KLINIČKI, DIJAGNOSTIČKI I TERAPIJSKI ASPEKT PLUĆNE EMBOLIJA

KORESPONDENT

JAVORKA MITIĆ
KBC Priština, Gračanica
✉ javorka.mitic@gmail.com

AUTORI

Mitić J.[1], Mihailović B.[2], Smilic Lj.[2], Marčetić Z.[2], Lazić S.[2], Biševac B.[2], Janković J.[3], Stalević Lj.[1], Odalović B.[2], Smilić T.[2]
[1] KBC Priština, Gračanica
[2] Univerzitet u Prištini, Medicinski fakultet, Kosovska Mitrovica
[3] KCS – Beograd, Klinika za pulmologiju

SAŽETAK

Plućna embolija (PE) i venski tromboembolizam su dve kliničke manifestacije jednog entiteta - venskog tromboembolizma. PE najčešće nastaje putem dospelih tromba iz donjih vena, a u 10-15% slučajeva trombi dospevaju iz gornjih vena, odnosno desnog srca. Značaj je uglavnom determinisan učestalošću (1/1000 godišnje u odrasloj populaciji; manje u mlađoj ali je porast značajan sa porastom životne dobi), rizik za mortalitet je značajan i u akutnim i hroničnim bolestima koje su udružene sa ovom kliničkom manifestacijom. Akutna plućna embolija je često fatalna, sa prosečnim mortalitetom oko 30% kod nelečenih. Mnoge smrti nastaju zbog rekurentnih PE unutar prvih nekoliko sati od inicijalnog događaja. U XIX veku, Virhovljev je mehanizam tromboembolizma kategorisao u tri grupe: promene na zidu krvnog suda, redukcija protoka krvi (staza) i promene u sastavu krvi (hiperkoagulabilnost, trombofilija). Savremena interpretacija patogeneze tromboembolizma koja je prerađena odgovara Virhovljevom konceptu. U principu tromboembolijski događaji mogu biti i posledica komplikacija individualnih faktora rizika kada je povećan trombotički potencijal.

Ključne reči: plućna embolije, venski tromboembolizam

UVOD

Tromboembolija pluća (PE) je česta, ozbiljna i potencijalno fatalna komplikacija koja nastaje kada tromb iz dubokih vena, najčešće donjih ekstremiteta ili karlice, embolizuju plućnu arterijsku cirkulaciju. Ređi izvori tromba su vena cava, duboke vene gornjih ekstremiteta i desno srce. Tromboza dubokih vena je uzrok PE u više od 90% bolesnika, ređi uzroci su vazduh, amnionska tečnost, masno tkivo kod frakture dugih kostiju, septički embolusi, tumorske ćelije, jaja parazita i strana tela.

Jedan ili više činilaca iz Virhovljeve trijade su gotovo uvek odgovorni za nastanak venske tromboembolije. Poznavanje faktora rizika povećava mogućnost dijagnostikovanja i sprečavanja PE, mada može nastati u bolesnika bez ikakvih prepoznatljivih predisponirjućih faktora, obično se identifikuju jedan ili više takvih faktora (sekundarna PE). Patogeneza PE je različita i u zavisnosti je od dejstva naslednih (primarnih: faktor V Leiden koji dovodi do rezistencije aktivirani protein C; rezistencija na aktivirani protein C bez fsktora V Leiden); mutacija gena za protrombin 20210; deficit antitrombina III; deficit proteina C; deficit proteina S; disfibrinogenemija i deficit plazminogena) ili stečenih (sekundarnih: antifosfolipidni sindrom i hiperhromocisteinemija) faktora rizika. Međutim, u mnogih bolesnika postoji kombinacija trombofilije i stečenih faktora rizika. U oko 20-50% slučajeva venska tromboembolija je idiopatska i javlja se u bolesnika bez prethodne traume, hirurške intervencije, imobilizacije ili maligniteta.

