 latach po objawowym incydencie PE. Szeroki margines błędów wiąże się z subiektywną selekcją chorych, skąpą wczesną symptomatologią choroby i trudnością w różnicowaniu ostrej PE z objawami istniejącego wcześniej CTEPH.^{439,440} Prospektywne wieloośrodkowe obserwacyjne badanie ankietowe ukierunkowane na wykrycie CTEPH objęło pacjentów z ostrą PE z 11 ośrodków szwajcarskich i dotyczyło okresu od marca 2009 roku do listopada 2016 roku. Przesiewową ocenę pod kątem CTEPH przeprowadzono w 6., 12. i 24. miesiącu po epizodzie PE, stosując stopniowany algorytm, który obejmował telefoniczną ankietę dotyczącą duszności, TTE, cewnikowanie prawego serca i radiologiczne potwierdzenie CTEPH. Spośród 508 pacjentów ocenionych przesiewowo pod kątem CTEPH w ciągu 2 lat, częstość występowania CTEPH poprzedzonego PE wyniosła 3,7 na 1000 pacjentolat, a 2-letnia łączna częstość CTEPH – 0,79%.⁴⁴¹ W Niemczech częstość CTEPH w 2016 roku oszacowano na 5,7 przypadków na 1 milion dorosłej populacji.⁴⁴²

Cechą charakterystyczną CTEPH jest włókniasta przebudowa skrzepliny w tętnicy płucnej, która powoduje trwałą mechaniczną obturację tętnic płucnych i prowadzi do wzmożonego przepływu w pozostałej, droższej tętniczej części łożyska płucnego. Zjawisko to, w połączeniu z zaopatrzeniem przez krążenie oboczne z tętnic systemowych obszarów zlokalizowanych dystalnie w stosunku do niedrożności tętnic płucnych, przyczynia się do przebudowy (remodelingu) mikrokrążenia, co skutkuje postępującym wzrostem PVR.⁴⁴³ Przy tej złożonej patofizjologii nie stwierdzono wyraźnej korelacji między stopniem nasilenia mechanicznej obturacji (widocznej w badaniu obrazowym) a wskaźnikami hemodynamicznymi, które mogą ulec pogorszeniu także bez nawrotu PE.⁴⁴⁴

W dwóch historycznych badaniach oceniono przeżycie pacjentów z CTEPH w okresie przed dostępnym leczeniem chirurgicznym. W obu badaniach średnie PAP >30 mm Hg wiązało się ze złym przeżyciem, podobnym do stwierdzanego w idiopatycznym PAH.^{445,446}

Najczęściej wymieniane czynniki ryzyka i stany predysponujące do CTEPH przedstawiono w TABELI 13. W międzynarodowym rejestrze wywiad ostrej PE stwierdzono u 75% pacjentów.⁴⁴⁷ Stany towarzyszące i choroby współistniejące obejmowały trombofilie, w szczególności zespół

TABELA 13. Czynniki ryzyka i stany predysponujące do przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego⁴⁴⁷⁻⁴⁴⁹

Nieprawidłowości związane z incydem ostrej PE (stwierdzone przy rozpoznaniu PE)	Współistniejące choroby przewlekłe i stany predysponujące do CTEPH (udokumentowane przy rozpoznaniu PE lub w czasie 3–6 mies. monitorowania)
przebyte epizody PE lub DVT	przetoki komorowo-przedsionkowe
rozległe skrzepiny w tętnicach płucnych w CTPA	zakażone przewlekłe linie <i>i.v.</i> lub stymulatory
echokardiograficzne objawy PH/dysfunkcji RV ^a	splenektomia w wywiadzie
zmiany w CTPA sugerujące wcześniej istniejącą przewlekłą chorobę zakrzepowo-zatorową ^b	trombofilie, w szczególności zespół antyfosfolipidowy i wysokie poziomy czynnika VIII
	grupa krwi inna niż O
	niedoczynność tarczycy leczona hormonami tarczycy
	nowotwór złośliwy w wywiadzie
	zespoły mieloproliferacyjne
	choroba zapalna jelit
	przewlekłe zapalenie szpiku kostnego

a Echokardiograficzne kryteria dysfunkcji RV przedstawiono graficznie na RYCINIE 3, a ich wartość prognostyczną podsumowano w TABELI UZUPEŁNIAJĄCEJ 3 w SUPLEMENCIE. W CTPA (projekcja czterojamowa serca) dysfunkcję RV zdefiniowano jako stosunek wymiaru RV do LV >1,0.

b Bezpośrednie i pośrednie objawy w łożysku naczyniowym oraz w miększu płucnym podsumowano w TABELI UZUPEŁNIAJĄCEJ 2 w SUPLEMENCIE.

Skróty: CTEPH – przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne, CTPA – angiografia płucna metodą tomografii komputerowej, DVT – zakrzepica żył głębokich, *i.v.* – dożylny, LV – lewa komora, PE – zatorowość płucna, PH – nadciśnienie płucne, RV – prawa komora

antyfosfolipidowy i wysoki poziom czynnika VIII, nowotwór złośliwy, splenektomię w wywiadzie, chorobę zapalną jelit, przetoki komorowo-przedsionkowe oraz zakażenia przewlekłych linii żylnych i urządzeń takich jak wszczepialne stymulatory.

10.2.2. Obraz kliniczny i rozpoznanie

Rozpoznanie CTEPH jest trudne. Algorytmy wykorzystywane do przewidywania⁴⁵⁰ lub wykluczania CTEPH^{451,452} ogranicza brak ich swoistości. W świetle charakterystyki klinicznej pacjentów włączonych do międzynarodowego rejestru CTEPH średni wiek w chwili rozpoznania choroby wynosi 63 lata, choroba dotyczy w równym stopniu obu płci; przypadki CTEPH u dzieci są rzadkie.⁴⁴⁷ We wczesnej fazie CTEPH objawy kliniczne (zarówno podmiotowe, jak i przedmiotowe) są niespecyficzne lub w ogóle nie występują, a cechy prawokomorowej niewydolności serca stają się widoczne dopiero w zaawansowanej fazie choroby. Tak więc wczesne rozpoznanie CTEPH pozostaje wyzwaniem, a średni czas upływający od początku objawów do rozpoznania w doświadczonych ośrodkach wynosi 14 miesięcy.⁴⁵³ Objawy kliniczne CTEPH (jeśli występują) mogą przypominać te stwierdzane w ostrej PE lub PAH, przy czym obrzęki i krwotoczne występują częściej w CTEPH, podczas gdy omdlenie – w PAH.⁴⁵³

Rozpoznanie CTEPH opiera się na stwierdzeniu określonych nieprawidłowości po ≥3 miesiącach skutecznego leczenia przeciwkrzepliwego, w celu odróżnienia tej choroby od ostrej PE.

Do rozpoznania konieczne jest stwierdzenie średniego PAP ≥25 mm Hg i jednocześnie ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej ≤15 mm Hg, udokumentowanych w trakcie cewnikowania prawego serca u pacjenta z niesegmentalnymi ubytkami perfuzji w skyntygrafii V/Q płuc. Objawy swoiste dla CTEPH w wielorzędowej angiografii CT lub konwencjonalnej angiografii płucnej obejmują zwężenia typu pierścienia, sieci, struny i przewlekłe całkowite zamknięcia naczyń.²⁸⁹

U niektórych pacjentów mimo objawowej choroby płucne wskaźniki hemodynamiczne, oceniane w spoczynku, pozostają prawidłowe. Jeśli wykluczono inne przyczyny ograniczenia wydolności wysiłkowej, u takich chorych należy rozważyć rozpoznanie przewlekłej choroby zakrzepowo-zatorowej (CTED). Identyfikacja pacjentów z CTED przebiegającą bez PH, w których przypadku może być wskazane leczenie chirurgiczne lub interwencyjne, wymaga szczególnego doświadczenia i powinna się odbywać w ośrodkach referencyjnych dla CTEPH. Wśród 1019 pacjentów przyjętych do zabiegu endarterektomii płucnej (PEA) w referencyjnym ośrodku w Wielkiej Brytanii u 42 chorych nie występowało PH w spoczynku, ale po operacji doszło do poprawy czynnościowej.⁴⁵⁴

Płaszczynowa (planarna) skyntygrafia V/Q płuc jest odpowiednią metodą obrazowania pierwszego rzutu w CTEPH, jako że czułość i swoistość tej techniki w rozpoznawaniu choroby wynosi odpowiednio 96–97% i 90–95%.⁴⁵⁵ SPECT wydaje się mniej czułą metodą w porów-

naniu ze scyntyografią płaszczyzną w ocenie na poziomie poszczególnych tętnic segmentalnych, ale jest mało prawdopodobne, by nie pozwoliła rozpoznać klinicznie istotnego CTEPH u konkretnego chorego. W przeciwieństwie do CTEPH, nieprawidłowe ubytki perfuzji (niepokrywające się z obszarami zaburzonej wentylacji), stwierdzane niekiedy w PAH i chorobie zarostowej żył płucnych, typowo wykazują niesegmentalny rozkład.

CTPA zyskuje na znaczeniu jako metoda diagnostyczna w CTEPH,⁴⁵⁶ jednak nie powinno się jej wykorzystywać jako jedynej badania do wykluczenia tej choroby.⁴⁵⁵

Nowsze techniki diagnostyczne obejmują dwuenergetyczną CT, która umożliwia jednoczesną ocenę drożności tętnic płucnych i perfuzji płuc, prawdopodobnie kosztem pewnego zwiększenia ekspozycji pacjenta na promieniowanie. Obrazowanie naczyń płucnych metodą rezonansu magnetycznego nadal uznaje się za ustępujące technice CT.⁴⁵⁷ Tomografia wiązki stożkowej,⁴⁵⁸ angiografia,⁴⁵⁹ ultrasonografia wewnątrznaczyniowa i optyczna koherentna tomografia są odpowiedniejsze do oceny charakterystyki zmian podczas leczenia interwencyjnego niż do samego rozpoznania CTEPH. Wysokorozdzielcza CT klatki piersiowej może wspomagać diagnostykę różnicową CTEPH, wykazując rozedmę, choroby oskrzeli lub mięszu płucnego, zawały płuca oraz malformacje naczyniowe lub ścian klatki piersiowej. Zaburzenia perfuzji mięszu płucnego typu mozaiki często występują w CTEPH, jednak można je również uwidocznić u $\leq 12\%$ pacjentów z innymi przyczynami PH. Diagnostyka różnicowa CTEPH powinna także uwzględnić zapalenie tętnic płucnych, naczyniakomięsak płuc, zatorowość materiałem z guza, infekcje pasożytnicze (torbiele bąblowcowe), zatorowość ciałem obcym i wrodzone lub nabyte zwężenia tętnic płucnych.²⁸⁹

10.2.3. Leczenie operacyjne

Chirurgiczna PEA jest metodą leczenia z wyboru w operacyjnym CTEPH. W przeciwieństwie do embolektomii chirurgicznej w ostrej PE leczenie CTEPH wiąże się z koniecznością rzeczywistej obustronnej endarterektomii przez błonę środkową tętnic płucnych. Wymaga głębokiej hipotermii i czasowego zatrzymania krążenia, bez konieczności zabezpieczenia perfuzji mózgowej.^{460,461} Śmiertelność wewnątrzszpitalna wynosi obecnie tylko 4,7%,⁴⁶² a w pojedynczych ośrodkach wykonujących wiele zabiegów jest nawet jeszcze niższa.⁴⁶³ U większości pacjentów po zabiegu dochodzi do istotnego ograniczenia objawów i poprawy wskaźników hemodynamicznych, bliskiej ich normalizacji.⁴⁶¹⁻⁴⁶⁴ Ze względu na złożoność techniki chirurgicznej oraz postępowania okołozabiegowego PEA wykonuje się w ośrodkach specjalistycznych. Odpowiednia kwalifikacja do leczenia operacyjnego wymaga

podjęcia decyzji w trakcie zebrania celowo powołanej interdyscyplinarnej grupy CTEPH, złożonej z chirurgów doświadczonych w wykonywaniu zabiegów PEA, radiologów interwencyjnych lub kardiologów, radiologów doświadczonych w obrazowaniu naczyń płucnych i klinycystów z doświadczeniem w dziedzinie PH. Grupa CTEPH powinna potwierdzić rozpoznanie, ocenić chirurgiczną dostępność przewlekłych pozakrzepowych zwężeń i niedrożności („operacyjność w aspekcie chirurgicznym”) i rozważyć ryzyko związane z chorobami współistniejącymi („operacyjność w aspekcie medycznym”). Operacyjność pacjentów z CTEPH determinują liczne czynniki, których nie można łatwo wystandardyzować. Wiążą się one z samym pacjentem, doświadczeniem zespołu operatorów i dostępnymi środkami. Ogólne kryteria obejmują przedoperacyjną klasę czynnościową New York Heart Association (NYHA) i chirurgiczną dostępność skrzeplin w pniu płucnym, tętnicach płatowych lub segmentowych.⁴⁶² Zaawansowany wiek *per se* nie stanowi przeciwwskazania do operacji. Nie ma progowych wartości parametrów hemodynamicznych ani stopnia dysfunkcji RV, które można by uznać za przeszkodę do wykonania PEA.

Dane z międzynarodowego rejestru CTEPH, prowadzonego w 27 ośrodkach w celu oceny długoterminowych wyników i ich wskaźników predykcyjnych u 679 operowanych i nieoperowanych pacjentów, wykazały przybliżone 3-letnie przeżycie – odpowiednio – 89% i 70%.⁴⁶⁵ Śmiertelność wiązała się z klasą czynnościową NYHA, ciśnieniem w RA i nowotworem złośliwym w wywiadzie.⁴⁶⁵ W tym prospektywnym rejestrze długoterminowe rokowanie operowanych pacjentów było lepsze niż wyniki u chorych nieoperowanych.⁴⁶⁵ Dodatkowe czynniki korelujące ze śmiertelnością obejmowały terapię pomocową za pomocą płucnych wazodylatorów, pooperacyjne PH, powikłania chirurgiczne, wykonywanie innych procedur kardiologicznych u operowanych pacjentów i choroby współistniejące, takie jak choroba wieńcowa, lewokomorowa niewydolność serca i przewlekła obturacyjna choroba płuc u pacjentów nieoperowanych.⁴⁶⁵ W niedawnym raporcie średnie wartości PAP ≥ 38 mm Hg i PVR ≥ 425 dyn \times s \times cm⁻⁵ uznano za wskaźniki niekorzystnego rokowania u osób, które przeżyły operację z powodu CTEPH.⁴⁶⁶

Zaleca się pooperacyjne stosowanie ECMO jako standard opieki w ośrodkach wykonujących PEA.⁴⁶¹ Wczesny pooperacyjny obrzęk płuc związany z reperfuzją może wymagać założenia żylnotętniczego ECMO, a w przetrwałym ciężkim PH ECMO może stanowić leczenie pomocowe w oczekiwaniu na pilne przeszczepienie płuc. Po zabiegu PEA pacjentów należy monitorować w ośrodkach CTEPH w celu wykluczenia przetrwałego lub nawracającego PH, z rozważeniem przynajmniej jednej oceny hemodynamicznej po 6–12 miesiącach od interwencji.

10.2.4. Balonowa angioplastyka płucna

W ciągu ostatniej dekady balonowa angioplastyka płucna (BPA) rozwinęła się jako metoda skutecznego leczenia technicznie nieoperacyjnego CTEPH. Umożliwia ona poszerzenie zwężeń zlokalizowanych do poziomu subsegmentalnych naczyń niedostępnych dla technik chirurgicznych. BPA jest procedurą etapową, wymagającą kilku (zwykle 4–10) odrębnych sesji. Konieczne jest objęcie wszystkich niedostatecznie ukrwionych segmentów płuc z jednoczesnym ograniczeniem obciążenia kontrastem i dawki promieniowania w każdej sesji. Manewrowanie w obwodowych tętnicach płucnych wymaga szczególnego doświadczenia, ponieważ złożoność i osobnicza zmienność anatomiczna płucnego układu tętniczego znacząco przewyższa tę spotykaną w innych łożyskach naczyniowych. Powikłania obejmują: urazy spowodowane przewodnikiem lub balonem, które mogą skutkować krwawieniem wewnątrzpłucnym, krwioplucie i reperfuzyjne uszkodzenie płuc. Krwawienie zwykle ustępuje samoistnie, ale czasami wymaga kontroli poprzez krótkotrwałe inflacje balonu proksymalnie w stosunku do miejsca perforacji; w rzadkich przypadkach konieczna jest embolizacja. Często występuje łagodna hipoksemia, którą można kontrolować tlenoterapią. Rzadko istnieje potrzeba stosowania mechanicznej wentylacji lub ECMO.

Największy dotychczas opublikowany rejestr obejmował 249 pacjentów w średnim wieku 61,5 lat, których leczono BPA w latach 2004–2013 w 7 ośrodkach japońskich.⁴⁶⁷ Średnie PAP obniżyło się z 43 mm Hg do 24 mm Hg po zakończeniu sesji BPA, a wynik ten utrzymał się u 196 chorych, których poddano cewnikowaniu prawego serca w ramach dalszego monitorowania. Powikłania wystąpiły u 36% pacjentów i obejmowały uraz płuca (18%), krwioplucie (14%) i perforację tętnicy płucnej (2,9%). Po zabiegu śmiertelność 30-dniowa wynosiła 2,6%, a całkowite przeżycie po roku – 97%.⁴⁶⁷

Mając na uwadze, że procedury BPA wykonuje się u technicznie nieoperacyjnych pacjentów, metodę tę zastosowano również do leczenia PH utrzymującego się po PEA. Nieliczne „ratunkowe” interwencje BPA przeprowadzone u niestabilnych pacjentów wspomaganych ECMO po PEA okazały się nieskuteczne.⁴⁶⁸

10.2.5. Leczenie farmakologiczne

Optymalne leczenie zachowawcze CTEPH składa się z antykoagulantów i diuretyków oraz podaży tlenu w przypadkach niewydolności serca lub hipoksемii. Zaleca się bezterminowe leczenie przeciwkrzepliwie z użyciem VKA, także po skutecznej PEA lub BPA. Nie ma danych dotyczących skuteczności ani bezpieczeństwa NOAC.

Choroba mikrokrażenia płucnego w CTEPH dostarcza racjonalnych podstaw do oceny leków zarejestrowanych w leczeniu PAH także

w tym wskazaniu. W oparciu o dostępne dane leczenie farmakologiczne CTEPH z zastosowaniem terapii celowanej jest obecnie uzasadnione u pacjentów nieoperacyjnych z technicznego punktu widzenia^{469,470} oraz u chorych z PH utrzymującym się po PEA.⁴⁶⁹ Jak dotąd jedynym lekiem zaaprobowanym do leczenia nieoperacyjnego CTEPH lub przetrwałego/nawrotowego PH po PEA jest riocyguat, doustny stymulator rozpuszczalnej cyklicznej guanylowej.⁴⁶⁹ W prospektywnym randomizowanym badaniu obejmującym 261 pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH lub PH przetrwałym/nawrotowym po PEA leczenie riocyguatem spowodowało istotne wydłużenie dystansu w teście 6-minutowego marszu i obniżenie PVR.⁴⁶⁹ W podobnej populacji 157 pacjentów podwójny antagonistą endoteliny – bozentan, wywołał korzystną zmianę wskaźników hemodynamicznych, jednak bez poprawy wydolności wysiłkowej ani osiągnięcia pierwotnego punktu końcowego.⁴⁷¹ W przypadku innego podwójnego antagonisty endoteliny – macytentan, stwierdzono istotną redukcję PVR i poprawę wyników w teście 6-minutowego marszu w porównaniu z placebo w badaniu fazy II dotyczącym nieoperacyjnych pacjentów z CTEPH.⁴⁷⁰ Obecnie riocyguat oceniany jest pod względem skuteczności i bezpieczeństwa w 2 badaniach: (1) jako terapia pomostowa u chorych z planowaną PEA (NCT 03273257) i (2) porównawczo z BPA (NCT 02634203).