Opisano je više kliničkih sindroma PE sa različitim manifestacijama i prognozom, koji zahtevaju i različit terapijski pristup a dva osnovna parametra su:

1. prisustvo ili odsustvo znakova disfunkcije desne komore, i 2. visina arterisjkog krvnog pritiska.

Neposredna klinička procena, uz utvrđivanje disfunkcije desne komore i prisustva, odnosno odsustva markera oštećenja miokarda, omogućavaju stratifikaciju na visokorizične (u životno ugroženom stanju- kratkoročni mortalitet >15%) i nevisokorizične bolesnike].

ANAMNEZA I FIZIKALNI PREGLED

Dijagnoza PE je veliki izazov, jer klasični simptomi u mnogim slučajevima nisu prisutni; embolija pluća može da imitira mnoga oboljenja i može postojati zajedno sa njima. Anamnestički najčešći simptom PE u bolesnika bez prethodne kardiorespiratorne bolesti je dispnea. Sinkopa ukazuje na masivnu, po život opasnu PE, kod koje je često odsutan bol u grudima. Pleuralni bol ukazuje na malu distalnu PE, i uz kašalj i hemoptizije upućuje na infarkt pluća. Može postojati tup bol u grudima. Ređe manifestacije PE su neobjašnjiva temperatura, mentalna konfuzija, preskakanje srca ili srčana insuficijencija neobjašnjivog uzroka. Tahipneja i tahikardija su najčešći

znaci PE. Mogu se videti nabrekle vene vrata sa naznačenim talasima A i V, i čuti naglašena plućna komponenta drugog srčanog tona, desnostrani S3 galop i sistolni šum nad trikuspidnim ušćem koji se pojačava u inspirijumu. Auskultatorni nalaz na plućima je najčešće normalan, mada su ponekad prisutni oslabljeno disanje (infarkt pluća) i/ili zviždanje (bronhoopstrukcija). Hipotenzija i cijanoza ukazuju na masivnu PE. Mogu postojati znaci duboke venske tromboze donjih ekstremiteta (edem, Homanov znak).

DIJAGNOSTIČKI POKAZATELJI PE

D-dimer je specifičan degradacioni produkt fibrina. Povećan nivo D-dimera u plazmi je pokazatelj povećane konverzije fibrinogena u fibrin, međutim povećana proizvodnja fibrina nije specifičan fenomen za venski tromboembolizam (VTE). Povišen nivo D-dimera u plazmi se nalazi samo u pacijenata sa nedavnim tromboembolijskim događajem ali i u drugim kliničkim uslovima kao što su hemoragija, trauma, trudnoća, infekcije, traume, upale, nekroza itd.

Testovi koji se koriste za dijagnostiku D-dimera su mnogobrojni. Specifična monoklonalna antitela se koriste za detekciju fragmenata D-dimera. Metodologija testova koja se koristi oslanja se na enzimsku imunoapsorpcionu tehniku (ELISA) ili lateks aglutinaciju koja je zasnovana na aglutinaciji crvenih krvnih zrnaca i pogodan je za testitanje u krevetu. U principu ELISA ima veću senzitivnost za otkrivanje tromboembolijskih događaja od lateks testova. Nedavno su razvijeni i brzi imunoturbidimetrijski lateks testovi koji pokazuju bolju osetljivost u poređenju sa prethodnim kvalitativnim testovima [8].

Perrier i saradnicii [9] izvršili su menadžment studiju kod bolesnika sa sumnjom na VTE koji su hospitalizovani u jedinicama intenzivne nege. Od 444 pacijenata sa kliničkom sumnjom na PE 159 je imalo normalan nivo D-dimera koji je analiziran osetljivom ELISA tehnikom. Ovi pacijenti su praćeni tokom tri meseca bez antikoagulantne terapije; niko nije razvio novi simptomatski tromboembolijski događaj (0%, 95% CI 0-2.3%).