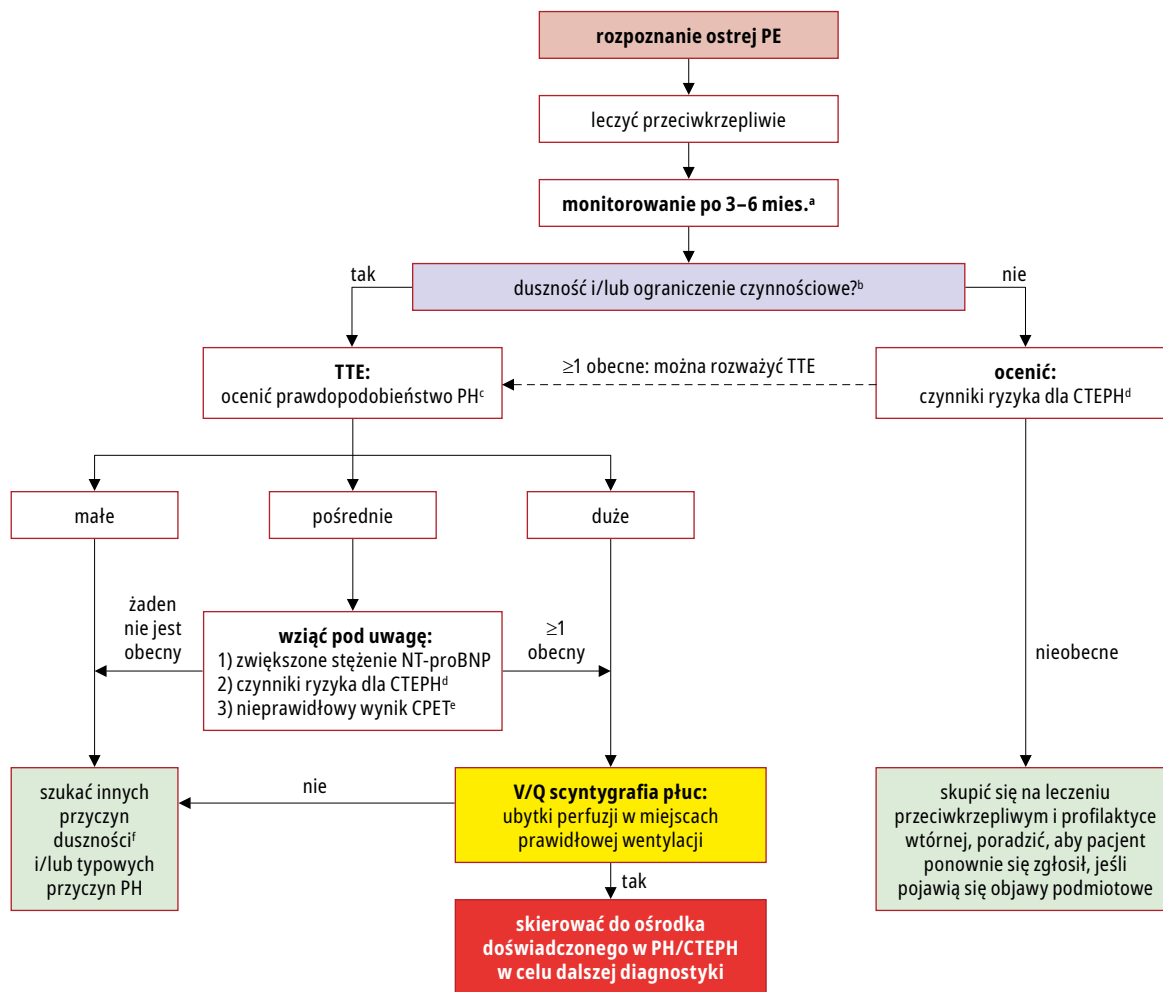
Jak dotąd nie ma jasności co do wpływu leków testowanych w randomizowanych badaniach klinicznych u pacjentów z CTEPH na pogorszenie kliniczne. Co więcej, brakuje danych dotyczących leczenia zachowawczego u chorych kwalifikujących się z technicznego punktu widzenia do leczenia operacyjnego, ale obciążonych chorobami współistniejącymi, które stanowią przeciwwskazanie do zabiegu lub u pacjentów niewyrażających zgody na operację.

Zaproponowano pozarejestryjne kojarzenie leków zaaprobowanych do leczenia PAH u pacjentów z CTEPH i ciężką dekompenzacją hemodynamiczną, jednak do chwili obecnej dostępne są jedynie ograniczone dane prospektywne.⁴⁷⁰

Nie zaleca się leczenia farmakologicznego u objawowych chorych, którzy przeżyli ostrą PE i mają udokumentowane pozakrzepowe zwężenia naczyń płucnych, jednak bez spełnionych kryteriów PH w cewnikowaniu prawego serca w warunkach spoczynku.

10.3. Strategie monitorowania pacjentów po zatorowości płucnej

RYCINA 8 przedstawia proponowaną strategię monitorowania pacjentów po ostrej PE od momentu wypisu ze szpitala. Zaleca się kontrolę po 3–6 miesiącach od epizodu ostrej PE w celu oceny utrzymywania się (lub wystąpienia) duszności i jej nasilenia oraz oceny ograniczenia wydolności wysiłkowej, a także w celu identyfikacji



RYCINA 8. Strategia monitorowania i rozpoznawania długotrwałych powikłań zatorowości płucnej

- a** Ocenić utrzymywanie się (lub pojawienie się od nowa) i ciężkość duszności lub ograniczenia wydolności fizycznej, a także sprawdzić możliwe objawy przedmiotowe nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, nowotworu lub powikłań krwotocznych leczenia przeciwkrzepliwego.
- b** Skala Medical Research Council może być stosowana, aby wystandaryzować ocenę duszności,¹⁶⁰ alternatywnie można ocenić klasę czynnościową WHO (TAB. 16 w SUPLEMENCIE).²⁸⁹
- c** Jak zdefiniowano w wytycznych ESC/ERS dotyczących rozpoznawania i leczenia PE (p. TAB. UZUP. 17 i TAB. UZUP. 18 w SUPLEMENCIE).²⁸⁹
- d** Czynniki ryzyka i sytuacje predysponujące do CTEPH zostały wymienione w TABELI 13.
- e** Test wysiłkowy sercowo-płucny, jeśli właściwe doświadczenie i zasoby są dostępne na miejscu; nieprawidłowe wyniki obejmują m.in. zmniejszenie maksymalnej pojemności aerobowej (szczytowe zużycie tlenu), zmniejszenie ekwiwalentu wentylacyjnego dla CO₂ i zmniejszenie końcowywydechowego ciśnienia CO₂.
- f** Rozważ CPET w ramach postępowania diagnostycznego.

Skróty: CPET – sercowo-płucny test wysiłkowy, CTEPH – przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne, NT-proBNP – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B, PE – zatorowość płucna, PH – nadciśnienie płucne, TTE – echokardiografia przekłatkowa, V/Q – wentylacyjno-perfuzyjna

możliwych objawów nawrotu VTE, nowotworu złośliwego lub powikłań krwotocznych leczenia przeciwkrzepliwego. Nasilenie duszności można ocenić w oparciu o skalę Medical Research Council¹⁶⁰ lub alternatywnie ustalić klasę czynnościową według World Health Organization (TAB. UZUP. 16 w SUPLEMENCIE).²⁸⁹ U pacjentów zgłaszających utrzymującą się duszność i złą wydolność fizyczną jako kolejny krok powinno się rozważyć wykonanie TTE w celu oceny prawdopodobieństwa (przewlekłego) PH i tym samym – możliwego CTEPH. Kryteria i poziomy prawdopodobieństwa PH zdefiniowano

w aktualnych wytycznych ESC²⁸⁹ i umieszczono w TABELI UZUPEŁNIAJĄCEJ 17 i TABELI UZUPEŁNIAJĄCEJ 18 w SUPLEMENCIE. U chorych z wysokim prawdopodobieństwem echokardiograficznym PH lub pośrednim prawdopodobieństwem i podwyższonymi poziomami NT-proBNP bądź czynnikami ryzyka i/stanami predysponującymi do CTEPH, które uwzględniono w TABELI 13, powinno się rozważyć wykonanie scyntygrafii V/Q.

Jeśli w scyntygrafii V/Q stwierdzi się obecność ubytków perfuzji niepokrywających się z obszarami zaburzonej wentylacji, zaleca się skierowanie chorego do doświadczonego ośrodka PH

Zalecenia dotyczące monitorowania po ostrej zatorowości płucnej

Zalecenie	Klasa ^a	Poziom ^b
Zaleca się rutynową ocenę kliniczną ^c pacjentów po 3–6 mies. od epizodu ostrej PE ^{288,352,353,437}	I	B
Zaleca się stworzenie zintegrowanego modelu opieki nad pacjentem po PE (obejmującego specjalistów szpitalnych, odpowiednio wykwalifikowany personel pielęgniarski i lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej) w celu optymalnego przekazania nadzoru nad chorym po wypisie ze szpitala jednostce ambulatoryjnej	I	C
Zaleca się kierowanie objawowych pacjentów z ubytkami perfuzji, które nie pokrywają się z obszarami zaburzonej wentylacji i utrzymują w scyntygrafii V/Q ^d po upływie 3 mies. od ostrej PE, do doświadczanego ośrodka PH/CTEPH, po uwzględnieniu wyników echokardiografii, poziomów peptydów natriuretycznych i/lub CPET ⁴⁷⁷	I	C
Należy rozważyć dalszą ocenę diagnostyczną ^e u pacjentów z utrzymującą się lub niedawno powstałą dusznością/ograniczeniem tolerancji wysiłku po PE	IIa	C
Można rozważyć dalszą ocenę diagnostyczną ^e u bezobjawowych pacjentów z czynnikami ryzyka CTEPH ^{f 447-449,478}	IIb	C

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

c pod kątem objawów sugerujących nawrót, krwawienie, nowotwór złośliwy bądź utrzymujące się lub niedawno powstałe ograniczenie tolerancji wysiłku oraz w celu podjęcia decyzji o przedłużeniu leczenia przeciwkrzepliwego

d Alternatywnie można wykonać dwuenergetyczną CT, zależnie od doświadczenia i środków dostępnych na miejscu.

e Jak zaproponowano w algorytmie przedstawionym na RYCNIE 8.

f Czynniki ryzyka i stany predysponujące do CTEPH zawarto w TABELI 13.

Skróty: CPET – sercowo-płucny test wysiłkowy, CT – tomografia komputerowa, CTEPH – przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne, PE – zatorowość płucna, PH – nadciśnienie płucne, V/Q – wentylacyjno-perfuzyjna (scyntygrafia płuc)

lub CTEPH w celu dalszej diagnostyki. Z drugiej strony – jeśli scyntygram V/Q jest prawidłowy, a objawy chorego pozostają niewyjaśnione, można wykonać CPET. Poprzez dostarczenie dowodów na ograniczenie maksymalnej wydolności tlenowej badanie to daje podstawy do dalszego monitorowania chorych w ramach wizyt kontrolnych i ułatwia identyfikację kandydatów do rehabilitacji pulmonologicznej, ćwiczeń fizycznych lub do udziału w programach redukcji masy ciała.^{435,436} CPET może być również pomocny u pacjentów z podejrzeniem CTEPH i współistniejącą chorobą lewego serca i/lub układu oddechowego; w takich przypadkach CPET może ułatwić zdefiniowanie głównego czynnika ograniczającego aktywność chorego i tym samym – priorytetów w strategii leczenia.⁴⁷²

U pacjentów bez duszności lub ograniczeń czynnościowych po 3–6 miesiącach od PE, ale obciążonych czynnikami ryzyka / stanami predysponującymi do CTEPH (TAB. 13), można zaplanować dalsze wizyty w ramach monitorowania; takim chorym należy również zalecić ponowne zgłoszenie się w razie wystąpienia objawów. Alternatywnie można rozważyć wykonanie TTE w celu oceny prawdopodobieństwa PH (RYC. 8).

Poza zalecaną oceną przesiewową i procedurami diagnostycznymi należy zapewnić zintegrowany model opieki nad chorym po PE, mając na uwadze infrastrukturę i możliwości oferowane przez system ochrony zdrowia w danym państwie. Model ten powinien uwzględniać obecność odpowiednio wykwalifikowanego personelu pielęgniarskiego, współpracującego z lekarzami w sposób interdyscyplinarny w celu zapewnienia pacjentom z PE opieki zarówno wewnątrzszpitalnej, jak i ambulatoryjnej. Powi-

nien on również obejmować wstandaryzowane protokoły leczenia, dostosowane do możliwości każdego szpitala, i wydolny system wzajemnego przekazywania opieki nad chorym przez szpital i placówkę podstawowej opieki zdrowotnej. Takie modele gwarantują sprawną komunikację między specjalistami szpitalnymi a lekarzami ogólnymi, ciągłość i łatwy dostęp do opieki, informacji i edukacji; uwzględniają też preferencje chorego i jego rodziny oraz uwarunkowania społeczne. W takim kontekście modele opieki sprawowanej przez personel pielęgniarski w celu zapewnienia monitorowania chorych okazały się skuteczne po wystąpieniu ostrego zespołu wieńcowego,⁴⁷³ w leczeniu chorób przewlekłych w ramach podstawowej opieki⁴⁷⁴ i w społecznych inicjatywach samoopieki.⁴⁷⁵ W niedawno opublikowanym badaniu analizowano opiekę sprawowaną nad 42 pacjentami monitorowanymi w ambulatorium PH (tętniczego [PAH] / przewlekłego zatorowo-zakrzepowego [CTEPH]) prowadzoną przez personel pielęgniarski i stwierdzono korzystne wyniki związane z takim modelem postępowania.⁴⁷⁶ Podczas wizyt chorego w ramach monitorowania odpowiednio wykwalifikowany personel pielęgniarski zajmuje się oceną przesiewową pod kątem występowania objawów podmiotowych i przedmiotowych sugerujących nawrót VTE lub powikłania leczenia i ocenia przestrzeganie zaleceń przez chorego. Personel pielęgniarski współpracuje z chorymi, stosując modele behawioralne i rozmowy motywacyjne w celu identyfikacji i modyfikacji czynników ryzyka (zaprzestanie palenia, dieta, aktywność fizyczna i ćwiczenia). Dodatkowo promuje samokształcenie pacjentów, które służy nabyciu umiejętności stosowania pończoch o stop-

niowanym ucisku, bezpiecznemu zwiększaniu aktywności ruchowej oraz zyskiwaniu pełniejszej świadomości objawów nawrotu choroby lub wystąpienia powikłań.

10.4. Zalecenia dotyczące monitorowania po ostrej zatorowości płucnej

Zob. s. 61.

11. Zatorowość płucna o etiologii innej niż zakrzepowa

Ten rozdział omówiono w SUPLEMENCIE dostępnym online na stronach internetowych „European Heart Journal” i ESC (www.escardio.org/guidelines).

12. Najważniejsze informacje

Grupa Robocza ESC wyodrębniła 10 prostych najważniejszych informacji i zasad stanowiących wskazówki dla lekarzy przy rozpoznawaniu i leczeniu PE:

1. U pacjentów niestabilnych hemodynamicznie wykonaj przyłóżkowe TTE jako szybki, natychmiastowy krok podejmowany w celu różnicowania PE wysokiego ryzyka z innymi ostrymi stanami zagrażającymi życiu.

2. W razie podejrzenia PE rozpocznij leczenie przeciwkrzepliwe tak szybko, jak to tylko możliwe, w trakcie diagnostyki, jeśli tylko chory nie krwawi lub nie ma bezwzględnych przeciwwskazań do takiego leczenia.

3. Stosuj rekomendowane, walidowane algorytmy diagnostyczne w PE, obejmujące wystandaryzowaną ocenę prawdopodobieństwa klinicznego (przed testem) i pomiar dimeru D. Pozwalają one uniknąć zbędnych, kosztownych i potencjalnie szkodliwych badań obrazowych, a także ekspozycji na promieniowanie jonizujące.

4. Jeśli opis CTPA sugeruje obecność izolowanej subsegmentalnej PE, rozważ możliwość fałszywie dodatniego wyniku. Omów go ponownie z radiologiem i/lub zasięgnij drugiej opinii w celu uniknięcia nietrafnego rozpoznania i zbędnego, potencjalnie szkodliwego leczenia przeciwkrzepliwego.

5. Po potwierdzeniu rozpoznania PE u pacjenta bez niestabilności hemodynamicznej dokonaj obowiązkowej dalszej oceny ryzyka, która uwzględni dane kliniczne, wielkość i/lub czynność RV oraz biomarkery laboratoryjne. Ta informacja ułatwi ci podejmowanie decyzji dotyczących potrzeby zastosowania leczenia reperfuzyjnego lub monitorowania pacjentów obciążonych podwyższonym ryzykiem albo pozwoli rozważyć opcję wczesnego wypisu i kontynuacji leczenia przeciwkrzepliwego w trybie ambulatoryjnym u pacjentów obciążonych niskim ryzykiem.

6. Niezwłocznie po rozpoznaniu (lub wysunięciu silnego podejrzenia) PE wysokiego ryzyka wybierz najlepszą opcję reperfuzji (tromboliza systemowa, embolektomia chirurgiczna lub leczenie z użyciem cewnika), uwzględniając pro-

fil ryzyka pacjenta, możliwości i doświadczenie w danym szpitalu. U pacjentów obciążonych pośrednim wysokim ryzykiem reperfuzyja nie stanowi leczenia pierwszego rzutu, jednak powinno się z wyprzedzeniem określić strategię postępowania w ramach zespołu, z przygotowaniem ratunkowego planu działania w razie pogorszenia sytuacji.

7. Preferuj leczenie przeciwkrzepliwe z użyciem NOAC w stosunku do „tradycyjnych” schematów obejmujących LMWH-VKA, jeśli u chorego nie ma przeciwwskazań do tego typu leków.

8. Zawsze pamiętaj, że z wyjątkiem ostrej PE wywołanej przez silny przemijający/odwracalny czynnik, ryzyko nawrotu VTE po pierwszym epizodzie PE utrzymuje się do końca życia. Dlatego też oceń stan chorego po pierwszych 3–6 miesiącach leczenia przeciwkrzepliwego, wyważ stosunek korzyści do ryzyka związanego z przedłużeniem leczenia i zdecyduj o dalszym leczeniu oraz o dawce stosowanego antykoagulantu, mając na uwadze również preferencje chorego. Pamiętaj o zaleceniu regularnych badań kontrolnych, np. w odstępach rocznych.

9. Jeśli podejrzewasz PE u kobiety ciężarnej, rozważ ścieżki diagnostyczne i algorytmy obejmujące CTPA lub scyntyografię V/Q płuc, których można bezpiecznie użyć w okresie ciąży.

10. Po epizodzie ostrej PE nie powinno się zaprzestać monitorowania pacjentów. Poza poszukiwaniem potencjalnych objawów nawrotu VTE, nowotworu złośliwego lub powikłań krwotocznych leczenia przeciwkrzepliwego zapytaj chorego o przetrwałą lub niedawno powstałą duszność bądź ograniczenie wydolności fizycznej. W przypadku występowania tych objawów przeprowadź etapową diagnostykę zarówno w celu wykluczenia CTEPH lub CTED, jak i w celu wykrycia/leczenia choroby współistniejącej bądź „zwykłego” niewytrenowania. Nie zaleca się rutynowego wykonywania badań obrazowych w ramach monitorowania chorego bezobjawowego, ale można je rozważyć u pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju CTEPH.

13. Luki w danych naukowych

Rozpoznanie

- Potrzebne jest zdefiniowanie optymalnej metody określenia progowej wartości dimeru D (odpowiednio do wieku pacjenta lub w połączeniu z oceną klinicznego prawdopodobieństwa), która pozwoliłaby wykluczyć PE, z maksymalnym ograniczeniem liczby niekonicznych badań obrazowych.
- Wartość diagnostyczna i znaczenie kliniczne izolowanych subsegmentalnych ubytków wypełnienia w dobie współczesnej CTPA pozostają kontrowersyjne.
- Nie istnieją silne dane, którymi można by się kierować przy podejmowaniu decyzji o leczeniu incydentalnej PE antykoagulantami, w porównaniu ze strategią bacznej obserwacji.

- W przypadku pacjentów zgłaszających się z bólem w klatce piersiowej niespowodowanym przez uraz, korzyści *vs* ryzyko związane z wykonywaniem angiografii CT w celu „potrójnego wykluczenia” (tj. pod kątem choroby wieńcowej, PE i rozwarstwienia aorty) wymagają dalszej oceny przed rutynowym zalecaniem takiego podejścia.

Ocena ciężkości zatorowości płucnej i ryzyka wczesnego zgonu

- Potrzebne jest określenie najbardziej właściwego połączenia klinicznych i biochemicznych czynników predykcyjnych wczesnego zgonu związanego z PE (oraz ich wartości odcięcia), w szczególności pod kątem identyfikacji potencjalnych kandydatów do leczenia reperfuzyjnego wśród pacjentów z PE pośredniego ryzyka.
- Zasadność oceny stanu RV w połączeniu z parametrami klinicznymi w celu klasyfikacji pacjenta z ostrą objawową PE jako obciążonego małym *vs* pośrednim ryzykiem wymaga potwierdzenia w prospektywnych badaniach (kohortowych) dotyczących postępowania.

Leczenie w ostrej fazie

- Korzyści kliniczne *vs* ryzyko trombolizy w zredukowanej dawce oraz metod reperfuzyjnych opartych na użyciu cewnika u pacjentów z PE pośredniego wysokiego ryzyka wymagają oceny w prospektywnych randomizowanych badaniach.
- Miejsce ECMO w leczeniu ostrej PE wysokiego ryzyka wymaga poparcia dodatkowymi dowodami z prospektywnych (kohortowych) badań dotyczących postępowania.
- Wybór optymalnych antykoagulantów oraz schematów ich dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek i CrCl <30 ml/min pozostaje niejasny.
- Kryteria selekcji pacjentów z PE, których można wcześniej wypisać do domu i leczyć ambulatoryjnie, a w szczególności zasadność oceny stanu RV za pomocą metod obrazowych i/lub markerów laboratoryjnych w uzupełnieniu do stosowania skali klinicznej, wymagają dalszej walidacji w prospektywnych badaniach kohortowych.

Leczenie przewlekłe i zapobieganie nawrotom

- Wartość kliniczna modeli lub skal oceniających ryzyko nawrotu VTE, a także ich możliwe implikacje dla leczenia oraz ryzyko krwawienia w trakcie leczenia przeciwkrzepliwego wymagają ponownej oceny w dobie NOAC.
- Skuteczność przedłużonego leczenia apiksabanem lub rywaroksabanem w zredukowanej dawce wymaga potwierdzenia u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu PE.
- Dowody na skuteczność i bezpieczeństwo NOAC w leczeniu PE u pacjentów z nowo-

tworem złośliwym wymagają potwierdzenia w dalszych badaniach.

- U pacjentów z nowotworem złośliwym schemat leczenia i dawkowanie antykoagulantu po upływie pierwszych 6 miesięcy powinno się uściślić i ocenić prospektywnie.
- Optymalny czas zakończenia leczenia przeciwkrzepliwego po epizodzie ostrej PE u pacjentów z nowotworem złośliwym wciąż jeszcze wymaga określenia.

Zatorowość płucna i ciąża

- Należy prospektywnie ocenić algorytmy diagnostyczne dla PE w ciąży, stosując nowoczesne radiologiczne techniki obrazowania i małe dawki promieniowania w ramach badań kohortowych o odpowiedniej sile.
- Kontrowersje nadal budzi optymalna dawka LMWH i schemat leczenia PE w czasie ciąży.
- Nie ma akceptacji dla stosowania NOAC w ciąży, jednak w razie ekspozycji na te leki podczas ciąży mimo powyższego ostrzeżenia należy rejestrować wszelkie możliwe skutki NOAC dla płodu zarówno w celu uzyskania dokładniejszych informacji na temat ryzyka i powikłań związanych z tymi lekami, jak i w celu odpowiedniego sformułowania zaleceń dla lekarzy w przyszłości.

Długoterminowe następstwa zatorowości płucnej

- Należy określić i poddać prospektywnie walidacji optymalną strategię monitorowania, uwzględniając zakres potencjalnie koniecznych badań diagnostycznych u pacjentów z utrzymującymi się objawami i ograniczeniami funkcjonalnymi po ostrej PE.
- Przy braku utrzymujących się objawów lub ograniczenia wydolności fizycznej po ostrej PE kryteria identyfikacji pacjentów, w których ryzyko rozwoju CTEPH może być wystarczająco wysokie, by uzasadniać kontynuację diagnostyki, wymagają dalszego szczegółowego opracowania i walidacji w prospektywnych badaniach kohortowych.

14. Co należy, a czego nie należy robić – przesłania z wytycznych

Zob. s. 64–65.

15. Suplement

Dane uzupełniające wraz z dodatkowymi tabelami stanowiącymi dopełnienie całego tekstu, podobnie jak ROZDZIAŁ 11 dotyczący niezakrzepowych przyczyn PE, udostępniono na stronie internetowej „European Heart Journal” i poprzez stronę ESC www.escardio.org/guidelines.

16. Załącznik

Afiliacje autorów/członków Grupy Roboczej: **Cecilia Becattini**, Internal and Cardiovascular Medicine, University of Perugia, Perugia, Włochy; **Héctor Bueno**, Centro Nacional de Investi-

Co należy, a czego nie należy robić

Zalecenie	Klasa ^a
rozpoznanie	
W razie podejrzenia PE wysokiego ryzyka wykonaj przyłóżkową echokardiografię lub pilne CTPA (zależnie od dostępności i okoliczności klinicznych) w celu ustalenia rozpoznania	I
Przy podejrzeniu PE wysokiego ryzyka niezwłocznie rozpocznij dożylnie leczenie przeciwkrzepliwe wlewem UFH, z uwzględnieniem podania bolusa w dawce dostosowanej do masy ciała	I
W razie podejrzenia PE bez niestabilności hemodynamicznej stosuj walidowane kryteria diagnostyczne	I
Przy podejrzeniu PE bez niestabilności hemodynamicznej rozpocznij leczenie przeciwkrzepliwe w razie wysokiego lub pośredniego prawdopodobieństwa klinicznego, jeszcze w trakcie prowadzenia diagnostyki	I
Oprzyj strategię diagnostyczną na klinicznym prawdopodobieństwie, kierując się oceną kliniczną lub wynikiem walidowanej skali predykcyjnej	I
Oznacz dimery D w surowicy, preferencyjnie korzystając z metody wysokoczułej u pacjentów ambulatoryjnych/przebywających w szpitalnym oddziale ratunkowym, z niskim lub pośrednim prawdopodobieństwem klinicznym bądź PE mało prawdopodobną	I
Wyklucz rozpoznanie PE (bez dalszych badań), jeśli wynik CTPA jest prawidłowy u pacjenta z niskim lub pośrednim prawdopodobieństwem klinicznym bądź z PE mało prawdopodobną	I
Wyklucz rozpoznanie PE (bez dalszych badań), jeśli scyntygrafia perfuzyjna płuc jest prawidłowa	I
Przyjmij rozpoznanie PE, jeśli CTPA wykazuje segmentalny lub bardziej proksymalny ubytek wypełnienia u pacjenta z pośrednim lub wysokim prawdopodobieństwem klinicznym	I
Przyjmij rozpoznanie VTE, jeśli CUS wykazuje proksymalną DVT u pacjenta z klinicznym podejrzeniem PE	I
Nie oznaczaj dimerów D u pacjentów z wysokim prawdopodobieństwem klinicznym, ponieważ prawidłowy wynik badania nie pozwoli bezpiecznie wykluczyć PE	III
Nie wykonuj wenografii metodą tomografii komputerowej w uzupełnieniu do CTPA	III
Nie wykonuj MRA w celu wykluczenia PE	III
ocena ryzyka	
Stratyfikuj pacjentów z podejrzeniem PE lub potwierdzoną PE na podstawie obecności niestabilności hemodynamicznej w celu identyfikacji tych chorych, którzy są obciążeni wysokim ryzykiem wczesnego zgonu	I
U pacjentów bez niestabilności hemodynamicznej dokonaj dalszej stratyfikacji PE na kategorię pośredniego bądź niskiego ryzyka	I
leczenie w ostrej fazie	
Zastosuj systemową terapię trombolityczną u pacjentów z PE wysokiego ryzyka	I
Embolektomia chirurgiczna u pacjentów z PE wysokiego ryzyka, jeśli zalecana tromboliza jest przeciwwskazana lub nieskuteczna	I
W razie rozpoczęcia leczenia przeciwkrzepliwego drogą parenteralną u pacjenta bez niestabilności hemodynamicznej preferuj LMWH lub fondaparinuxu względem UFH	I
W razie rozpoczęcia leczenia przeciwkrzepliwego drogą doustną u pacjenta z PE, który może otrzymywać NOAC (apiksaban, dabigatran, edoksaban lub rywaroksaban), preferuj lek z tej grupy	I
Alternatywnie do NOAC zastosuj VKA równolegle z parenteralnym leczeniem przeciwkrzepliwym do czasu uzyskania INR 2,5 (zakres 2,0–3,0)	I
Zastosuj ratunkową terapię trombolityczną u pacjenta z pogarszającym się stanem hemodynamicznym w trakcie prowadzenia leczenia przeciwkrzepliwego	I
Nie używaj NOAC u pacjentów z ciężką dysfunkcją nerek lub zespołem antyfosfolipidowym	III
Nie stosuj rutynowo systemowej trombolizy jako pierwotnego leczenia u pacjentów z PE pośredniego lub niskiego ryzyka	III
Nie zakładaj rutynowo filtrów do żyły głównej dolnej	III
leczenie przewlekłe i zapobieganie nawrotom	
Stosuj leczenie przeciwkrzepliwe przez ≥ 3 mies. u wszystkich pacjentów z PE	I
Zakończ doustne leczenie przeciwkrzepliwe po 3 mies. u pacjentów po pierwszym epizodzie PE wtórnym do silnego przejściowego/odwracalnego czynnika ryzyka	I
Kontynuuj doustne leczenie przeciwkrzepliwe bezterminowo u pacjentów z nawrotową VTE (po ≥ 1 przeżytym epizodzie PE lub DVT) niezwiązaną z silnym przejściowym lub odwracalnym czynnikiem ryzyka	I
Kontynuuj doustne leczenie przeciwkrzepliwe za pomocą VKA bezterminowo u pacjentów z zespołem antyfosfolipidowym	I
U pacjentów otrzymujących przedłużone leczenie przeciwkrzepliwe ponawiaj ocenę tolerancji leczenia i przestrzegania zaleceń, a także ocenę czynności wątroby i nerek oraz ryzyka krwawienia w regularnych odstępach czasu	I

Co należy, a czego nie należy robić, cd.

PE w ciąży	
W razie podejrzenia PE w ciąży lub w okresie połogu przeprowadź formalną diagnostykę, korzystając z walidowanych metod	I
Stosuj lecznicze, stałe dawki LMWH oparte na masie ciała we wczesnej ciąży u większości kobiet ciężarnych bez niestabilności hemodynamicznej	I
Nie wprowadzaj igły do kanału kręgowego lub przestrzeni zewnątrzoponowej w ciągu 24 h od podania ostatniej dawki LMWH	I
Nie podawaj LMWH w ciągu 4 h od usunięcia cewnika zewnątrzoponowego	III
Nie stosuj NOAC u kobiet w okresie ciąży lub laktacji	III
opieka po PE i odległe następstwa	
Dokonaj rutynowo ponownej oceny pacjentów po 3–6 mies. od ostrej PE	I
Wprowadź zintegrowany model opieki po ostrej PE w celu optymalnego przekazania nadzoru nad chorym po wypisie ze szpitala jednostce ambulatoryjnej	I
Skieruj objawowych pacjentów z ubytkami perfuzji, które nie pokrywają się z obszarami zaburzonej wentylacji w scyntygrafii V/Q płuc wykonanej po upływie 3 mies. od ostrej PE, do doświadczonego ośrodka nadciśnienia płucnego/CTEPH, uwzględniając wyniki echokardiografii, poziom peptydów natriuretycznych i/lub wynik CPET	I

a klasa zaleceń

Skróty: CPET – sercowo-płucny test wysiłkowy, CTPA – angiografia płucna / angiogram płucny metodą tomografii komputerowej, CTEPH – przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne, CUS – ultrasonografia uciskowa, DVT – zakrzepica żył głębokich, INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany, LMWH – heparyna drobnocząsteczkowa, MRA – angiografia metodą rezonansu magnetycznego, NOAC – doustny antykoagulant niebędący antagonistą witaminy K, PE – zatorowość płucna, UFH – heparyna niefrakcjonowana, VKA – antagonisty witaminy K, V/Q – wentylacyjno-perfuzyjna (scyntygrafia płuc), VTE – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

gaciones Cardiovasculares, Madryt, Hiszpania; Cardiology, Hospital Universitario 12 de Octubre & i+12 Research Institute, Madryt, Hiszpania; CIBERCIV, Madryt, Hiszpania; **Geert-Jan Geersing**, Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, Holandia; **Veli-Pekka Harjola**, Emergency Medicine, Department of Emergency Medicine and Services, Helsinki University, Helsinki University Hospital, Helsinki, Finlandia; **Menno V. Huisman**, Thrombosis and Hemostasis, Leiden University Medical Center, Lejda, Holandia; **Marc Humbert**, Service de Pneumologie, Hôpital Bicêtre, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Univ. Paris-Sud, Université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, Francja; **Catriona Sian Jennings**, National Heart and Lung Institute (NHLI), Imperial College London, Londyn, Wielka Brytania; **David Jiménez**, Respiratory Department, Ramón y Cajal Hospital and Alcalá University, IRYCIS, Madryt, Hiszpania; **Nils Kucher**, Angiology, University Hospital, Zurych, Szwajcaria; **Irene Marthe Lang**, Cardiology, Medical University of Vienna, Wiedeń, Austria; **Mareike Lankeit**, Department of Internal Medicine and Cardiology, Campus Virchow Klinikum, Charité University Medicine Berlin, Berlin, Niemcy; Center for Thrombosis and Hemostasis, University Medical Center Mainz, Moguncja, Niemcy; Clinic of Cardiology and Pneumology, University Medical Center Göttingen, Getynga, Niemcy; **Roberto Lorusso**, Cardio-Thoracic Surgery Department, Heart and Vascular Centre, Maastricht University Medical Centre (MUMC), Cardiovascular

Research Institute Maastricht (CARIM), Maastricht, Holandia; **Lucia Mazzolai**, Department of Angiology, CHUV, Lozanna, Szwajcaria; **Nicolas Meneveau**, Department of Cardiology, University Hospital Jean Minjot and EA3920, University of Franche-Comté, Besançon, Francja; **Fionnuala Ní Áinle**, Haematology, Rotunda and Mater University Hospitals, Dublin, University College Dublin, Dublin, Irlandia; **Paolo Prandoni**, Arianna Foundation on Anticoagulation, Bolonia, Włochy; **Piotr Pruszczyk**, Department of Internal Medicine and Cardiology, Medical University of Warsaw, Warszawa, Polska; **Marc Righini**, Division of Angiology and Hemostasis, Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine, Genewa, Szwajcaria; **Adam Torbicki**, Department of Pulmonary Circulation, Thromboembolic Diseases and Cardiology, Centre of Postgraduate Medical Education, Warsaw, ECZ-Otwork, Polska; **Eric Van Belle**, Cardiology, Institut Coeur Poumon CHU de Lille and INSERM U1011 Lille, Lille, Francja; **José Luis Zamorano**, Cardiology, Hospital Ramón y Cajal, Madryt, Hiszpania.

Komisja ESC ds. Wytycznych Postępowania (CPG): Stephan Windecker (Przewodniczący; Szwajcaria), Victor Aboyans (Francja), Colin Baigent (Wielka Brytania), Jean-Philippe Collet (Francja), Veronica Dean (Francja), Victoria Delgado (Holandia), Donna Fitzsimons (Wielka Brytania), Chris P. Gale (Wielka Brytania), Diederick E. Grobbee (Holandia), Sigrun Halvorsen (Norwegia), Gerhard Hindricks (Niemcy), Bernard Jung (Francja), Peter Juni (Kanada), Hugo A. Katus (Niemcy), Ulf Landmesser (Niemcy),

Christophe Leclercq (Francja), Maddalena Lettino (Włochy), Basil S. Lewis (Izrael), Bela Merklely (Węgry), Christian Mueller (Szwajcaria), Stefan E. Petersen (Wielka Brytania), Anna Sonia Petronio (Włochy), Dimitrios J. Richter (Grecja), Marco Roffi (Szwajcaria), Evgeny Shlyakhto (Rosja), Iain A. Simpson (Wielka Brytania), Miguel Sousa-Uva (Portugalia), Rhian M. Touyz (Wielka Brytania).

Narodowe towarzystwa kardiologiczne wchodzące w skład ESC aktywnie uczestniczyły w procesie recenzowania „Wytycznych ESC dotyczących diagnostyki i postępowania w ostrej zatorowości płucnej (2019)”:

Algeria: Algerian Society of Cardiology, Naïma Hammoudi; **Armenia:** Armenian Cardiologists Association, Hamlet Hayrapetyan; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Julia Mascherbauer; **Azerbejdżan:** Azerbaijan Society of Cardiology, Firdovsi Ibrahimov; **Belgia:** Belgian Society of Cardiology, Patrizio Lancellotti; **Białoruś:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Oleg Polonetsky; **Bułgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Mariya Tokmakova; **Chorwacja:** Croatian Cardiac Society, Bosko Skoric; **Cypr:** Cyprus Society of Cardiology, Ioannis Michaloliakos; **Czarnogóra:** Montenegro Society of Cardiology, Nebojsa Bulatovic; **Czechy:** Czech Society of Cardiology, Martin Hutyrá; **Dania:** Danish Society of Cardiology, Søren Mellekjær; **Egipt:** Egyptian Society of Cardiology, Mansour Mostafa; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Julia Reinmets; **Finnlandia:** Finnish Cardiac Society, Pertti Jääskeläinen; **Francja:** French Society of Cardiology, Denis Angoulvant; **Grecja:** Hellenic Society of Cardiology, George Giannakoulas; **Hiszpania:** Spanish Society of Cardiology, Borja Ibanez; **Kazachstan:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Akhmetzhan Sugraliyev; **Kosowo:** Kosovo Society of Cardiology, Ibadete Bytyçi; **Litwa:** Lithuanian Society of Cardiology, Egle Ereminiene; **Luksemburg:** Luxembourg Society of Cardiology, Steve Huijnen; **Łotwa:** Latvian Society of Cardiology, Aija Maca; **Macedonia Północna:** North Macedonian Society of Cardiology, Marijan Bosevski; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Robert Xuereb; **Maroko:** Moroccan Society of Cardiology, Ilyasse Asfalou; **Mołdawia:** Moldavian Society of Cardiology, Nadejda Diaconu; **Niemcy:** German Cardiac Society, Johann Bauersachs; **Norwegia:** Norwegian Society of Cardiology, Sigrun Halvorsen; **Portugalia:** Portuguese Society of Cardiology, Daniel Ferreira; **Polska:** Polish Cardiac Society, Bożena Sobkowicz; **Rosja:** Russian Society of Cardiology, Olga Moiseeva; **Rumunia:** Romanian Society of Cardiology, Antoniu Octavian Petris; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Marco Zavatta; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Slobodan Obradovic; **Słowacja:** Slovak Society of Cardiology, Iveta Šimkova; **Słowenia:** Slovenian

Society of Cardiology, Peter Radsel; **Szwajcaria:** Swiss Society of Cardiology, Drahomir Aujesky; **Szwecja:** Swedish Society of Cardiology, Gerhard Wikström; **Turcja:** Turkish Society of Cardiology, Cihangir Kaymaz; **Ukraina:** Ukrainian Association of Cardiology, Alexander Parkhomenko; **Węgry:** Hungarian Society of Cardiology, Endre Zima; **Wielka Brytania:** British Cardiovascular Society, Joanna Pepke-Zaba; **Włochy:** Italian Federation of Cardiology, Carmine Dario Vizza.