De Groot i autori [10] posmatrali su 66 pacijenta koji nisu dijagnostikovani plućnim skenom, sa malom ili srednjom verovatnoćom i normalnim D-dimerom sa SimpliRED tehnikom (aglutinacija krvi; agen dijagnostika,Adealide, Australia). Jedan pacijent je razvio tromboembolizam u toku prva tri meseca (1.5%, 95% CI 0-8). Slični rezultati su nedavno objavljeni za 91 pacijenta sa niskom kliničkom verovatnoćom i normalnim D-dimerom koji je analiziran novim imunoturbidimetrijskim testom [11].

Perfuziona scintigrafija je praktično neinvazivna tehnička metoda, stepen zračenja je veoma mali i malo je kontraindikacija za izvođenje, zasniva se na kretanju privremeno obeleženih čestica u kapilarima pluća. Uveden je 60-tih godina i od tada igra ključnu ulogu u dijagnostici plućnih embolija. Adekvatna interpretacija perfuzione scintigrafije je uvek bila Ahilova tetiva za tehniku. Često navodi PIOPED studiju (potencijalna istraga plućne embolije) kao najveću potencijalnu studiju za testiranje plućne scintigrafije koja je označila prekretnicu u klasifikaciji skeniranja pluća. Ipak kriterijumi koji su korišćeni za tumačenje zavise u izvesnoj meri od ličnog iskustva i vrlo su složeni i nevalidni. Kriterijumi tumačenja su više puta revidirani i klasifikaciona šema je podeljena u tri aktuelne kategorije: 1) normalna (praktično isključena PE); 2) velika verovatnoća (čineći PE verovatnom) i 3) nedijagnostikovana (sve ostalo) [12-15]. Visoka verovatnoća obeležava defekt perfuzije u jednom ili više segmenata pluća uz lokalno normalnu ventilaciju pluća ili normalan radiogram pluća. Pozitivna prediktivna vrednost dodatno se povećava ako perfuzioni defekt pokriva manje od dva segmenta sa očuvanom ventilacijom ili normalnim radiogramom kod pacijenata bez kardiopulmonalne istorije bolesti. Glavni problem plućne scintigrafije je da kod jedne polovine do dve trećine pacijenata sa kliničkom sumnjom na PE potrebno dodatno testiranje za definitivnu dijagnozu. Posebno kod pacijenata sa prethodnom hroničnom opstruktivnom bolešću pluća koji imaju nedijagnostikovan scan kao i oni sa postojećom bolešću parenhima pluća. Zato primena CT dijagnostike može da smanji procenat nedijagnostikovane PE ali se tehnika ne koristi u svakodnevnoj praksi [16]. MDCT dijagnostike je popularnija kod pacijenata sa suspektnom plućnom embolijom.

Perfuziono skeniranje je veoma osetljiv u detekciji PE. Negativna prediktivna vrednost kod normalnog nalaza prelazi 99%, a isključenje antikoagulantne terapije kod pacijenata sa normalnom perfuzijom pokazalo se kao bezbednim u praksi. Monreal i saradnici [17] istraživali su ovoj fenomen kod 200 pacijenata i pronašli šest koji su razvili simptome koji ukazuju na PE u toku antikoagulantne terapije kod kojih nije otkriven perfuzioni defekt. Zato je primena novih dijagnostičkih procedura odnosno MDCT dijagnostike kod pacijenata sa suspektnom plućnom embolijom povećana.

CT SCAN predstavlja automatsko sticanje visokokontrasne slike. Kod spiralne CT dijagnostike omogućava skeniranje grudnog koša u jednom dahu čime se eliminišu smetnje sa disajnim pokretima [18]. Spiralnim CT vizuelizuju se plućne arterije najmanje do nivoa segmenta. Multislajsni ili multidetektor CT (MDCT) ubrzava akvizaciju podataka i omogućava bolju sliku plućne vaskulature na perifernom nivou.

Jimeńez i saradnici u dizajniranoj protektivnoj studiji su procenjivali prognostički značaj multidetektorne kompjuterizovane tomografije (MDCT) u normotenzivnih pacijenata sa znacima plućne embolije. Saglasni su da je prognostički značaj MDCT dobra na osnovu opisane disfunkcije desnog ventrikula kao i merenja veličine desnog i levog ventrikula kod posmatranih pacijenata [19].