17. Piśmiennictwo

- Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, Brekelmans MPA, Buller HR, Elias A, Farge D, Konstantinides S, Palareti G, Prandoni P, Righini M, Torbicki A, Vlachopoulos C, Brodmann M. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J.* 2018; 39: 4208–4218.
- Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, Hylek EM, Kakkar A, Konstantinides SV, McCumber M, Ozaki Y, Wendelboe A, Weitz JI. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014; 34: 2363–2371.
- Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res.* 2016; 118: 1340–1347.
- Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja KP, Munzel T, Konstantinides SV, Lankeit M. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J.* 2020; 41: 522–529.
- de Miguel-Diez J, Jimenez-Garcia R, Jimenez D, Monreal M, Guijarro R, Otero R, Hernandez-Barrera V, Trujillo-Santos J, Lopez de Andres A, Carrasco-Garrido P. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in Spain from 2002 to 2011. *Eur Respir J.* 2014; 44: 942–950.
- Dentali F, Ageno W, Pomeroy F, Fenoglio L, Squizzato A, Bonzini M. Time trends and case fatality rate of in-hospital treated pulmonary embolism during 11 years of observation in Northwestern Italy. *Thromb Haemost.* 2016; 115: 399–405.
- Lehnert P, Lange T, Moller CH, Olsen PS, Carlsen J. Acute pulmonary embolism in a national Danish cohort: increasing incidence and decreasing mortality. *Thromb Haemost.* 2018; 118: 539–546.
- Barco S, Woerschling AL, Spyropoulos AC, Piovella F, Mahan CE. European Union-28: an annualised cost-of-illness model for venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2016; 115: 800–808.
- Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JJ, Bergqvist D, Brecht JG, Greer IA, Heit JA, Hutchinson JL, Kakkar AK, Mottier D, Oger E, Samama MM, Spannagl M, VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007; 98: 756–764.
- Jimenez D, de Miguel-Diez J, Guijarro R, Trujillo-Santos J, Otero R, Barba R, Muriel A, Meyer G, Yusen RD, Monreal M; RIETE Investigators. Trends in the management and outcomes of acute pulmonary embolism: analysis from the RIETE registry. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67: 162–170.
- Agarwal S, Clark D III, Sud K, Jaber WA, Cho L, Menon V. Gender disparities in outcomes and resource utilization for acute pulmonary embolism hospitalizations in the United States. *Am J Cardiol.* 2015; 116: 1270–1276.
- Roy PM, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F, Leveau P, Furber A; EMDEPU Study Group. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2006; 144: 157–164.
- Jimenez D, Bikdeli B, Barrios D, Morillo R, Nieto R, Guerassimova I, Muriel A, Jara-Palomares L, Moores L, Tapson V, Yusen RD, Monreal M; RIETE Investigators. Management appropriateness and outcomes of patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2018; 51: 1800445.
- Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med.* 2011; 171: 831–837.
- Shiraev TP, Omari A, Rushworth RL. Trends in pulmonary embolism morbidity and mortality in Australia. *Thromb Res.* 2013; 132: 19–25.
- Tsai J, Grosse SD, Grant AM, Hooper WC, Atrash HK. Trends in in-hospital deaths among hospitalizations with pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2012; 172: 960–961.
- Yang Y, Liang L, Zhai Z, He H, Xie W, Peng X, Wang C; Investigators for National Cooperative Project for Prevention and Treatment of PTE-DVT. Pulmonary embolism incidence and fatality trends in Chinese hospitals from 1997 to 2008: a multi-center registration study. *PLoS One.* 2011; 6: e26861.
- Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of pulmonary embolism: an update. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67: 976–990.
- Biss TT, Brandao LR, Kahr WH, Chan AK, Williams S. Clinical features and outcome of pulmonary embolism in children. *Br J Haematol.* 2008; 142: 808–818.

- 20 Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D, Bernstein M, Brisson L, Cairney B, DeSai D. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood*. 1994; 83: 1251–1257.
- 21 Stein PD, Kayali F, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: data from the National Hospital Discharge Survey. *J Pediatr*. 2004; 145: 563–565.
- 22 van Ommen CH, Heijboer H, Buller HR, Hirasings RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr*. 2001; 139: 676–681.
- 23 Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation*. 2012; 125: 2092–2099.
- 24 Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003; 107: 19–116.
- 25 Ku GH, White RH, Chew HK, Harvey DJ, Zhou H, Wun T. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival. *Blood*. 2009; 113: 3911–3917.
- 26 Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 458–464.
- 27 Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013; 122: 1712–1723.
- 28 Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005; 293: 715–722.
- 29 Gussoni G, Frasson S, La Regina M, Di Micco P, Monreal M; RIETE Investigators. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res*. 2013; 131: 24–30.
- 30 Blanco-Molina A, Rota L, Di Micco P, Brenner B, Trujillo-Santos J, Ruiz-Garnieta A, Monreal M; RIETE Investigators. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. *Thromb Haemost*. 2010; 103: 306–311.
- 31 Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Tirado R, Canas I, Riera A, Valdes M, Monreal M; RIETE Investigators. Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2009; 101: 478–482.
- 32 van Hylckama Vlieg A, Middeldorp S. Hormone therapies and venous thromboembolism: where are we now? *J Thromb Haemost*. 2011; 9: 257–266.
- 33 Lidgaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldstad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001–9. *BMJ*. 2011; 343: d6423.
- 34 de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 3: CD010813.
- 35 van Vlijmen EF, Wiewel-Verschueren S, Monster TB, Meijer K. Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2016; 14: 1393–1403.
- 36 Tricotel A, Collin C, Zureik M. Impact of the sharp changes in the use of contraception in 2013 on the risk of pulmonary embolism in France. *J Thromb Haemost*. 2015; 13: 1576–1580.
- 37 Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ*. 2001; 323: 131–134.
- 38 van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. The risk of deep venous thrombosis associated with injectable depot-medroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010; 30: 2297–2300.
- 39 Sweetland S, Beral V, Balkwill A, Liu B, Benson VS, Canonico M, Green J, Reeves GK; Million Women Study Collaborators. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost*. 2012; 10: 2277–2286.
- 40 Clayton TC, Gaskin M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of venous thromboembolism: case-control study through a general practice database. *Int J Epidemiol*. 2011; 40: 819–827.
- 41 Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet*. 2006; 367: 10751–1079.
- 42 Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008; 111: 4902–4907.
- 43 Dijk FN, Curtin J, Lord D, Fitzgerald DA. Pulmonary embolism in children. *Paediatr Respir Rev*. 2012; 13: 112–122.
- 44 Piazza G, Goldhaber SZ. Venous thromboembolism and atherothrombosis: an integrated approach. *Circulation*. 2010; 121: 2146–2150.
- 45 Steffen LM, Cushman M, Peacock JM, Heckbert SR, Jacobs DR Jr, Rosamond WD, Folsom AR. Metabolic syndrome and risk of venous thromboembolism: longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *J Thromb Haemost*. 2009; 7: 746–751.
- 46 Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP, Dethlefsen C, Tjønneland A, Overvad K. Anthropometry, body fat, and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *Circulation*. 2009; 120: 1850–1857.
- 47 Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2008; 117: 93–102.
- 48 Piazza G, Goldhaber SZ, Lessard DM, Goldberg RJ, Emery C, Spencer FA. Venous thromboembolism in patients with symptomatic atherosclerosis. *Thromb Haemost*. 2011; 106: 1095–1102.
- 49 Montecucco F, Mach F. Should we focus on “venous vulnerability” instead of “plaque vulnerability” in symptomatic atherosclerotic patients? *Thromb Haemost*. 2011; 106: 995–996.
- 50 Gresele P, Momi S, Migliacci R. Endothelium, venous thromboembolism and ischaemic cardiovascular events. *Thromb Haemost*. 2010; 103: 56–61.
- 51 Fox EA, Kahn SR. The relationship between inflammation and venous thrombosis – A systematic review of clinical studies. *Thromb Haemost*. 2005; 94: 362–365.
- 52 Wattanakit K, Lutsey PL, Bell EJ, Gornik H, Cushman M, Heckbert SR, Rosamond WD, Folsom AR. Association between cardiovascular disease risk factors and occurrence of venous thromboembolism. A time-dependent analysis. *Thromb Haemost*. 2012; 108: 508–515.
- 53 Enga KF, Braekkan SK, Hansen-Krone JJ, le Cessie S, Rosendaal FR, Hansen JB. Cigarette smoking and the risk of venous thromboembolism: the Tromsø Study. *J Thromb Haemost*. 2012; 10: 2068–2074.
- 54 Sorensen HT, Horvath-Puho E, Lash TL, Christiansen CF, Pesavento R, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Heart disease may be a risk factor for pulmonary embolism without peripheral deep venous thrombosis. *Circulation*. 2011; 124: 1435–1441.
- 55 Prandoni P, Pesavento R, Sorensen HT, Gennaro N, Dalla Valle F, Minotto I, Perina F, Pengo V, Pagnan A. Prevalence of heart diseases in patients with pulmonary embolism with and without peripheral venous thrombosis: findings from a cross-sectional survey. *Eur J Intern Med*. 2009; 20: 470–473.
- 56 Sorensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet*. 2007; 370: 1773–1779.
- 57 McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol*. 1971; 28: 288–294.
- 58 Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res*. 2000; 48: 23–33.
- 59 Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJC, Marques KJM, Marcus JT, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006; 291: H1731–H1737.
- 60 Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, Boonstra A, Allaart CP, Gotte MJ, Vonk-Noordegraaf A. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 750–757.
- 61 Mauritz GJ, Marcus JT, Westerhof N, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic period in pulmonary arterial hypertension is not a reflection of diastolic dysfunction. *Heart*. 2011; 97: 473–478.
- 62 Begieneman MP, van de Goot FR, van der Bilt IA, Vonk-Noordegraaf A, Spreuwenberg MD, Paulus WJ, van Hinsbergh VW, Visser FC, Niessen HW. Pulmonary embolism causes endomyocarditis in the human heart. *Heart*. 2008; 94: 450–456.
- 63 Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, Pruszczyk P, Konstantinides S. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation*. 2011; 124: 2716–2724.
- 64 Lankeit M, Kempf T, Dellas C, Cuny M, Tapken H, Peter T, Olschewski M, Konstantinides S, Wollert KC. Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177: 1018–1025.
- 65 Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, Gibbs JS, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svtil P, Vonk NA, Zamorano JL, Zompatori M. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014; 35: 3033–3073.
- 66 Burrows KS, Clark AR, Tawhai MH. Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulm Circ*. 2011; 1: 365–376.
- 67 Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blumel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation*. 1998; 97: 1946–1951.
- 68 Harjola VP, Mebazaa A, Celutkienė J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O, Crespo-Leiro MG, Falk V, Filippatos G, Gibbs S, Leite-Moreira A, Lassus J, Masip J, Mueller C, Mullens W, Naeije R, Nordegraaf AV, Parissis J, Riley JP, Ristic A, Rosano G, Rudiger A, Ruschitzka F, Seferovic P, Sztymf B, Vieillard-Baron A, Yilmaz MB, Konstantinides S. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18: 226–241.

- 69 Mebazaa A, Tolppanen H, Mueller C, Lassus J, DiSomma S, Baksyte G, Cecconi M, Choi DJ, Cohen Solal A, Christ M, Masip J, Arrigo M, Nouira S, Ojji D, Peacock F, Richards M, Sato N, Sliwa K, Spinar J, Thiele H, Yilmaz MB, Januzzi J. Acute heart failure and cardiogenic shock: a multidisciplinary practical guidance. *Intensive Care Med.* 2016; 42: 147–163.
- 70 Thiele H, Ohman EM, Desch S, Eitel I, de Waha S. Management of cardiogenic shock. *Eur Heart J.* 2015; 36: 1223–1230.
- 71 Righini M, Robert-Ebadi H, Le Gal G. Diagnosis of acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2017; 15: 1251–1261.
- 72 Dronkers CEA, van der Hulle T, Le Gal G, Kyrle PA, Huisman MV, Cannegieter SC, Klok FA; Subcommittee on Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease. Towards a tailored diagnostic standard for future diagnostic studies in pulmonary embolism: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2017; 15: 1040–1043.
- 73 Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, Thompson JR, Hiestand B, Briese BA, Pendleton RC, Miller CD, Kline JA. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57: 700–706.
- 74 Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, Allescia G, Pistolesi M. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159: 864–871.
- 75 Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998; 129: 997–1005.
- 76 Barco S, Ende-Verhaar YM, Becattini C, Jimenez D, Lankeit M, Huisman MV, Konstantinides SV, Klok FA. Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2018; 39: 4186–4195.
- 77 Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Ciamaichella M, Perlati M, Mumoli N, Bucherini E, Visona A, Bova C, Imberti D, Campostrini S, Barbar S; PESIT Investigators. Prevalence of pulmonary embolism among patients hospitalized for syncope. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1524–1531.
- 78 Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest.* 1997; 112: 974–979.
- 79 White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003; 107: 14–18.
- 80 Rodger MA, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H, Wells PS. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162: 2105–2108.
- 81 Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest.* 1996; 109: 78–81.
- 82 Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest.* 2000; 118: 33–38.
- 83 Shopp JD, Stewart LK, Emmett TW, Kline JA. Findings from 12-lead electrocardiography that predict circulatory shock from pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med.* 2015; 22: 1127–1137.
- 84 Sanders S, Doust J, Glasziou P. A systematic review of studies comparing diagnostic clinical prediction rules with clinical judgment. *PLoS One.* 2015; 10: e0128233.
- 85 Penalzoza A, Verschuren F, Meyer G, Quentin-Georget S, Soulie C, Thys F, Roy PM. Comparison of the unstructured clinician gestalt, the wells score, and the revised Geneva score to estimate pretest probability for suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med.* 2013; 62: 117–124 e2.
- 86 Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost.* 2000; 83: 416–420.
- 87 Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G, Huisman MV. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2008; 168: 2131–2136.
- 88 Gibson NS, Sohne M, Kruip MJHA, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, Wells PS, Buller HR; Christopher Study Investigators. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2008; 99: 229–234.
- 89 Douma RA, Mos IC, Erkens PM, Nizet TA, Durian MF, Hovens MM, van Houten AA, Hofstee HM, Klok FA, ten Cate H, Ullmann EF, Buller HR, Kamphuisen PW, Huisman MV; Prometheus Study Group. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med.* 2011; 154: 709–718.
- 90 Douma RA, Gibson NS, Gerdes VE, Buller HR, Wells PS, Perrier A, Le Gal G. Validity and clinical utility of the simplified Wells rule for assessing clinical probability for the exclusion of pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2009; 101: 197–200.
- 91 Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med.* 2006; 144: 165–171.
- 92 Ceriani E, Combescurc C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, Perrier A, Righini M. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2010; 8: 957–970.
- 93 Kline JA, Mitchell AM, Kabrhel C, Richman PB, Courtney DM. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2004; 2: 1247–1255.
- 94 Penalzoza A, Soulie C, Moumneh T, Delmez Q, Ghuyssen A, El Kouri D, Brice C, Marjanovic NS, Bouget J, Moustafa F, Trinh-Duc A, Le Gall C, Imsaad L, Chretien JM, Gable B, Girard P, Sanchez O, Schmidt J, Le Gal G, Meyer G, Delvaux N, Roy PM. Pulmonary embolism rule-out criteria (PERC) rule in European patients with low implicit clinical probability (PERCEPIC): a multicentre, prospective, observational study. *Lancet Haematol.* 2017; 4: e615–e621.
- 95 Freund Y, Cachanado M, Aubry A, Orsini C, Raynal PA, Feral-Pierssens AL, Charpentier S, Dumas F, Baair N, Truchot J, Desmettre T, Tazarourte K, Beaune S, Leleu A, Khellaf M, Wargon M, Bloom B, Rousseau A, Simon T, Riou B, Group PI. Effect of the pulmonary embolism rule-out criteria on suspected thromboembolic events among low-risk emergency department patients: the PROPER randomized clinical trial. *JAMA.* 2018; 319: 559–566.
- 96 Righini M, Le Gal G, De Lucia S, Roy PM, Meyer G, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2006; 95: 715–719.
- 97 Di Nisio M, Sohne M, Kamphuisen PW, Buller HR. D-dimer test in cancer patients with suspected acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2005; 3: 1239–1242.
- 98 Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, de Moerloose P, Slosman DO, Didier D, Junod A. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur Respir J.* 1999; 13: 1365–1370.
- 99 Chabloz P, Reber G, Boehlen F, Hohlfeld P, de Moerloose P. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol.* 2001; 115: 150–152.
- 100 Francalanci I, Comeglio P, Liotta AA, Cellai AP, Fedi S, Parretti E, Mello G, Prisco D, Abbate R. D-dimer concentrations during normal pregnancy, as measured by ELISA. *Thromb Res.* 1995; 78: 399–405.
- 101 Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdiere AL, Furber A, Revel MP, Howarth N, Davido A, Bounameaux H. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2005; 352: 1760–1768.
- 102 Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon J, Howarth N, Gourdiere AL, Leftheriotis G, Barghouth G, Cornuz J, Hayoz D, Bounameaux H. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med.* 2004; 116: 291–299.
- 103 Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, Fergie M, Kovacs G, Ward J, Kovacs MJ. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med.* 2001; 135: 98–107.
- 104 Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, Rodger M, Willemin WA, Le Gal G. VIDAS D-dimer in combination with clinical pretest probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost.* 2009; 101: 886–892.
- 105 Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med.* 2000; 109: 357–361.
- 106 Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuyssen A, Rutschmann OT, Sanchez O, Jaffrelot M, Trinh-Duc A, Le Gall C, Moustafa F, Principe A, Van Houten AA, Ten Wolde M, Douma RA, Hazelaar G, Erkens PM, Van Kralingen KW, Grootenboers MJ, Durian MF, Cheung YW, Meyer G, Bounameaux H, Huisman MV, Kamphuisen PW, Le Gal G. Age-adjusted Ddimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA.* 2014; 311: 1117–1124.
- 107 van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, Beenen LFM, van Bemmel T, van Es J, Faber LM, Hazelaar GM, Heringhaus C, Hofstee H, Hovens MMC, Kaasjager KAH, van Klink RCJ, Kruip M, Loeffen RF, Mairuhu ATA, Middeldorp S, Nijkeuter M, van der Pol LM, Schol-Gelok S, Ten Wolde M, Klok FA, Huisman MV, Years Study Group. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet.* 2017; 390: 289–297.
- 108 Howick J, Cals JW, Jones C, Price CP, Pluddemann A, Heneghan C, Berger MY, Buntinx F, Hickner J, Pace W, Badrick T, Van den Bruel A, Laurence C, van Weert HC, van Severen E, Parrella A, Thompson M. Current and future use of point-of-care tests in primary care: an international survey in Australia, Belgium, The Netherlands, the UK and the USA. *BMJ Open.* 2014; 4: e005611.
- 109 Kingma AEC, van Stel HF, Oudega R, Moons KGM, Geersing GJ. Multi-faceted implementation strategy to increase use of a clinical guideline for the diagnosis of deep venous thrombosis in primary care. *Fam Pract.* 2017; 34: 446–451.
- 110 Geersing GJ, Janssen KJ, Oudega R, Bax L, Hoes AW, Reitsma JB, Moons KG. Excluding venous thromboembolism using point of care D-dimer tests in outpatients: a diagnostic meta-analysis. *BMJ.* 2009; 339: b2990.
- 111 Geersing GJ, Erkens PM, Lucassen WA, Buller HR, Cate HT, Hoes AW, Moons KG, Prins MH, Oudega R, van Weert HC, Stoffers HE. Safe exclusion of pulmonary embolism using the Wells rule and qualitative D-dimer testing in primary care: prospective cohort study. *BMJ.* 2012; 345: e6564.

- 112** Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. *Radiology*. 2003; 227: 455–460.
- 113** Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, Delannoy V, Duhamel A, Remy J, Remy-Jardin M. Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis? *Radiology*. 2001; 219: 629–636.
- 114** Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA, Pleasance S, Le Gal G. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost*. 2010; 8: 1716–1722.
- 115** Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Leeper KV Jr, Popovich J Jr, Quinn DA, Sos TA, Sostman HD, Tapson VF, Wakefield TW, Weg JG, Woodard PK; PLOPED II Investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2006; 354: 2317–2327.
- 116** Reid JH, Coche EE, Inoue T, Kim EE, Dondi M, Watanabe N, Mariani G; International Atomic Energy Agency Consultants' Group. Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the role of lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009; 36: 505–521.
- 117** Waxman AD, Bajc M, Brown M, Fahey FH, Freeman LM, Haramati LB, Julien P, Le Gal G, Neilly B, Rabin J, Soudry G, Tapson V, Torbati S, Kauffman J, Ahuja S, Donohoe K. Appropriate use criteria for ventilation-perfusion imaging in pulmonary embolism: summary and excerpts. *J Nucl Med*. 2017; 58: 13N–15N.
- 118** Sostman HD, Coleman RE, DeLong DM, Newman GE, Paine S. Evaluation of revised criteria for ventilation-perfusion scintigraphy in patients with suspected pulmonary embolism. *Radiology*. 1994; 193: 103–107.
- 119** Gottschalk A, Sostman HD, Coleman RE, Juni JE, Thrall J, McKusick KA, Froelich JW, Alavi A. Ventilation-perfusion scintigraphy in the PLOPED study. Part II. Evaluation of the scintigraphic criteria and interpretations. *J Nucl Med*. 1993; 34: 1119–1126.
- 120** Glaser JE, Chamrath M, Haramati LB, Esses D, Freeman LM. Successful and safe implementation of a trinary interpretation and reporting strategy for V/Q lung scintigraphy. *J Nucl Med*. 2011; 52: 1508–1512.
- 121** Bajc M, Olsson B, Palmer J, Jonson B. Ventilation/perfusion SPECT for diagnosis of pulmonary embolism in clinical practice. *J Intern Med*. 2008; 264: 379–387.
- 122** Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, Kovacs MJ, Morris T, Hirsch A, Lang E, Stiell I, Kovacs G, Dreyer J, Dennie C, Cartier Y, Barnes D, Burton E, Pleasance S, Skedgel C, O'Rourke K, Wells PS. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007; 298: 2743–2753.
- 123** Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, Matta F, Hull R, Goodman L. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PLOPED II study. *Radiology*. 2008; 246: 941–946.
- 124** Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ*. 2005; 331: 259.
- 125** van Es J, Douma RA, Hezemans RE, Penalzoza A, Motte S, Erkens PG, Durian MF, van Eck-Smit BL, Kamphuisen PW. Accuracy of X-ray with perfusion scan in young patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2015; 136: 221–224.
- 126** Gutte H, Mortensen J, Jensen CV, Johnbeck CB, von der Recke P, Petersen CL, Kjaergaard J, Kristoffersen US, Kjaer A. Detection of pulmonary embolism with combined ventilation-perfusion SPECT and low-dose CT: head-to-head comparison with multidetector CT angiography. *J Nucl Med*. 2009; 50: 1987–1992.
- 127** Reintartz P, Wildberger JE, Schaefer W, Nowak B, Mahnenk AH, Buell U. Tomographic imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: a comparison between V/Q lung scintigraphy in SPECT technique and multislice spiral CT. *J Nucl Med*. 2004; 45: 1501–1508.
- 128** Collart JP, Roelants V, Vanpee D, Lacrosse M, Trigaux JP, Delaunois L, Gillet JB, De CP, Vander BT. Is a lung perfusion scan obtained by using single photon emission computed tomography able to improve the radionuclide diagnosis of pulmonary embolism? *Nucl Med Commun*. 2002; 23: 1107–1113.
- 129** Kumar N, Xie K, Mar W, Anderson TM, Carney B, Mehta N, Machado R, Blend MJ, Lu Y. Software-based hybrid perfusion SPECT/CT provides diagnostic accuracy when other pulmonary embolism imaging is indeterminate. *Nucl Med Mol Imaging*. 2015; 49: 303–311.
- 130** Ling IT, Naqvi HA, Siew TK, Loh NK, Ryan GF. SPECT ventilation perfusion scanning with the addition of low-dose CT for the investigation of suspected pulmonary embolism. *Intern Med J*. 2012; 42: 1257–1261.
- 131** Le Duc-Pennec A, Le Roux PY, Cornily JC, Jaffrelot M, Delluc A, de Saint-Martin L, Guillo P, Le Gal G, Salau PY, Leroyer C. Diagnostic accuracy of single-photon emission tomography ventilation/perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest*. 2012; 141: 381–387.
- 132** Simanek M, Koranda P. The benefit of personalized hybrid SPECT/CT pulmonary imaging. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2016; 6: 215–222.
- 133** Qanadli SD, Hajjam ME, Mesurolle B, Barre O, Bruckert F, Joseph T, Mignon F, Vieillard-Baron A, Dubourg O, Lacombe P. Pulmonary embolism detection: prospective evaluation of dual-section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. *Radiology*. 2000; 217: 447–455.
- 134** Investigators P. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA*. 1990; 263: 2753–2759.
- 135** Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology*. 1999; 210: 689–691.
- 136** Diffin DC, Leyendecker JR, Johnson SP, Zucker RJ, Grebe PJ. Effect of anatomic distribution of pulmonary emboli on interobserver agreement in the interpretation of pulmonary angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 1998; 171: 1085–1089.
- 137** Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA, Vreim CE, Terrin ML, Weg JG. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 1992; 85: 462–468.
- 138** Engelberger RP, Kucher N. Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism. *Circulation*. 2011; 124: 2139–2144.
- 139** Revel MP, Sanchez O, Couchon S, Planquette B, Hernigou A, Niarra R, Meyer G, Chatellier G. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the 'IRM-EP' study. *J Thromb Haemost*. 2012; 10: 743–750.
- 140** Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Jablonski KA, Leeper KV Jr, Naidich DP, Sak DJ, Sostman HD, Tapson VF, Weg JG, Woodard PK; PLOPED III (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis II) Investigators. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PLOPED III). *Ann Intern Med*. 2010; 152: 434–443, W142–W143.
- 141** Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, Lockwood CJ, Boiselle PM, Hurwitz LM, James AH, McCullough LB, Menda Y, Paidas MJ, Royal HD, Tapson VF, Winer-Muram HT, Chervenak FA, Cody DD, McNitt-Gray MF, Stave CD, Tuttle BD. An official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology clinical practice guideline: evaluation of suspected pulmonary embolism in pregnancy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184: 1200–1208.
- 142** Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, Conti A, Agnelli G, Berni G. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation*. 2000; 101: 2817–2822.
- 143** Torbicki A, Kurzyrna M, Czurzynski M, Pruszczyk P, Pacho R, Kuch-Wocial A, Szulc M. Proximal pulmonary emboli modify right ventricular ejection pattern. *Eur Respir J*. 1999; 13: 616–621.
- 144** Bova C, Greco F, Misuraca G, Serafini O, Crocco F, Greco A, Noto A. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Emerg Med*. 2003; 21: 180–183.
- 145** Kurnicka K, Lichodziejewska B, Golszsek S, Dzikowska-Diduch O, Zdonczyk O, Kozłowska M, Kostrubiec M, Czurzynski M, Palczewski P, Grudka K, Krupa M, Koc M, Pruszczyk P. Echocardiographic pattern of acute pulmonary embolism: analysis of 511 consecutive patients. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016; 29: 907–913.
- 146** Kurzyrna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijałkowska A, Kober J, Onisz K, Kuca P, Tomkowski W, Burakowski J, Wawrzynska L. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2002; 90: 507–511.
- 147** Casazza F, Bongarzone A, Capozzi A, Agostoni O. Regional right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism and right ventricular infarction. *Eur J Echocardiogr*. 2005; 6: 11–4.
- 148** Pruszczyk P, Golszsek S, Lichodziejewska B, Kostrubiec M, Kurnicka K, Dzikowska-Diduch O, Palczewski P, Wyżgal A. Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014; 7: 553–560.
- 149** Lobo JL, Holley A, Tapson V, Moores L, Oribe M, Barrón M, Otero R, Nauffal D, Valle R, Monreal M, Yusen RD, Jiménez D; PROTECT and RIETE investigators. Prognostic significance of tricuspid annular displacement in normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2014; 12: 1020–1027.
- 150** Platz E, Hassanein AH, Shah A, Goldhaber SZ, Solomon SD. Regional right ventricular strain pattern in patients with acute pulmonary embolism. *Echocardiography*. 2012; 29: 464–470.
- 151** Sugiura E, Dohi K, Onishi K, Takamura T, Tsuji A, Ota S, Yamada N, Nakamura M, Nobori T, Ito M. Reversible right ventricular regional non-uniformity quantified by speckle-tracking strain imaging in patients with acute pulmonary thromboembolism. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009; 22: 1353–1359.
- 152** Dresden S, Mitchell P, Rahimi L, Leo M, Rubin-Smith J, Bibi S, White L, Langlois B, Sullivan A, Carmody K. Right ventricular dilatation on bedside echocardiography performed by emergency physicians aids in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Emerg Med*. 2014; 63: 16–24.
- 153** Casazza F, Becattini C, Guglielmelli E, Floriani I, Morrone V, Caponi C, Pizzorno L, Masotti L, Bongarzone A, Pignataro L. Prognostic significance of free-floating right heart thromboemboli in acute pulmonary embolism: results from the Italian Pulmonary Embolism Registry. *Thromb Haemost*. 2014; 111: 53–57.
- 154** Mansencal N, Attias D, Caille V, Desperramons J, Guiader J, El Hajjam M, Lacombe P, Abi Nasr I, Jardin F, Vieillard-Baron A, Dubourg O. Computed tomography for the detection of free-floating thrombi in the right heart in acute pulmonary embolism. *Eur Radiol*. 2011; 21: 240–245.
- 155** Torbicki A, Galié N, Covezzoli A, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ; ICOPER Study Group. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from

the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 2245–2251.

156 Casazza F, Bongarzone A, Centonze F, Morpurgo M. Prevalence and prognostic significance of right-sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 1997; 79: 1433–1435.

157 Koc M, Kostrubiec M, Elikowski W, Meneveau N, Lankeit M, Grifoni S, Kuch-Wocial A, Petris A, Zaborska B, Stefanovic BS, Hugues T, Torbicki A, Konstantinides S, Pruszczyk P, RIHTER Investigators. Outcome of patients with right heart thrombi: the Right Heart Thrombi European Registry. *Eur Respir J.* 2016; 47: 869–875.

158 Barrios D, Rosa-Salazar V, Morillo R, Nieto R, Fernandez S, Zamorano JL, Monreal M, Torbicki A, Yusen RD, Jimenez D. Prognostic significance of right heart thrombi in patients with acute symptomatic pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2017; 151: 409–416.

159 Barrios D, Rosa-Salazar V, Jiménez D, Morillo R, Muriel A, Del Toro J, López-Jiménez L, Farge-Bancel D, Yusen R, Monreal M; RIETE investigators. Right heart thrombi in pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2016; 48: 1377–1385.

160 Guerin L, Couturaud F, Parent F, Revel MP, Gillaizeau F, Planquette B, Pontal D, Guegan M, Simonneau G, Meyer G, Sanchez O. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2014; 112: 598–605.

161 Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Dodd PE, Ockelford PA, Coates G, Gill GJ, Turpie AG, Doyle DJ, Buller HR, Raskob GE. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med.* 1983; 98: 891–899.

162 Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998; 128: 243–243.

163 Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998; 129: 1044–1049.

164 Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, Rutschmann O, Nonent M, Cornuz J, Thys F, Le Manach CP, Revel MP, Poletti PA, Meyer G, Mottier D, Perneger T, Bounameaux H, Perrier A. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2008; 371: 13431–3452.

165 Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perriers A, Bounameaux H. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost.* 2006; 95: 963–966.

166 Da Costa Rodrigues J, Alzuphar S, Combescurc C, Le Gal G, Perrier A. Diagnostic characteristics of lower limb venous compression ultrasonography in suspected pulmonary embolism: a meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2016; 14: 1765–1772.

167 Nazerian P, Volpicelli G, Gigli C, Lamorte A, Grifoni S, Vanni S. Diagnostic accuracy of focused cardiac and venous ultrasound examinations in patients with shock and suspected pulmonary embolism. *Intern Emerg Med.* 2018; 13: 567–574.

168 Rademaker J, Grieshaber V, Hidajat N, Oestmann JW, Felix R. Combined CT pulmonary angiography and venography for diagnosis of pulmonary embolism and deep vein thrombosis: radiation dose. *J Thorac Imaging.* 2001; 16: 297–299.

169 Kucher N, Luder CM, Dornhofer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2003; 24: 366–376.

170 Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM, Reitsma JB, Moons KG, Buller H, van Weert HC. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a metaanalysis. *Ann Intern Med.* 2011; 155: 448–460.

171 van Belle A, Buller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, Kramer MH, Kruij MJ, Kwakkel-van Erp JM, Leebeek FW, Nijkeuter M, Prins MH, Sohne M, Tick LW. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA.* 2006; 295: 172–179.

172 Musset D, Parent F, Meyer G, Maître S, Girard P, Leroyer C, Revel MP, Carette MF, Laurent M, Charbonnier B, Laurent F, Mal H, Nonent M, Lancar R, Grenier P, Simonneau G; Evaluation du Scanner Spirale dans l'Embolie Pulmonaire study group. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet.* 2002; 360: 1914–1920.

173 Kruij MJ, Slob MJ, Schijven JHEM, van der Heul C, Buller HR. Use of a clinical decision rule in combination with D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism – A prospective management study. *Arch Intern Med.* 2002; 162: 1631–1635.

174 Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D, Didier D, Unger PF, Patenaude JV, Bounameaux H. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet.* 1999; 353: 190–195.

175 Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AWS, Buller HR, Zwiderman AH, Bossuyt PMM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2007; 5: 296–304.

176 Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, Biel RK, Bharadia V, Kalra NK. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2004; 140: 589–602.

177 Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, Kossovsky M, Bressollette L, Meyer G, Perrier A, Bounameaux H. Complete venous ultrasound in outpatients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2009; 7: 406–412.

178 Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, Renaud B, Verhamme P, Stone RA, Legall C, Sanchez O, Pugh NA, N'Gako A, Cornuz J, Hugli O, Beer HJ, Perrier A, Fine MJ, Yealy DM. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, openlabel, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 2011; 378: 41–48.

179 Meyer G, Vicaute E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, Bluhmki E, Bouvaist H, Brenner B, Couturaud F, Dellas C, Empen K, Franca A, Galie N, Geibel A, Goldhaber SZ, Jimenez D, Kozak M, Kupatt C, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Meneveau N, Pacouret G, Palazzini M, Petris A, Pruszczyk P, Rugolotto M, Salvi A, Schellong S, Sebbane M, Sobkowicz B, Stefanovic BS, Thiele H, Torbicki A, Verschuren F, Konstantinides SV; PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1402–1411.

180 Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M, Hamon M. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care.* 2011; 15: R103.

181 Sanchez O, Trinquart L, Colombet J, Durieux P, Huisman MV, Chatellier G, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J.* 2008; 29: 1569–1577.

182 Doyen D, Castellani M, Moceri P, Chiche O, Lazdunski R, Bertora D, Cerboni P, Chaussade C, Ferrari E. Patent foramen ovale and stroke in intermediate-risk pulmonary embolism. *Chest.* 2014; 146: 967–973.

183 Goliszek S, Wisniewska M, Kurnicka K, Lichodziejewska B, Ciurzynski M, Kostrubiec M, Golebiowski M, Babuch M, Paczynska M, Koc M, Palczewski P, Wyzgal A, Pruszczyk P. Patent foramen ovale increases the risk of acute ischemic stroke in patients with acute pulmonary embolism leading to right ventricular dysfunction. *Thromb Res.* 2014; 134: 1052–1056.

184 Becattini C, Agnelli G, Vedovati MC, Pruszczyk P, Casazza F, Grifoni S, Salvi A, Bianchi M, Douma R, Konstantinides S, Lankeit M, Duranti M. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test. *Eur Heart J.* 2011; 32: 1657–1663.

185 Meinel FG, Nance JW Jr, Schoepf UJ, Hoffmann VS, Thierfelder KM, Costello P, Goldhaber SZ, Bamberg F. Predictive value of computed tomography in acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2015; 128: 747–759.e2.

186 Côté B, Jiménez D, Planquette B, Roche A, Marey J, Pastré J, Meyer G, Sanchez O. Prognostic value of right ventricular dilatation in patients with low-risk pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2017; 50: 1701611.

187 George E, Kumamaru KK, Ghosh N, Gonzalez Quesada C, Wake N, Bedayat A, Dunne RM, Saboo SS, Khandelwal A, Hunsaker AR, Rybicki FJ, Gerhard-Herman M. Computed tomography and echocardiography in patients with acute pulmonary embolism: part 2: prognostic value. *J Thorac Imaging.* 2014; 29: W7–W12.

188 Etesamifard N, Shirani S, Jenab Y, Lotfi-Tokaldany M, Pourjafari M, Jalali A. Role of clinical and pulmonary computed tomography angiographic parameters in the prediction of short- and long-term mortality in patients with pulmonary embolism. *Intern Emerg Med.* 2016; 11: 405–413.

189 Aviram G, Soikher E, Bendet A, Shmueli H, Ziv-Baran T, Amitai Y, Friedensohn L, Berliner S, Meilik A, Topilsky Y. Prediction of mortality in pulmonary embolism based on left atrial volume measured on CT pulmonary angiography. *Chest.* 2016; 149: 667–675.

190 Aviram G, Sirota-Cohen C, Steinvil A, Keren G, Banai S, Sosna J, Berliner S, Rogowski O. Automated volumetric analysis of four cardiac chambers in pulmonary embolism: a novel technology for fast risk stratification. *Thromb Haemost.* 2012; 108: 384–393.

191 Kang DK, Thilo C, Schoepf UJ, Barraza JM Jr, Nance JW Jr, Bastarrica G, Abro JA, Ravenel JG, Costello P, Goldhaber SZ. CT signs of right ventricular dysfunction: prognostic role in acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011; 4: 841–849.

192 Bach AG, Nansalmaa B, Kranz J, Taute BM, Wienke A, Schramm D, Surov A. CT pulmonary angiography findings that predict 30-day mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Eur J Radiol.* 2015; 84: 332–337.

193 Aviram G, Cohen D, Steinvil A, Shmueli H, Keren G, Banai S, Berliner S, Rogowski O. Significance of reflux of contrast medium into the inferior vena cava on computerized tomographic pulmonary angiogram. *Am J Cardiol.* 2012; 109: 432–437.

194 Bajaj A, Saleeb M, Rathor P, Sehgal V, Kabak B, Hosur S. Prognostic value of troponins in acute nonmassive pulmonary embolism: a meta-analysis. *Heart Lung.* 2015; 44: 327–334.

195 Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation.* 2007; 116: 427–433.

196 Kaeberich A, Seeber V, Jimenez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, Giannitsis E, Pruszczyk P, Konstantinides S, Lankeit M. Age-adjusted high-sensitivity troponin T cut-off value for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2015; 45: 1323–1331.

197 Lankeit M, Friesen D, Aschoff J, Dellas C, Hasenfuss G, Katus H, Konstantinides S, Giannitsis E. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2010; 31: 1836–1844.