Jimenz i saradnici su u pacijenata sa akutnom PE, ispravnost brzine uopštene procene kao glavne u proceni svrsishodnosti i brzini terapijske strategije. Prognostičke vrednosti disfunkcije desnog ventrikula MDCT u normotenzivnih pacijenata sa plućnom embolijom su oskudne i neadekvatne. Prognostička MDCT studija prikazuje značaj povezanosti između disfunkcje desnog ventrikula procenjenu MDCT-om i drugih markera kardijalne disfunkcije u dužem vremenskom intervalu kod dijagnostikovane plućne embolije, ali ne prikazuje udruženost između MDCT disfunkcije desnog ventrikula i prognoze [20].

Ehokardiografija ima neprocenjivu vrednost u dijagnostikovanju mnogih srčanih i nekoliko vaskularnih poremećaja. Prema tome izgleda logičan i atraktivan test kod mnogih pacijenata sa akutnim bolom u grudima i /ili otežanim disanjem, u kome je plućna embolija jedan od potencijalnih poremećaja. Ehokardiografski se mogu otkriti znaci akutnog opterećenja desne komore priti-

skom (dilatacija i hipokinezija desne komore, trikuspidna regurgitacija, povećanje sistolnog pritiskas u desnoj komori< 60mmHg, dilatirana nekolapsibilna donja šuplja vena) koji indirektno ukazuju na plućnu emboliju. Pritom se često viđa udruženost hipokinezije slobodnog zida desne komore i očuvane kontraktilnosti vrha (McConell-ov znak).

Najdirektiniji znak plućne embolije direktna vizuelizacija tromboza u plućnim arterijama. U plućnoj emboliji ima senzitivnost 80% i specifičnost 97% i povećana je sa disfunkcijom desne komore [21]. U poređenju sa CT skenom, osetljivost bila bi samo neznatno niža u ovoj poulaciji [22].

Ribeiro i saradnici su zaključili da disfunkcija desnog ventrikula potvrđuje dijagnozu plućne embolije i da je udružena sa mortalitetom [23].

Grifoni i saradnici su proučavali značaj rane ehokardiografske disfunkcije desnog ventrikula u stratifikaciji rizika kod normotenzivnih pacijenata sa akutnom PE. U studiju je bilo uključeno 209 pacijenata, 31% normotenzivnih pacijenata je imalo disfunkciju desne komore, 10% ovih pacijenata je sa latentnim hemodinamskim oštećenjem i šokom, a 5 % pacijenta ima hospitalni mortalitet zbog čega moraju biti brzo tretirani agresivnom terapijom [24].

Plućna angiografija je invazivna dijagnostička tehnika koja se smatra zlatnim standardom u dijagnozi PE. Lekari je često izbegavaju posebno kod pacijenata sa sumnjom odnosno neutvrđenom PE. Ovaj stav je u velikoj meri neopravdan i iracionalan. Tokom poslednjih deset godina, učestalost velikih komplikacija je u stalnom opadanju na < 0.5% u poređenju sa do 2% pre 1990 godine. Loše stanje pacijenata i kontraindikacije onemogućavaju adekvatnu angiografiju u 10-20% bolesnika [25].

Direktan dokaz za prisustvo embolije na angiografiji normalno rezultira i brzinom započinjanja lečenja. Nasuprot tome, normalan angiogram opravdava odsustvo lečenja. Ishod studije ukazuje da rizik od PE u okviru tri meseca kod pacijenata sa kliničkom sumnjom na plućnu emboliju, ali normalan angiogram je <2%, a samim tim i osetljivost je > 98% [26-30].

KLINIČKA FORMA I TOK BOLESTI

Klinička forma i tok plućne embolije dosta su različiti i zavise od lokalizacije i karaktera okluzije, stepena izraženosti arterijskog spazma, rasprostranjenosti tromba, osobenosti arterijskog krvotoka u datoj anatomskoj oblasti i efikasnosti sprovedene terapije. Zbog toga je jasno što se neki slučajevi embolije brzo razvijaju, a drugi prođu sa blagim simptomima ali su i bez simptoma (besimptomatske forme su u oko 5,2% slučajeva) (31).

Skorovi kliničke verovatnoće PE koji se koriste su:

1. Ženeva skor koji uključuje sledeće varijable:

a) predisponirajuće faktore (starost preko 65 godina +1, prethodnu DVT ili PE +3, operaciju ili frakturu unutar mesec dana +2, malignitet +2),

b) simptome (bol u jednoj nozi +3, hemoptizije +1) i

c) kliničke znake (srčana frekvenca od 75-94/min. +3, ≥95/miin. +5, unilaterani edem i bol na palpitaciju dubokih vena noge +4). Niska klinička verovatnoća za PE je kada je skor od 0-3, srednja kada je skor od 4-10 i visoka kada je ≥ 11 poena).

2. Wells skor koji kao varijable uključuje:

a) predisponirajuće faktore (prethodnu DVT ili PE +1,5, nedavnu operaciju ili imobilizaciju +1,5 i malignitet +1),

b) simptome (hemoptizije +1),

c) kliničke znake (srčana frekvenca > 100/min. +1,5, klinički znaci za DVT +3) kao i

d) drugu dijagnozu, manje verovatna od PE je +3 poena). Klinička verovatnoća tri nivoa je niska kada je totalni skor 0-1, srednja od 2-6 i visoka ≥7poena, a dva nivoa: PE nije verovatna kada je skor od 0-4 i PE je verovatna kada je skor >4 poena.

Prognotička procena je potrebna istovremeno sa dijagnozom plućne embolije kao i procena rizika radi satisfakcije bolesti kao i odluke o terapeutskom tretmanu. Na osnovu nekoliko budućih kohortnih studija, najnovije Evropske smernice predložele su model koji integriše kliničke i laboratorijske testove (ESC) [32]. Ovaj model prognostički kategoriše pacijenta u skladu sa individualnom procenom ranog umiranja u plućnoj emboliji, a pacijente sa visokim rizikom (rizik rane smrtnosti veća od 15%), karakteriše klinički značajan šok ili hipotenzija i ne visokog rizika bolesnika prema prisustvu disfunkcije desne komore, vrednosti natriuretskih peptida ili ehokardiografije, ili miokarda što se određuje nivoom troponina u plazmi.

Pored toga, rezultati većine studija koji podržavaju korišćenje biomarkera i ehokardiografije nisu prilagođeni onima sa oskudnim kliničkim nalazom [33]. U poslednjih nekoliko godina, drugi prognostički modeli na osnovu raspoloživih rutinskih kliničkih parametara su razvijeni [34,35]. Posebno koji su interno [35] eksterno [36-38] provereni i pokazuju dobru prognostičku tačnost.

Noviji prognostički model - indeks težine plućne embolije – PESI (Prognostic Severity Index Embolio Pulmonis) rezultira sa različitim prognozama. PESI prognostički model obuhvata jedanaest kliničkih kriterijuma (1. starost +10; 2. pol +10; 3. malignitet +30; 4. srčanu insuficijenciju +10; 5. hroničnu plućnu bolest +10; 6. puls >110 +20; 7. sistolni pritisak <100 +30; 8. broj respiracija >30 +20; 9. temeratura <36°C +20, 10. mentalni status +60; 11. saturacija <90% +20).

Sumiranjem bodova pacijenti su klasifikovani u pet klasa: I≤65 bodova, II 66-85 bodova, III od 86-106 bodova, IV od 106-125 bodova i V>125 bodova [38,49]. Pacijenti u rizičnoj klasi I i II kategorišu se kao niskorizični, u klasi III i IV kao srednje rizični i u klasi V kao visoko rizični.

Choi i autori su retrospektivno prikazali 657 pacijenata, multivarijantna analiza pokazuje da dilatacija desnog ventrikula na MDCT (odnos dijametra desnog/levog ventrikula ≥1) može biti nezavisan prognostički faktor a u kombinaciji sa PESI skorom i drugim prognostičkim aspektima obezbeđuje dodatnu prognostičku vrednost [39].