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

- 199 Puls M, Dellas C, Lankeit M, Olschewski M, Binder L, Geibel A, Reiner C, Schafer K, Hasenfuss G, Konstantinides S. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2007; 28: 224–229.
- 200 Dellas C, Puls M, Lankeit M, Schafer K, Cuny M, Berner M, Hasenfuss G, Konstantinides S. Elevated heart-type fatty acid-binding protein levels on admission predict an adverse outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 2150–2157.
- 201 Dellas C, Lobo JL, Rivas A, Ballaz A, Portillo AK, Nieto R, Del Rey JM, Zamorano JL, Lankeit M, Jimenez D. Risk stratification of acute pulmonary embolism based on clinical parameters, H-FABP and multidetector CT. *Int J Cardiol*. 2018; 265: 223–228.
- 202 Bajaj A, Rathor P, Sehgal V, Shetty A, Kabak B, Hosur S. Risk stratification in acute pulmonary embolism with heart-type fatty acid-binding protein: a meta-analysis. *J Crit Care*. 2015; 30: 1151.e17.
- 203 Henzler T, Roeger S, Meyer M, Schoepf UJ, Nance JW Jr, Haghi D, Kaminski WE, Neumaier M, Schoenberg SO, Fink C. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur Respir J*. 2012; 39: 919–926.
- 204 Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178: 425–430.
- 205 Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003; 108: 2191–2194.
- 206 Agterof MJ, Schutgens RE, Snijder RJ, Epping G, Peltenburg HG, Posthuma EF, Hardeman JA, van der GR, Koster T, Prins MH, Biesma DH. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. *J Thromb Haemost*. 2010; 8: 1235–1241.
- 207 Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, Dellas C, Kuhnert K, Hasenfuss G, Pruszczyk P, Konstantinides S. Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2014; 43: 1669–1677.
- 208 Vanni S, Viviani G, Baioni M, Pepe G, Nazerian P, Socci F, Bartolucci M, Bartolini M, Grifoni S. Prognostic value of plasma lactate levels among patients with acute pulmonary embolism: the thrombo-embolism lactate outcome study. *Ann Emerg Med*. 2013; 61: 330–338.
- 209 Vanni S, Jimenez D, Nazerian P, Morello F, Parisi M, Daghini E, Pratesi M, Lopez R, Bedate P, Lobo JL, Jara-Palomares L, Portillo AK, Grifoni S. Short-term clinical outcome of normotensive patients with acute PE and high plasma lactate. *Thorax*. 2015; 70: 333–338.
- 210 Vanni S, Nazerian P, Bova C, Bondi E, Morello F, Pepe G, Paladini B, Liedl G, Cangiolli E, Grifoni S, Jimenez D. Comparison of clinical scores for identification of patients with pulmonary embolism at intermediate-high risk of adverse clinical outcome: the prognostic role of plasma lactate. *Intern Emerg Med*. 2017; 12: 657–665.
- 211 Kostrubiec M, Plywaczewska M, Jiménez D, Lankeit M, Ciurzynski M, Konstantinides S, Pruszczyk P. The prognostic value of renal function in acute pulmonary embolism: a multi-centre cohort study. *Thromb Haemost*. 2019; 119: 140–148.
- 212 Kostrubiec M, Labyk A, Pedowska-Wloszek J, Dzikowska-Diduch O, Wojciechowski A, Garlinska M, Ciurzynski M, Pruszczyk P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C and eGFR indicate acute kidney injury and predict prognosis of patients with acute pulmonary embolism. *Heart*. 2012; 98: 1221–1228.
- 213 Zhou XY, Chen HL, Ni SS. Hyponatremia and short-term prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017; 227: 251–256.
- 214 Vuilleumier N, Simona A, Mean M, Limacher A, Lescuyer P, Gerstel E, Bounameaux H, Aujesky D, Righini M. Comparison of cardiac and non-cardiac biomarkers for risk stratification in elderly patients with non-massive pulmonary embolism. *PLoS One*. 2016; 11: e0155973.
- 215 Wyzgal A, Koc M, Pachó S, Bielecki M, Wawrzyniak R, Kostrubiec M, Ciurzynski M, Kurnicka K, Golszek S, Paczynska M, Palczewski P, Pruszczyk P. Plasma copeptin for short term risk stratification in acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41: 563–568.
- 216 Hellenkamp K, Schwung J, Rossmann H, Kaeberich A, Wachter R, Hasenfuss G, Konstantinides S, Lankeit M. Risk stratification of normotensive pulmonary embolism: prognostic impact of copeptin. *Eur Respir J*. 2015; 46: 1701–1710.
- 217 Hellenkamp K, Pruszczyk P, Jimenez D, Wyzgal A, Barrios D, Ciurzynski M, Morillo R, Hobohm L, Keller K, Kurnicka K, Kostrubiec M, Wachter R, Hasenfuss G, Konstantinides S, Lankeit M. Prognostic impact of copeptin in pulmonary embolism: a multicentre validation study. *Eur Respir J*. 2018; 51: 1702037.
- 218 Jimenez D, Lobo JL, Fernandez-Golfin C, Portillo AK, Nieto R, Lankeit M, Konstantinides S, Prandoni P, Muriel A, Yusen RD, PROTECT Investigators. Effectiveness of prognosticating pulmonary embolism using the ESC algorithm and the Bova score. *Thromb Haemost*. 2016; 115: 827–834.
- 219 Hobohm L, Hellenkamp K, Hasenfuss G, Munzel T, Konstantinides S, Lankeit M. Comparison of risk assessment strategies for not-high-risk pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2016; 47: 1170–1178.
- 220 Fernandez C, Bova C, Sanchez O, Prandoni P, Lankeit M, Konstantinides S, Vanni S, Fernandez-Golfin C, Yusen RD, Jimenez D. Validation of a model for identification of patients at intermediate to high risk for complications associated with acute symptomatic pulmonary embolism. *Chest*. 2015; 148: 211–218.
- 221 Bova C, Sanchez O, Prandoni P, Lankeit M, Konstantinides S, Vanni S, Jimenez D. Identification of intermediate-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2014; 44: 694–703.
- 222 Dellas C, Tschepe M, Seeber V, Zwiener J, Kuhnert K, Schafer K, Hasenfuss G, Konstantinides S, Lankeit M. A novel H-FABP assay and a fast prognostic score for risk assessment of normotensive pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2014; 111: 996–1003.
- 223 Lankeit M, Friesen D, Schafer K, Hasenfuss G, Konstantinides S, Dellas C. A simple score for rapid risk assessment of non-high-risk pulmonary embolism. *Clin Res Cardiol*. 2013; 102: 73–80.
- 224 Committee TPS. Single-bolus tenecteplase plus heparin compared with heparin alone for normotensive patients with acute pulmonary embolism who have evidence of right ventricular dysfunction and myocardial injury: rationale and design of the Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) trial. *Am Heart J*. 2012; 163: 33–38.
- 225 Donze J, Le Gal G, Fine MJ, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, Cornuz J, Meyer G, Perrier A, Righini M, Aujesky D. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2008; 100: 943–948.
- 226 Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, Roy PM, Fine MJ. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172: 1041–1046.
- 227 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.
- 228 Kohn CG, Mearns ES, Parker MW, Hernandez AV, Coleman CI. Prognostic accuracy of clinical prediction rules for early post-pulmonary embolism all-cause mortality: a bivariate meta-analysis. *Chest*. 2015; 147: 1043–1062.
- 229 Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gomez V, Lobo JL, Uresandi F, Otero R, Monreal M, Muriel A, Yusen RD; RIETE Investigators. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2010; 170: 1383–1389.
- 230 Righini M, Roy PM, Meyer G, Verschuren F, Aujesky D, Le Gal G. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2011; 9: 2115–2117.
- 231 Sam A, Sanchez D, Gomez V, Wagner C, Kopečna D, Zamarro C, Moores L, Aujesky D, Yusen R, Jimenez Castro D. The shock index and the simplified PESI for identification of low-risk patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2011; 37: 762–766.
- 232 Jiménez D, Aujesky D, Diaz G, Monreal M, Otero R, Martí D, Marin E, Aracil E, Sueiro A, Yusen RD; RIETE Investigators. Prognostic significance of deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181: 983–991.
- 233 Becattini C, Cohen AT, Agnelli G, Howard L, Castejon B, Trujillo-Santos J, Monreal M, Perrier A, Yusen RD, Jiménez D. Risk stratification of patients with acute symptomatic pulmonary embolism based on presence or absence of lower extremity DVT: systematic review and Meta-analysis. *Chest*. 2016; 149: 192–200.
- 234 Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B, Sanchez O, Konstantinides SV, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2019; 40: 902–910.
- 235 Becattini C, Agnelli G, Lankeit M, Masotti L, Pruszczyk P, Casazza F, Vanni S, Nitti C, Kamphuisen P, Vedovati MC, De Natale MG, Konstantinides S. Acute pulmonary embolism: mortality prediction by the 2014 European Society of Cardiology risk stratification model. *Eur Respir J*. 2016; 48: 780–786.
- 236 Messika J, Goutorbe P, Hajage D, Ricard JD. Severe pulmonary embolism managed with high-flow nasal cannula oxygen therapy. *Eur J Emerg Med*. 2017; 24: 230–232.
- 237 Lacroix G, Pons F, D'Aranda E, Legodec J, Romanat PE, Goutorbe P. High-flow oxygen, a therapeutic bridge while awaiting thrombolysis in pulmonary embolism? *Am J Emerg Med*. 2013; 31: 463.e12.
- 238 Mercat A, Diehl JL, Meyer G, Teboul JL, Sors H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med*. 1999; 27: 540–544.
- 239 Green EM, Givertz MM. Management of acute right ventricular failure in the intensive care unit. *Curr Heart Fail Rep*. 2012; 9: 228–235.
- 240 Ghignone M, Girling L, Prewitt RM. Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. *Anesthesiology*. 1984; 60: 132–135.
- 241 Manier G, Castaing Y. Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145: 130–136.
- 242 Kerbaul F, Gariboldi V, Giorgi R, Mekkaoui C, Guieu R, Fesler P, Gouin F, Bri-mioule S, Collart F. Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism-induced right ventricular failure. *Crit Care Med*. 2007; 35: 1948–1954.
- 243 Capellier G, Jacques T, Balvay P, Blasco G, Belle E, Barale F. Inhaled nitric oxide in patients with pulmonary embolism. *Intensive Care Med*. 1997; 23: 1089–1092.
- 244 Szold O, Khoury W, Biderman P, Klausner JM, Halpern P, Weinbroum AA. Inhaled nitric oxide improves pulmonary functions following massive pulmonary embolism: a report of four patients and review of the literature. *Lung*. 2006; 184: 15.

- 245 Summerfield DT, Desai H, Levitov A, Grooms DA, Marik PE. Inhaled nitric oxide as salvage therapy in massive pulmonary embolism: a case series. *Respir Care*. 2012; 57: 444–448.
- 246 Bhat T, Neuman A, Tantary M, Bhat H, Glass D, Mannino W, Akhtar M, Bhat A, Teli S, Lafferty J. Inhaled nitric oxide in acute pulmonary embolism: a systematic review. *Rev Cardiovasc Med*. 2015; 16: 18.
- 247 Corsi F, Lebreton G, Brechot N, Hekimian G, Nieszkowska A, Trouillet JL, Luyt CE, Leprince P, Chastre J, Combes A, Schmidt M. Life-threatening massive pulmonary embolism rescued by venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care*. 2017; 21: 76.
- 248 Weinberg A, Tapson VF, Ramzy D. Massive pulmonary embolism: extracorporeal membrane oxygenation and surgical pulmonary embolectomy. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017; 38: 66–72.
- 249 Dolmatova EV, Moazzami K, Cocke TP, Elmann E, Vaidya P, Ng AF, Satya K, Narayan RL. Extracorporeal membrane oxygenation in massive pulmonary embolism. *Heart Lung*. 2017; 46: 106–109.
- 250 Swol J, Buchwald D, Strauch J, Schildhauer TA. Extracorporeal life support (ECLS) for cardiopulmonary resuscitation (CPR) with pulmonary embolism in surgical patients – a case series. *Perfusion*. 2016; 31: 54–59.
- 251 Yusuff HO, Zochios V, Vuylsteke A. Extracorporeal membrane oxygenation in acute massive pulmonary embolism: a systematic review. *Perfusion*. 2015; 30: 611–616.
- 252 Meneveau N, Guillon B, Planquette B, Piton G, Kimmoun A, Gaide-Cheronnay L, Aïssaoui N, Neuschwander A, Zogheib E, Dupont H, Pili-Floury S, Ecarnot F, Schiele F, Deye N, de Prost N, Favory R, Girard P, Cristinar M, Ferre A, Meyer G, Capellier G, Sanchez O. Outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of high-risk pulmonary embolism: a multicentre series of 52 cases. *Eur Heart J*. 2018; 39: 4196–4204.
- 253 Shokr M, Rashed A, Mostafa A, Mohamad T, Schreiber T, Elder M, Kaki A. Impella RP support and catheter-directed thrombolysis to treat right ventricular failure caused by pulmonary embolism in 2 patients. *Tex Heart Inst J*. 2018; 45: 182–185.
- 254 Kumar Bhatia N, Dickert NW, Samady H, Babaliaros V. The use of hemodynamic support in massive pulmonary embolism. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017; 90: 516–520.
- 255 Perkins GD, Olasveengen TM, Maconochie I, Soar J, Wyllie J, Greif R, Lockey A, Semeraro F, Van de Voorde P, Lott C, Monsieurs KG, Nolan JP; European Resuscitation Council. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation: 2017 update. *Resuscitation*. 2018; 123: 43–50.
- 256 Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, Perkins GD, Lott C, Carli P, Pellis T, Sandroni C, Skrifvars MB, Smith GB, Sunde K, Deakin CD; Adult advanced life support section Collaborators. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation. 2015: Section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2015; 95: 100–147.
- 257 Truhla r A, Deakin CD, Soar J, Khalifa GE, Alfonso A, Bierens JJ, Brattebø G, Brugger H, Dunning J, Hunyadi-Anticevic S, Koster RW, Lockey DJ, Lott C, Paal P, Perkins GD, Sandroni C, Thies KC, Zideman DA, Nolan JP; Cardiac arrest in special circumstances section Collaborators. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation. 2015: Section 4. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation*. 2015; 95: 148–201.
- 258 Aso S, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. In-hospital mortality and successful weaning from venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: analysis of 5,263 patients using a national inpatient database in Japan. *Crit Care*. 2016; 20: 80.
- 259 Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haessler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbüchel H; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018; 39: 1330–1393.
- 260 Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JI. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013; 369: 799–808.
- 261 Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky J, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Cohen A, Berkowitz SD, Bounameaux H, Davidson BL, Misselwitz F, Gallus AS, Raskob GE, Schellong S, Segers A. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012; 366: 1287–1297.
- 262 Cossette B, Pelletier ME, Carrier N, Turgeon M, Leclair C, Charron P, Echenberg D, Fayad T, Farand P. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative. *Ann Pharmacother*. 2010; 44: 994–1002.
- 263 Erkens PM, Prins MH. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 9: CD001100.
- 264 Stein PD, Hull RD, Matta F, Yaekoub AY, Liang J. Incidence of thrombocytopenia in hospitalized patients with venous thromboembolism. *Am J Med*. 2009; 122: 919–930.
- 265 Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, Fabris F; BELZONI Investigators Group. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood*. 2005; 106: 3049–3054.
- 266 Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a “standard care” nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 1993; 119: 874–881.
- 267 van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*. 2014; 124: 1968–1975.
- 268 van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2014; 12: 320–328.
- 269 Witt DM, Clark NP, Kaatz S, Schnurr T, Ansell JE. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41: 187–205.
- 270 Carlquist JF, Anderson JL. Using pharmacogenetics in real time to guide warfarin initiation: a clinician update. *Circulation*. 2011; 124: 2554–2559.
- 271 Epstein RS, Moyer TP, Aubert RE, DJ OK, Xia F, Verbrugge RR, Gage BF, Teagarden JR. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study). *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 2804–2812.
- 272 Kheiri B, Abdalla A, Haykal T, Osman M, Ahmed S, Hassan M, Bachuwa G. Meta-analysis of genotype-guided versus standard dosing of vitamin K antagonists. *Am J Cardiol*. 2018; 121: 879–887.
- 273 Mearns ES, White CM, Kohn CG, Hawthorne J, Song JS, Meng J, Schein JR, Raut MK, Coleman CI. Quality of vitamin K antagonist control and outcomes in atrial fibrillation patients: a meta-analysis and meta-regression. *Thromb J*. 2014; 12: 14.
- 274 Garcia DA, Witt DM, Hylek E, Wittkowsky AK, Nutescu EA, Jacobson A, Moll S, Merli GJ, Crowther M, Earl L, Becker RC, Oertel L, Jaffer A, Ansell JE; Anticoagulation Forum. Delivery of optimized anticoagulant therapy: consensus statement from the Anticoagulation Forum. *Ann Pharmacother*. 2008; 42: 979–988.
- 275 Sharma P, Scotland G, Cruickshank M, Tassie E, Fraser C, Burton C, Croal B, Ramsay CR, Brazzelli M. Is self-monitoring an effective option for people receiving long-term vitamin K antagonist therapy? A systematic review and economic evaluation. *BMJ Open*. 2015; 5: e007758.
- 276 Goldhaber SZ, Come PC, Lee RT, Braunwald E, Parker JA, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, Taveira da Silva AM, Mogtader A, McDonough TJ. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet*. 1993; 341: 507–511.
- 277 Dalla-Volta S, Palla A, Santolucandro A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O, Zonin P, Zanuttini D, Barbaresi F, Agnelli G, Morpurgo M, Marini MG, Visani L. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 20: 520–526.
- 278 Kline JA, Nordenholz KE, Courtney DM, Kabrhel C, Jones AE, Rondina MT, Diercks DB, Klinger JR, Hernandez J. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at 3 months: multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2014; 12: 459–468.
- 279 Becattini C, Agnelli G, Salvi A, Grifoni S, Pancaldi LG, Enea I, Balsemin F, Campanini M, Ghirarduzzi A, Casazza F. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2010; 125: e82–e86.
- 280 Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 1997; 80: 184–188.
- 281 Meneveau N, Seronde MF, Blonde MC, Legalery P, Didier-Petit K, Briand F, Caulfield F, Schiele F, Bernard Y, Bassand JP. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest*. 2006; 129: 1043–1050.
- 282 Marti C, John G, Konstantinides S, Combescurre C, Sanchez O, Lankeit M, Meyer G, Perrier A. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2015; 36: 605–614.
- 283 Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky RL, Sardar P, Kumbhani DJ, Mukherjee D, Jaff MR, Giri J. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA*. 2014; 311: 2414–2421.
- 284 Sharifi 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: 273–277.
- 285 Wang C, Zhai Z, Yang Y, Wu Q, Cheng Z, Liang L, Dai H, Huang K, Lu W, Zhang Z, Cheng X, Shen YH. Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism: a randomized, multicenter, controlled trial. *Chest*. 2010; 137: 254–262.
- 286 Tebbe U, Graf A, Kamke W, Zahn R, Forycki F, Kratzsch G, Berg G. Hemodynamic effects of double bolus reteplase versus alteplase infusion in massive pulmonary embolism. *Am Heart J*. 1999; 138: 39–44.
- 287 Tebbe U, Bramlage P, Graf A, Lechleitner P, Bode C, Riess FC, Clemens N, Al Rawi Y, Konstantinides S, Goldhaber SZ. Desmoteplase in acute massive pulmonary thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2009; 101: 557–562.
- 288 Konstantinides SV, Vicaut E, Danays T, Becattini C, Bertolotti L, Beyer-Westendorf J, Bouvaist H, Couturaud F, Dellas C, Duerschmied D, Empen K, Ferrari E, Galie N, Jimenez D, Kostrubiec M, Kozak M, Kupatt C, Lang IM, Lankeit M, Meneveau N, Palazzini M, Pruszczyk P, Rugolotto M, Salvi A, Sanchez O, Schellong S, Sobkowicz B, Meyer G. Impact of thrombolytic therapy on the long-term outcome of intermediate-risk pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69: 1536–1544.

- 289** Galié N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016; 37: 67–119.
- 290** Tafur AJ, Shamoun FE, Patel SI, Tafur D, Donna F, Murad MH. Catheter-directed treatment of pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of modern literature. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017; 23: 821–829.
- 291** Kaymaz C, Akbal OY, Tanboga IH, Hakgor A, Yilmaz F, Ozturk S, Poci N, Turkdag S, Ozdemir N, Konstantinides S. Ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis in high-risk and intermediate-high-risk pulmonary embolism: a meta-analysis. *Curr Vasc Pharmacol*. 2018; 16: 179–189.
- 292** Bajaj NS, Kalra R, Arora P, Ather S, Guichard JL, Lancaster WJ, Patel N, Raman F, Arora G, Al Solaiman F, Clark DT III, Dell'Italia LJ, Leeser MA, Davies JE, McGiffin DC, Ahmed MI. Catheter-directed treatment for acute pulmonary embolism: systematic review and single-arm meta-analyses. *Int J Cardiol*. 2016; 225: 128–139.
- 293** Kucher N, Boekstegers P, Muller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T, Tebbe U, Horstkotte J, Muller R, Blessing E, Greif M, Lange P, Hoffmann RT, Werth S, Barmeyer A, Hartel D, Grunwald H, Empen K, Baumgartner I. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation*. 2014; 129: 479–486.
- 294** Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, Ouriel K, Engelhardt TC, Sterling KM, Jones NJ, Gurley JC, Bhatheja R, Kennedy RJ, Goswami N, Natarajan K, Rundback J, Sadiq IR, Liu SK, Bhalla N, Raja ML, Weinstock BS, Cynamon J, Elmasri FF, Garcia MJ, Kumar M, Ayerdi J, Soukas P, Kuo W, Liu PY, Goldhaber SZ. A prospective, single-arm, multicenter trial of ultrasound-facilitated, catheter-directed, low-dose fibrinolysis for acute massive and submassive pulmonary embolism: the SEATTLE II study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015; 8: 1382–1392.
- 295** Tapson VF, Sterling K, Jones N, Elder M, Tripathy U, Brower J, Maholic RL, Ross CB, Natarajan K, Fong P, Greenspon L, Tamaddon H, Piracha AR, Engelhardt T, Katopodis J, Marques V, Sharp ASP, Piazza G, Goldhaber SZ. A randomized trial of the optimum duration of acoustic pulse thrombolysis procedure in acute intermediate-risk pulmonary embolism: the OPTALYSE PE trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018; 11: 1401–1410.
- 296** Kuo WT, Banerjee A, Kim PS, DeMarco FJ Jr, Levy JR, Facchini FR, Unver K, Bertini MJ, Sista AK, Hall MJ, Rosenberg JK, De Gregorio MA. Pulmonary Embolism Response to Fragmentation, Embolectomy, and Catheter Thrombolysis (PERFECT): initial results from a prospective multicenter Registry. *Chest*. 2015; 148: 667–673.
- 297** Lee T, Itagaki S, Chiang YP, Egorova NN, Adams DH, Chikwe J. Survival and recurrence after acute pulmonary embolism treated with pulmonary embolectomy or thrombolysis in New York State, 1999 to 2013. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018; 155: 10 841 090.e12.
- 298** Wu MY, Liu YC, Tseng YH, Chang YS, Lin PJ, Wu TI. Pulmonary embolectomy in high-risk acute pulmonary embolism: the effectiveness of a comprehensive therapeutic algorithm including extracorporeal life support. *Resuscitation*. 2013; 84: 1365–1370.
- 299** Keeling WB, Sundt T, Leacche M, Okita Y, Binongo J, Lasajanak Y, Aklog L, Latouf OM. Outcomes after surgical pulmonary embolectomy for acute pulmonary embolism: a multi-institutional study. *Ann Thorac Surg*. 2016; 102: 1498–1502.
- 300** Pasirja C, Kronfli A, Rouse M, Raithel M, Bittle GJ, Pousatis S, Ghoreishi M, Gammie JS, Griffith BP, Sanchez PG, Kon ZN. Outcomes after surgical pulmonary embolectomy for acute submassive and massive pulmonary embolism: a single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018; 155: 10 951 106.e2.
- 301** Dudzinski DM, Piazza G. Multidisciplinary pulmonary embolism response teams. *Circulation*. 2016; 133: 98–103.
- 302** Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, Ennezat PV, Couturaud F, Elias A, Falvo N, Meneveau N, Quere I, Roy PM, Sanchez O, Schmidt J, Seinturier C, Sevestre MA, Beregi JP, Tardy B, Lacroix P, Presles E, Leizorovicz A, Decousus H, Barral FG, Meyer G; PREPIC2 Study Group. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015; 313: 1627–1635.
- 303** PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation*. 2005; 112: 416–422.
- 304** Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, Laporte S, Fairve R, Charbonnier B, Barral FG, Huet Y, Simonneau G. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group*. *N Engl J Med*. 1998; 338: 409–415.
- 305** Bikdeli B, Chatterjee S, Desai NR, Kirtane AJ, Desai MM, Bracken MB, Spencer FA, Monreal M, Goldhaber SZ, Krumholz HM. Inferior vena cava filters to prevent pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70: 1587–1597.
- 306** Jia Z, Wu A, Tam M, Spain J, McKinney JM, Wang W. Caval penetration by inferior vena cava filters: a systematic literature review of clinical significance and management. *Circulation*. 2015; 132: 944–952.
- 307** Durack JC, Westphalen AC, Kekulawela S, Bhanu SB, Avrin DE, Gordon RL, Kerlan RK. Perforation of the IVC: rule rather than exception after longer indwelling times for the Gunther Tulip and Celect retrievable filters. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012; 35: 299–308.
- 308** Angel LF, Tapson V, Galgon RE, Restrepo MI, Kaufman J. Systematic review of the use of retrievable inferior vena cava filters. *J Vasc Interv Radiol*. 2011; 22: 15 221 530.e3.
- 309** Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, Prins MH, Raskob G, Segers AE, Cariou R, Leeuwenkamp O, Lensing AW. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2004; 140: 867–873.
- 310** Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, Prins MH, Raskob G, vdB-S, AECariou, R Leeuwenkamp, O Lensing AW. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2003; 349: 1695–1702.
- 311** Robertson L, Jones LE. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 2: CD001 100.
- 312** Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, Christiansen AV, Friedman J, Le MF, Peter N, Kearon C. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014; 129: 764–772.
- 313** Buller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, Raskob GE, Schellong SM, Schwocho L, Segers A, Shi M, Verhamme P, Wells P. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013; 369: 1406–1415.
- 314** Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009; 361: 2342–2352.
- 315** Brandjes DP, Heijboer H, Buller HR, de RM, Jagt H, ten Cate JW. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 1992; 327: 1485–1489.
- 316** Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, Panju AA, Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Hirsh J, Martin GJ, Green D. Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N Engl J Med*. 1990; 322: 1260–1264.
- 317** Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge AD, Dekkers OM, Dolsma J, Eijvogel M, Faber LM, Hofstee HM, Hovens MM, Jonkers GJ, van Kraalingen KW, Kruijff MJ, Vlasveld T, DE Vreede MJ, Huisman MV; Hestia Study Investigators. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost*. 2011; 9: 1500–1507.
- 318** den Exter PL, Zondag W, Klok FA, Brouwer RE, Dolsma J, Eijvogel M, Faber LM, van GM, Grootenboers MJ, Heller-Baan R, Hovens MM, Jonkers GJ, van Kraalingen KW, Melissant CF, Peltenburg H, Post JP, Van De Ree MA, Vlasveld T, DE Vreede MJ, Huisman MV; Vesta Study Investigators. Efficacy and safety of outpatient treatment based on the Hestia clinical decision rule with or without NT-proBNP testing in patients with acute pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 194: 998–1006.
- 319** Barco S, Schmidtmann I, Ageno W, Bauersachs RM, Becattini C, Bernardi E, Beyer-Westendorf J, Bonaccini L, Brachmann J, Christ M, Cizhal M, Duerschmied D, Empen K, Espinola-Klein C, Ficker J, Fonseca C, Genth-Zotz S, Jimenez D, Harjola VP, Held M, Iogna Prat L, Lange TJ, Manolis A, Meyer A, Mustonen P, Rauch-Kroehner U, Ruiz-Artacho P, Schellong S, Schwaiblmair M, Stahrenberg R, Westerweel PE, Wild PS, Konstantinides SV, Lankeit M; HoT-PE Investigators. Early discharge and home treatment of patients with low-risk pulmonary embolism with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban: an international multicentre single-arm clinical trial. *Eur Heart J*. 2020; 41: 509–518.
- 320** Kline JA, Webb WB, Jones AE, Hernandez-Nino J. Impact of a rapid rule-out protocol for pulmonary embolism on the rate of screening, missed cases, and pulmonary vascular imaging in an urban US emergency department. *Ann Emerg Med*. 2004; 44: 490–502.
- 321** Pierre-Justin G, Pierard LA. Management of mobile right heart thrombi: a prospective series. *Int J Cardiol*. 2005; 99: 381–388.
- 322** Ferrari E, Benhamou M, Berthier F, Baudouy M. Mobile thrombi of the right heart in pulmonary embolism: delayed disappearance after thrombolytic treatment. *Chest*. 2005; 127: 1051–1053.
- 323** Righini M, Aujesky D, Roy PM, Cornuz J, de Moerloose P, Bounameaux H, Perrier A. Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cut-off value in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 2483–2487.
- 324** Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography – an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2277–2284.
- 325** Perrier A, Miron MJ, Desmarais S, de MP, Slosman D, Didier D, Unger PF, Junod A, Patenaude JV, Bounameaux H. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism: is it a valid option in patients with normal results of lower-limb venous compression ultrasonography? *Arch Intern Med*. 2000; 160: 512–516.
- 326** Stein PD, Sostman HD, Dalen JE, Bailey DL, Bajc M, Goldhaber SZ, Goodman LR, Gottschalk A, Hull RD, Matta F, Pistolesi M, Tapson VF, Weg JG, Wells PS, Woodard PK; Consensus Group. Controversies in diagnosis of pulmonary embolism. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011; 17: 140–149.
- 327** Roy PM, Moumneh T, Penaloza A, Sanchez O. Outpatient management of pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2017; 155: 92–100.

- 328** Otero R, Uresandi F, Jimenez D, Cabezedo MA, Oribe M, Nauffal D, Conget F, Rodríguez C, Cayuela A. Home treatment in pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2010; 126: e1-e5.
- 329** Torbicki A. Assessing the severity of acute pulmonary embolism: back to the future? *Eur Heart J.* 2019; 40: 911–913.
- 330** Couturaud F, Sanchez O, Pernod G, Mismetti P, Jengo P, Duhamel E, Provoost K, dit Sollier CB, Presles E, Castellant P, Parent F, Salau PY, Bressollette L, Nonent M, Lorillon P, Girard P, Lacut K, Guégan M, Bosson JL, Laporte S, Leroyer C, Décousus H, Meyer G, Mottier D; PADIS-PE Investigators. Six months vs extended oral anticoagulation after a first episode of pulmonary embolism: the PADIS-PE randomized clinical trial. *JAMA.* 2015; 314: 31–40.
- 331** Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliari MR, Miccio M, Imberti D, Poggio R, Ageno W, Pogliani E, Porro F, Zonzin P. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2003; 139: 19–25.
- 332** Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2002; 88: 407–414.
- 333** Carrier M, Le GG, Wells PS, Rodger MA. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2010; 152: 578–589.
- 334** Douketis JD, Gu CS, Schulman S, Ghirarduzzi A, Pengo V, Prandoni P. The risk for fatal pulmonary embolism after discontinuing anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2007; 147: 766–774.
- 335** Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, Routledge PA, Shetty HG, Williamson JJ. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *BMJ.* 2007; 334: 674.
- 336** Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, Turpie AG, Green D, Ginsberg JS, Wells P, MacKinnon B, Julian JA. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 1999; 340: 901–907; Erratum *N Engl J Med.* 1999; 341: 298J.
- 337** Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Larfars G, Nicol P, Loogna E, Svensson E, Ljungberg B, Walter H. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1995; 332: 1661–1665.
- 338** Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing GJ, Kyrle PA; Subcommittees on Control of Anticoagulation, and Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016; 14: 1480–1483.
- 339** Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JG, Buller HR. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 3078–3083.
- 340** Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet.* 2003; 362: 523–526.
- 341** Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marcucci M, Macura A, Pengo V, Siragusa S, Palareti G. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2010; 170: 1710–1716.
- 342** Devreese KMJ, Ortel TL, Pengo V, de Laat B. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. Laboratory criteria for antiphospholipid syndrome: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018; 16: 809–813.
- 343** Rodger MA, Le Gal G, Anderson DR, Schmidt J, Pernod G, Kahn SR, Righini M, Mismetti P, Kearon C, Meyer G, Elias A, Ramsay T, Ortel TL, Huisman MV, Kovacs MJ; REVERSE II Study Investigators. Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. *BMJ.* 2017; 356: j1065.
- 344** Ensor J, Riley RD, Moore D, Snell KI, Bayliss S, Fitzmaurice D. Systematic review of prognostic models for recurrent venous thromboembolism (VTE) posttreatment of first unprovoked VTE. *BMJ Open.* 2016; 6: e011190.
- 345** Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003; 139: 893–900.
- 346** Kakkos SK, Kirkilesis GI, Tsolakis JA. Editor's Choice – efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014; 48: 565–575.
- 347** Boutitie F, Pinede L, Schulman S, Agnelli G, Raskob G, Julian J, Hirsh J, Kearon C. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ.* 2011; 342: d3036.
- 348** Helmert S, Marten S, Mizera H, Reitter A, Sahin K, Tittel L, Beyer-Westendorf J. Effectiveness and safety of apixaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation: results from the Dresden NOAC Registry. *J Thromb Thrombolysis.* 2017; 44: 169–178.
- 349** Beyer-Westendorf J, Forster K, Pannach S, Ebertz F, Gelbricht V, Thieme C, Michalski F, Kohler C, Werth S, Sahin K, Tittel L, Hansel U, Weiss N. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood.* 2014; 124: 955–962.
- 350** Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Kvamme AM, Friedman J, Mismetti P, Goldhaber SZ. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 368: 709–718.
- 351** Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovella F, Schellong S. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010; 363: 2499–2510.
- 352** Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, Brighton TA, Cohen AT, Davidson BL, Decousus H, Freitas MCS, Holberg G, Kakkar AK, Haskell L, van Bellen B, Pap AF, Berkowitz SD, Verhamme P, Wells PS, Prandoni P; EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2017; 376: 1211–1222.
- 353** Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Porcari A, Raskob GE, Weitz JI; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 368: 699–708.
- 354** Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, Andreoli L, Tincani A, Cenci C, Prisco D, Fierro T, Gresele P, Cafolla A, De Micheli V, Ghirarduzzi A, Tosetto A, Falanga A, Martinelli I, Testa S, Barcellona D, Gerosa M, Banzato A. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2018; 132: 1365–1371.
- 355** Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P, Gibbs H, Hague W, Xavier D, Diaz R, Kirby A, Simes J. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2012; 367: 1979–1987.
- 356** Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, Bianchi M, Moia M, Ageno W, Vandelli MR, Grandone E, Prandoni P. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1959–1967.
- 357** Andreozzi GM, Bignamini AA, Davi G, Palareti G, Matuška J, Holý M, Pawlaczky-Gabriel K, Džupina A, Sokurenko GY, Didenko YP, Andrei LD, Lessiani G, Visonà A; SURVET Study Investigators. Sulodexide for the prevention of recurrent venous thromboembolism: the Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis (SURVET) study: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation.* 2015; 132: 1891–1897.
- 358** Schulman S, Granqvist S, Holmström M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P, Eklund SG, Nordlander S, Lärfars G, Leijed B, Linder O, Loogna E. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1997; 336: 393–398.
- 359** Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. *Am J Med.* 1998; 104: 332–338.
- 360** Lee AY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, Khorana AA. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015; 314: 677–686.
- 361** Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2006; 12: 389–396.
- 362** Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Rickles FR, Julian JA, Haley S, Kovacs MJ, Gent M. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349: 146–153.
- 363** Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, Le Maignan C, Extra JM, Cottu P, Farge D. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med.* 2002; 162: 1729–1735.
- 364** Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, Wong T, Cook R, Solymoss S, Poon MC, Raskob G. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med.* 2006; 119: 1062–1072.
- 365** Posch F, Konigsbrugge O, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: a network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. *Thromb Res.* 2015; 136: 582–589.
- 366** Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, Grosso MA, Kakkar AK, Kovacs MJ, Mercuri MF, Meyer G, Segers A, Shi M, Wang TF, Yeo E, Zhang G, Zwicker JI, Weitz JI, Buller HR; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018; 378: 615–624.
- 367** Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, Hale D, Dunn JA, Lyman GH, Hutchinsonson C, MacCallum P, Kakkar A, Hobbs FDR, Petrou S, Dale J, Poole CJ, Maraveyas A, Levine M. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous

- thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018; 36:2017–2023.
- 368** Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A, Dao V, Kovacs MJ, Ramsay TO, Rodger MA, Zhang J, Lee AY, Meyer G, Wells PS. Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Circulation*. 2012; 126:448–454.
- 369** Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T, Asensio-Cruz M, Blasco-Esquívias I, Marin-Barrera L, de la Borbolla-Artacho MR, Praena-Fernandez JM, Montero-Romero E, Navarro-Herrero S, Serrano-Gotarredona MP, Sanchez-Diaz JM, Palacios C, Otero R. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6months: TICAT study. *Thromb Res*. 2017; 157:90–96.
- 370** Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, Kovacs MJ, Monreal M, Huisman MV, Bergqvist D, Turpie AG, Ortel TL, Spyropoulos AC, Pabinger I, Kakkar AK. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN study. *J Thromb Haemost*. 2015; 13:1028–1035.
- 371** van Es N, Le Gal G, Otten HM, Robin P, Piccoli A, Lecumberri R, Jara-Palomares L, Religa P, Rieu V, Rondina M, Beckers MM, Prandoni P, Salaun PY, Di Nisio M, Bossuyt PM, Buller HR, Carrier M. Screening for occult cancer in patients with unprovoked venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med*. 2017; 167:410–417.
- 372** Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, Tagalakis V, Zarychanski R, Solymoss S, Routhier N, Douketis J, Danovitch K, Lee AY, Le GG, Wells PS, Corsi DJ, Ramsay T, Coyle D, Chagnon I, Kassam Z, Tao H, Rodger MA. Screening for occult cancer in unprovoked venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2015; 373:697–704.
- 373** Robin P, Le Roux PY, Planquette B, Accassat S, Roy PM, Couturaud F, Ghazar N, Prevot-Bitot N, Couturier O, Delluc A, Sanchez O, Tardy B, Le Gal G, Salaun PY; NVTPE study group. Limited screening with versus without (18)F-fluorodeoxyglucose PET/CT for occult malignancy in unprovoked venous thromboembolism: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17:193–199.
- 374** Farge D, Bounameaux H, Brenner B, Cajfinger F, Deboureau P, Khora AA, Pabinger I, Solymoss S, Douketis J, Kakkar A. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2016; 17:e452–e466.
- 375** Mandala M, Falanga A, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2011; 22:vi85–vi92.
- 376** den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM, Huisman MV. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. *J Clin Oncol*. 2011; 29:2405–2409.
- 377** Dentali F, Ageno W, Becattini C, Galli L, Gianni M, Riva N, Imberti D, Squizzato A, Venco A, Agnelli G. Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb Res*. 2010; 125:518–522.
- 378** Napolitano M, Saccullo G, Malato A, Sprini D, Ageno W, Imberti D, Mascheroni D, Bucherini E, Gallucci P, D'Alessio A, Prantero T, Spadaro P, Rotonondo S, Di Micco P, Oriana V, Urbano O, Recchia F, Ghirarduzzi A, Lo Coco L, Mancuso S, Casuccio A, Rini GB, Siragusa S. Optimal duration of low molecular weight heparin for the treatment of cancer-related deep vein thrombosis: the Cancer-DACUS Study. *J Clin Oncol*. 2014; 32:3607–3612.
- 379** Berg CJ, Callaghan WM, Syverson C, Henderson Z. Pregnancy-related mortality in the United States, 1998 to 2005. *Obstet Gynecol*. 2010; 116:1302–1309.
- 380** Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ III. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med*. 2005; 143:697–706.
- 381** Sultan AA, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. *Br J Haematol*. 2012; 156:366–373.
- 382** Henriksson P, Westerlund E, Wallen H, Brandt L, Hovatta O, Ekbohm A. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. *BMJ*. 2013; 346:e8632.
- 383** Sultan AA, West J, Grainge MJ, Riley RD, Tata LJ, Stephansson O, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Ludvigsson JF. Development and validation of risk prediction model for venous thromboembolism in postpartum women: multinational cohort study. *BMJ*. 2016; 355:i6253.
- 384** Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, De Bonis M, Jung B, Johnson MR, Kintscher U, Kranke P, Lang IM, Morais J, Pieper PG, Presbitero P, Price S, Rosano GMC, Seeland U, Simoncini T, Swan L, Warnes CA; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018; 39:3165–3241.
- 385** Sheen JJ, Haramati LB, Natenzon A, Ma H, Tropper P, Bader AS, Freeman LM, Bernstein PS, Moadel RM. Performance of low-dose perfusion scintigraphy and CT pulmonary angiography for pulmonary embolism in pregnancy. *Chest*. 2018; 153:152–160.
- 386** van Mens TE, Scheres LJ, de Jong PG, Leeflang MM, Nijkeuter M, Middeldorp S. Imaging for the exclusion of pulmonary embolism in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 1:CD011053.
- 387** Hamilton EJ, Green AQ, Cook JA, Nash H. Investigating for pulmonary embolism in pregnancy: Five year retrospective review of referrals to the acute medical unit of a large teaching hospital. *Acute Med*. 2016; 15:58–62.
- 388** Righini M, Robert-Ebadi H, Elias A, Sanchez O, Le Moigne E, Schmidt J, Le Gall C, Cornuz J, Aujesky D, Roy PM, Chauleur C, Rutschmann OT, Poletti PA, Le Gal G; CT-PE-Pregnancy Group. Diagnosis of pulmonary embolism during pregnancy: a multicenter prospective management outcome study. *Ann Intern Med*. 2018; 169:766–773.
- 389** Murphy N, Broadhurst DJ, Khashan AS, Gilligan O, Kenny LC, O'Donoghue K. Gestation-specific D-dimer reference ranges: a cross-sectional study. *BJOG*. 2015; 122:395–400.
- 390** Ercan S, Ozkan S, Yucel N, Orcun A. Establishing reference intervals for D-dimer to trimesters. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015; 28:983–987.
- 391** van der Pol LM, Tromeur C, Bistervels IM, Ni Ainle F, van Bemmel T, Bertolotti L, Couturaud F, van Dooren YPA, Elias A, Faber LM, Hofstee HMA, van der Hulle T, Kruip M, Maignan M, Mairuhu ATA, Middeldorp S, Nijkeuter M, Roy PM, Sanchez O, Schmidt J, Ten Wolde M, Klok FA, Huisman MV; Artemis Study Investigators. Pregnancy-adapted YEARS algorithm for diagnosis of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2019; 380:1139–1149.
- 392** Mitchell DP, Rowan M, Loughman E, Ridge CA, MacMahon PJ. Contrast monitoring techniques in CT pulmonary angiography: an important and underappreciated contributor to breast dose. *Eur J Radiol*. 2017; 86:184–189.
- 393** Shahir K, McCrea JM, Lozano LA, Goodman LR. Reduced z-axis technique for CT pulmonary angiography in pregnancy – validation for practical use and dose reduction. *Emerg Radiol*. 2015; 22:651–656.
- 394** Perisinakis K, Seimenis I, Tzedakis A, Damilakis J. Perfusion scintigraphy versus 256-slice CT angiography in pregnant patients suspected of pulmonary embolism: comparison of radiation risks. *J Nucl Med*. 2014; 55:1273–1280.
- 395** Astani SA, Davis LC, Harkness BA, Supanich MP, Dalal I. Detection of pulmonary embolism during pregnancy: comparing radiation doses of CTPA and pulmonary scintigraphy. *Nucl Med Commun*. 2014; 35:704–711.
- 396** Chuniyal SD, Bates SM. Venous thromboembolism in pregnancy: diagnosis, management and prevention. *Thromb Haemost*. 2009; 101:428–438.
- 397** Bajc M, Neilly JB, Miniati M, Schuermichen C, Meignan M, Jonson B; EANM Committee. EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy: Part 1. Pulmonary imaging with ventilation/perfusion single photon emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009; 36:1356–1370.
- 398** Nijkeuter M, Geleijns J, De Roos A, Meinders AE, Huisman MV. Diagnosing pulmonary embolism in pregnancy: rationalizing fetal radiation exposure in radiological procedures. *J Thromb Haemost*. 2004; 2:1857–1858.
- 399** Tromeur C, van der Pol LM, Klok FA, Couturaud F, Huisman MV. Pitfalls in the diagnostic management of pulmonary embolism in pregnancy. *Thromb Res*. 2017; 151:586–591.
- 400** Ginsberg JS, Hirsh J, Rainbow AJ, Coates G. Risks to the fetus of radiologic procedures used in the diagnosis of maternal venous thromboembolic disease. *Thromb Haemost*. 1989; 61:189–196.
- 401** Schembri GP, Miller AE, Smart R. Radiation dosimetry and safety issues in the investigation of pulmonary embolism. *Semin Nucl Med*. 2010; 40:442–454.
- 402** Ramsay R, Byrd L, Tower C, James J, Prescott M, Thachil J. The problem of pulmonary embolism diagnosis in pregnancy. *Br J Haematol*. 2015; 170:727–728.
- 403** Bourjeily G, Khalil H, Raker C, Martin S, Auger P, Chalhoub M, Larson L, Miller M. Outcomes of negative multidetector computed tomography with pulmonary angiography in pregnant women suspected of pulmonary embolism. *Lung*. 2012; 190:105–111.
- 404** Chan WS, Ray JG, Murray S, Coady GE, Coates G, Ginsberg JS. Suspected pulmonary embolism in pregnancy: clinical presentation, results of lung scanning, and subsequent maternal and pediatric outcomes. *Arch Intern Med*. 2002; 162:1170–1175.
- 405** Siegel Y, Kuker R, Banks J, Danton G. CT pulmonary angiogram quality comparison between early and later pregnancy. *Emerg Radiol*. 2017; 24:635–640.
- 406** Armstrong L, Gleeson F, Mackillop L, Mutch S, Beale A. Survey of UK imaging practice for the investigation of pulmonary embolism in pregnancy. *Clin Radiol*. 2017; 72:696–701.
- 407** Bajc M, Olsson B, Gottsater A, Hindorf C, Jogi J. V/P SPECT as a diagnostic tool for pregnant women with suspected pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015; 42:1325–1330.
- 408** Romualdi E, Dentali F, Rancan E, Squizzato A, Steidl L, Middeldorp S, Ageno W. Anticoagulant therapy for venous thromboembolism during pregnancy: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost*. 2013; 11:270–281.
- 409** Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141:e691S–e736S.
- 410** Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood*. 2005; 106:401–407.
- 411** Ni Ainle F, Wong A, Appleby N, Byrne B, Regan C, Hassan T, Milner M, Sullivan AO, White B, O'Donnell J. Efficacy and safety of once daily low molecular weight heparin (tinzaparin sodium) in high risk pregnancy. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2008; 19:689–692.
- 412** Baglin T, Barrowcliffe TW, Cohen A, Greaves M; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the use and monitoring of heparin. *Br J Haematol*. 2006; 133:19–34.

- 413 Harenberg J. Is laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin therapy necessary? *Yes*. *J Thromb Haemost*. 2004; 2: 547–550.
- 414 Greer I, Hunt BJ. Low molecular weight heparin in pregnancy: current issues. *Br J Haematol*. 2005; 128: 593–601.
- 415 Galambosi P, Hiilesmaa V, Ulander VM, Laitinen L, Tiitinen A, Kaaja R. Prolonged low-molecular-weight heparin use during pregnancy and subsequent bone mineral density. *Thromb Res*. 2016; 143: 122–126.
- 416 Dempfle CE. Minor transplacental passage of fondaparinux in vivo. *N Engl J Med*. 2004; 350: 1914–1915.
- 417 Cohen H, Arachchilage DR, Middeldorp S, Beyer-Westendorf J, Abdul-Kadir R. Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016; 14: 1673–1676.
- 418 Leffert L, Butwick A, Carvalho B, Arendt K, Bates SM, Friedman A, Horlocker T, Houle T, Landau R, Taskforce SV. The Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology Consensus Statement on the anesthetic management of pregnant and postpartum women receiving thromboprophylaxis or higher dose anticoagulants. *Anesth Analg*. 2018; 126: 928–944.
- 419 Leffert LR, Dubois HM, Butwick AJ, Carvalho B, Houle TT, Landau R. Neuraxial anesthesia in obstetric patients receiving thromboprophylaxis with unfractionated or low-molecular-weight heparin: a systematic review of spinal epidural hematoma. *Anesth Analg*. 2017; 125: 223–231.
- 420 Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, Kozek S, Llau JV, Samama CM; European Society of Anaesthesiology. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2010; 27: 999–1015.
- 421 Martillotti G, Boehlen F, Robert-Ebadi H, Jastrow N, Righini M, Blondon M. Treatment options for severe pulmonary embolism during pregnancy and the postpartum period: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2017; 15: 1942–1950.
- 422 Fitzpatrick KE, Tuffnell D, Kurinczuk JJ, Knight M. Incidence, risk factors, management and outcomes of amniotic-fluid embolism: a population-based cohort and nested case-control study. *BJOG*. 2016; 123: 100–109.
- 423 Society for Maternal-Fetal Medicine; Pacheco LD, Saade G, Hankins GD, Clark SL. Amniotic fluid embolism: diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 215: B16–B24.
- 424 Clark SL, Romero R, Dildy GA, Callaghan WM, Smiley RM, Bracey AW, Hankins GD, D'Alton ME, Foley M, Pacheco LD, Vadhera RB, Herlihy JP, Berkowitz RL, Belfort MA. Proposed diagnostic criteria for the case definition of amniotic fluid embolism in research studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 215: 408–412.
- 425 Fong A, Chau CT, Pan D, Ogunyemi DA. Amniotic fluid embolism: antepartum, intrapartum and demographic factors. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015; 28: 793–798.
- 426 McDonnell N, Knight M, Peek MJ, Ellwood D, Homer CS, McLintock C, Vaughan G, Pollock W, Li Z, Javid N, Sullivan E; the Australasian Maternity Outcomes Surveillance System (AMOSS). Amniotic fluid embolism: an Australian-New Zealand population-based study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015; 15: 352.
- 427 den Exter PL, Van EJ, Kroft LJ, Erkens PM, Douma RA, Mos IC, Jonkers G, Hovens MM, Durian MF, ten CH, Beenen LF, Kamphuisen PW, Huisman MV. Thromboembolic resolution assessed by CT pulmonary angiography after treatment for acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2015; 114: 26–34.
- 428 Klok FA, van der Hulle T, den Exter PL, Lankeit M, Huisman MV, Konstantinides S. The post-PE syndrome: a new concept for chronic complications of pulmonary embolism. *Blood Rev*. 2014; 28: 221–226.
- 429 Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP, Heyning FH, Vliegen HW, Huisman MV. Prevalence and potential determinants of exertional dyspnea after acute pulmonary embolism. *Respir Med*. 2010; 104: 1744–1749.
- 430 Kline JA, Steuerwald MT, Marchick MR, Hernandez-Nino J, Rose GA. Prospective evaluation of right ventricular function and functional status 6 months after acute submassive pulmonary embolism: frequency of persistent or subsequent elevation in estimated pulmonary artery pressure. *Chest*. 2009; 136: 1202–1210.
- 431 Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, Silingardi M, Poggio R, Taliari MR, Ageno W. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest*. 2006; 130: 172–175.
- 432 Sanchez O, Helley D, Couchon S, Roux A, Delaval A, Trinquart L, Collignon MA, Fischer AM, Meyer G. Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance. *J Thromb Haemost*. 2010; 8: 1248–1255.
- 433 Stevinson BG, Hernandez-Nino J, Rose G, Kline JA. Echocardiographic and functional cardiopulmonary problems 6 months after first-time pulmonary embolism in previously healthy patients. *Eur Heart J*. 2007; 28: 2517–2524.
- 434 Meneveau N, Ider O, Seronde MF, Chopard R, Davani S, Bernard Y, Schiele F. Long-term prognostic value of residual pulmonary vascular obstruction at discharge in patients with intermediate- to high-risk pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2013; 34: 693–701.
- 435 Kahn SR, Hirsch AM, Akaberi A, Hernandez P, Anderson DR, Wells PS, Rodger MA, Solyomoss S, Kovacs MJ, Rudski L, Shimony A, Dennie C, Rush C, Geerts WH, Aaron SD, Granton JT. Functional and exercise limitations after a first episode of pulmonary embolism: results of the ELOPE prospective cohort study. *Chest*. 2017; 151: 1058–1068.
- 436 Kahn SR, Akaberi A, Granton JT, Anderson DR, Wells PS, Rodger MA, Solyomoss S, Kovacs MJ, Rudski L, Shimony A, Dennie C, Rush C, Hernandez P, Aaron SD, Hirsch AM. Quality of life, dyspnea, and functional exercise capacity following a first episode of pulmonary embolism: results of the ELOPE cohort study. *Am J Med*. 2017; 130: 990.e9-990.e21.
- 437 Albaghdadi MS, Dudzinski DM, Giordano N, Kabrhel C, Ghoshhajra B, Jaff MR, Weinberg I, Baggish A. Cardiopulmonary exercise testing in patients following massive and submassive pulmonary embolism. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7: e006841.
- 438 Konstantinides SV, Barco S, Rosenkranz S, Lankeit M, Held M, Gerhardt F, Bruch L, Ewert R, Faehling M, Freise J, Ghofrani HA, Grunig E, Halank M, Heydenreich N, Hoepfer MM, Leuchte HH, Mayer E, Meyer F, Neurohr C, Opitz C, Pinto A, Seyfarth HJ, Wachter R, Zapf B, Wilkens H, Binder H, Wild PS. Late outcomes after acute pulmonary embolism: rationale and design of FOCUS, a prospective observational multicenter cohort study. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 42: 600–609.
- 439 Simonneau G, Hoepfer MM. Evaluation of the incidence of rare diseases: difficulties and uncertainties, the example of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2017; 49: 1602522.
- 440 Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Pruszczyk P, Mairuhu AT, Huisman MV, Klok FA. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary review of the published literature. *Eur Respir J*. 2017; 49: 1601792.
- 441 Coquoz N, Weilenmann D, Stolz D, Popov V, Azzola A, Fellrath JM, Stricker H, Pagnamenta A, Ott S, Ulrich S, Gyorik S, Pasquier J, Aubert JD. Multicentre observational screening survey for the detection of CTEPH following pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2018; 51: 1702505.
- 442 Kramm T, Wilkens H, Fuge J, Schafers HJ, Guth S, Wiedenroth CB, Weingard B, Huscher D, Pittrow D, Cebotari S, Hoepfer MM, Mayer E, Olsson KM. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. *Clin Res Cardiol*. 2018; 107: 548–553.
- 443 Dorfmueller P, Gunther S, Ghigna MR, Thomas de Montpreville V, Boulate D, Paul JF, Jais X, Decante B, Simonneau G, Dartevielle P, Humbert M, Fadel E, Mercier O. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *Eur Respir J*. 2014; 44: 1275–1288.
- 444 Azarian R, Wartski M, Collignon MA, Parent F, Herve P, Sors H, Simonneau G. Lung perfusion scans and hemodynamics in acute and chronic pulmonary embolism. *J Nucl Med*. 1997; 38: 980–983.
- 445 Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, Porada A, Wojciak S, Sobkowicz B, Wrabec K. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest*. 2001; 119: 818–823.
- 446 Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest*. 1982; 81: 151–158.
- 447 Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, Treacy C, D'Armini AM, Morsolini M, Snijder R, Bresser P, Torbicki A, Kristensen B, Lewczuk J, Simkova I, Barbera JA, de Perrot M, Hoepfer MM, Gaine S, Speich R, Gomez-Sanchez MA, Kovacs G, Hamid AM, Jais X, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011; 124: 1973–1981.
- 448 Lang IM, Simonneau G, Pepke-Zaba JW, Mayer E, Ambroz D, Blanco I, Torbicki A, Mellekjaer S, Yaici A, Delcroix M. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A casecontrol study. *Thromb Haemost*. 2013; 110: 83–91.
- 449 Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schafers HJ, Jansa P, Lindner J, Simkova I, Martischniig AM, Dudczak J, Sadushi R, Skoro-Sajer N, Klepetko W, Lang IM. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009; 33: 325–331.
- 450 Klok FA, Dzikowska-Diduch O, Kostrubec M, Vliegen HW, Pruszczyk P, Hasenfuss G, Huisman MV, Konstantinides S, Lankeit M. Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2016; 14: 121–128.
- 451 Klok FA, Surie S, Kempf T, Eikenboom J, van Straalen JP, van Kralingen KW, van Dijk AP, Vliegen HW, Bresser P, Wollert KC, Huisman MV. A simple non-invasive diagnostic algorithm for ruling out chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2011; 128: 21–26.
- 452 Klok FA, Tesche C, Rappold L, Dellas C, Hasenfuss G, Huisman MV, Konstantinides S, Lankeit M. External validation of a simple non-invasive algorithm to rule out chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2015; 135: 796–801.
- 453 Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, Naeije R, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J*. 2013; 41: 985–990.
- 454 Taboada D, Pepke-Zaba J, Jenkins DP, Berman M, Treacy CM, Cannon JE, Toshner M, Dunning JJ, Ng C, Tsui SS, Sheares KK. Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. *Eur Respir J*. 2014; 44: 1635–1645.
- 455 Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, Al-Nahhas A. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med*. 2007; 48: 680–684.
- 456 Fang W, Ni XH, He JG, Liu ZH, Xiong CM, He ZX. Value of radionuclide lung scintigraphy in the diagnosis and quantitative analysis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension [article in Chinese]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2008; 36: 710.

- 457** Ley S, Ley-Zaporozhan J, Pitton MB, Schneider J, Wirth GM, Mayer E, Duber C, Kreitner KF. Diagnostic performance of state-of-the-art imaging techniques for morphological assessment of vascular abnormalities in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur Radiol.* 2012; 22: 607–616.
- 458** Fukuda T, Ogo T, Nakanishi N, Ueda J, Sanda Y, Morita Y, Sugiyama M, Fukui S, Tsuji A, Naito H. Evaluation of organized thrombus in distal pulmonary arteries in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension using conebeam computed tomography. *Jpn J Radiol.* 2016; 34: 423–431.
- 459** Shure D, Gregoratos G, Moser KM. Fiberoptic angiography: role in the diagnosis of chronic pulmonary arterial obstruction. *Ann Intern Med.* 1985; 103: 844–850.
- 460** Vuylsteke A, Sharples L, Charman G, Kneeshaw J, Tsui S, Dunning J, Wheaton E, Klein A, Arrowsmith J, Hall R, Jenkins D. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2011; 378: 1379–1387.
- 461** Jenkins D, Madani M, Fadel E, D'Armini AM, Mayer E. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2017; 26: 160111.
- 462** Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B, Ilkjaer LB, Klepetko W, Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Simonneau G, Dartevielle P. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 141: 702–710.
- 463** Madani MM, Auger WR, Pretorius V, Sakakibara N, Kerr KM, Kim NH, Fedullo PF, Jamieson SW. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg.* 2012; 94: 97–103; discussion 103.
- 464** Jenkins D, Mayer E, Screaton N, Madani M. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. *Eur Respir Rev.* 2012; 21: 32–39.
- 465** Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Jansa P, D'Armini AM, Snijder R, Bresser P, Torbicki A, Mellemkjaer S, Lewczuk J, Simkova I, Barbera JA, de Perrot M, Hoepfer MM, Gaine S, Speich R, Gomez-Sanchez MA, Kovacs G, Jais X, Ambroz D, Treacy C, Morsolini M, Jenkins D, Lindner J, Dartevielle P, Mayer E, Simonneau G. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *Circulation.* 2016; 133: 859–871.
- 466** Cannon JE, Su L, Kiely DG, Page K, Toshner M, Swietlik E, Treacy C, Ponabaranam A, Condliffe R, Sheares K, Taboada D, Dunning J, Tsui S, Ng C, Gopalan D, Screaton N, Elliot C, Gibbs S, Howard L, Corris P, Lordan J, Johnson M, Peacock A, MacKenzie-Ross R, Schreiber B, Coghlan G, Dimopoulos K, Wort SJ, Gaine S, Moledina S, Jenkins DP, Pepke-Zaba J. Dynamic risk stratification of patient long-term outcome after pulmonary endarterectomy: results from the United Kingdom National Cohort. *Circulation.* 2016; 133: 1761–1771.
- 467** Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, Sugimura K, Fukumoto Y, Emoto N, Yamada N, Yao A, Ando M, Ogino H, Tanabe N, Tsujino I, Hanaoka M, Minatoya K, Ito H, Matsubara H. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of a multicenter registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017; 10: e004029.
- 468** Collaud S, Brenot P, Mercier O, Fadel E. Rescue balloon pulmonary angioplasty for early failure of pulmonary endarterectomy: the earlier the better? *Int J Cardiol.* 2016; 222: 39–40.
- 469** Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoepfer MM, Jansa P, Kim NH, Mayer E, Simonneau G, Wilkins MR, Fritsch A, Neuser D, Weimann G, Wang C. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2013; 369: 319–329.
- 470** Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, Fedullo P, Howard LS, Jais X, Jenkins DP, Jing ZC, Madani MM, Martin N, Mayer E, Papadakis K, Richard D, Kim NH; MERIT study investigators. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med.* 2017; 5: 785–794.
- 471** Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, Hoepfer MM, Lang IM, Mayer E, Pepke-Zaba J, Perchenet L, Morganti A, Simonneau G, Rubin LJ. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in inOperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebocontrolled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52: 2127–2134.
- 472** van Kan C, van der Plas MN, Reesink HJ, van Steenwijk RP, Kloek JJ, TePASKE R, Bonta PI, Bresser P. Hemodynamic and ventilatory responses during exercise in chronic thromboembolic disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016; 152: 763–771.
- 473** Al-Mallah MH, Farah I, Al-Madani W, Bdeir B, Al-Habib S, Bigelow ML, Murad MH, Ferwana M. The impact of nurse-led clinics on the mortality and morbidity of patients with cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Nurs.* 2016; 31: 89–95.
- 474** Martinez-Gonzalez NA, Tandjung R, Djalali S, Huber-Geismann F, Markun S, Rosemann T. Effects of physician-nurse substitution on clinical parameters: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9: e89181.
- 475** Massimi A, De Vito C, Brufola I, Corsaro A, Marzuillo C, Migliara G, Rega ML, Ricciardi W, Villari P, Damiani G. Are community-based nurse-led selfmanagement support interventions effective in chronic patients? Results of a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017; 12: e0173617.
- 476** Ivarsson B, Radegran G, Hesselstrand R, Kjellstrom B. Coping, social support and information in patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 2-year retrospective cohort study. *SAGE Open Med.* 2018; 6: 2050312117749159.
- 477** Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Dartevielle P, Jansa P, Lang I, Madani MM, Ogino H, Pengo V, Mayer E. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62: D92–D99.
- 478** Barco S, Russo M, Vicaut E, Becattini C, Bertolotti L, Beyer-Westendorf J, Bouvaist H, Couturaud F, Danays T, Dellas C, Duerschmied D, Empen K, Ferrari E, Galie N, Jimenez D, Kloek FA, Kostrubiec M, Kozak M, Kupatt C, Lang IM, Lankeit M, Meneveau N, Palazzini M, Pruszczyk P, Rugolotto M, Salvi A, Sanchez O, Schellong S, Sobkowicz B, Meyer G, Konstantinides SV. Incomplete echocardiographic recovery at 6 months predicts long-term sequelae after intermediate-risk pulmonary embolism. A post-hoc analysis of the Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) trial. *Clin Res Cardiol*; doi: 10.1007/s00392-018-1405-1. Published online ahead of print 18 December. 2018.