Vani i saradnici su kod 552 pacijenta sa rizikom za mortalitet u kratkom vremenskom intervalu upoređivali ESC index (40 % je imalo mali rizik, 54% srednji rizik i 6 % visok rizik) i PESI indeks sa distribucijom pacijenata (1% mali, 49% srednji i 20% visoki) zaključili da je ESC model tačniji u odnosu na PESI model u identifikaciji visokorizičnih i nisko-rizičnih pacijenata. U normotenzivnih pacijenata PESI model može biti validan klinički upravitelj dobar kao i troponin i ehokardiografsko testiranje [40].

LEČENJE

Lečenje plućne embolije zavisi od četiri kliničke kategorije plućnih embolija:

a) embolus može biti veliki i fatalan, b) veliki embolus može izazvati kolaps, hipotenziju, progresivno pogoršanje ili smrt, c) embolus može izazvati kolaps, kome sledi delimičan oporavak sa zadržavanjem velikih hemodinamskih poremećaja i d) embolus može biti mali bez dugotrajnih hemodinamskih poremećaja.

Terapijska strategija se određuje kombinovanjem stepena kliničke verovatnoće sa drugim testovima kao što su testovi procene rizika. Cilj antikoagulantne terapije kod embolije pluća je spontana ili farmakološka liza postojećeg tromba i smanjenje rizika rekurentnih embolija. Antikoagulantna terapija smanjuje stopu mortaliteta 3-8%, čiji je imperativ ako je moguće uslovljen brzinom davanja [41-43]. Kod akutne plućne embolije, početno lečenje mora biti parenteralno: podrazumeva bolus od 10.000 – 20.000 ij heparina i.v. a zatim 30.000-40.000 ij za 24 sata ili nefrakcionisani heparin ili Fondaparinuks. Prosečna doza heparina za dnevno održavanje kod embolije pluća je veća od 31.000 ij (više od 1300 ij /h) dnevno [44]. Česta merenja APTT (svakih šest sati) su od velike važnosti u lečenju embolije pluća. Prospektivne studije su pokazale da su rekurentne embolije pluća češće kada je APTT manji od 1.5 puta od gornje granice kontrole. Neadekvatno doziranje heparina je često u toku lečenja i ispitivanja su pokazala da je kod 60% svih bolesnika, APTT bio manji od 1.5 puta u odnosu na kontrolu u toku prvih 24 sata od početka terapije heparinom [45]. Nemogućnost da se APTT produži 1.5 u odnosu na kontrolu, povećava rizik od recidiva za 20-25% [46].

Razlozi za primenu trombolitičke terapije kod plućne embolije su sledeći: brža reverzija dilatacije i hipokinezije desne komore, smanjenje mortaliteta, brža reverzija poremećaja pulmonalne vaskularne hemodinamike, prevencija rekurentnih plućnih embolija, i prevencija hronične tromboembolijske plućne hipertenzije [4]. Smatra se da se svega oko 10% plućnih embolija leči tromboliticima [48]. Nijedna od studija sa streptokinazom, urokinazom ili alteplazom, nije bila dovoljno velika da bi jasno dokazala da trombolitička terapija smanjuje mortalitet, rekurentne plućne embolije i tromboembolijsku hroničnu plućnu hipertenziju [49]. U randomiziranoj studiji na 101 bolesniku alteplaza+ heparin su značajno poboljšali pokretljivost desne komore i plućnu perfuziju za 24 sata u poređenju sa heparinom [50].

Filter vene kave je indikovan kod: bolesnika sa kontraindikacijom za antikoagulantnu terapiju, kada postoji nemogućnost adekvatne antikoagulantne terapije i u profilaksi kod ekstremno visoko rizičnih bolesnika (hronične ponavljane ili multiple embolije pluća). Rizik od embolije pluća je 3-5 % posle ugradnje filtra, a u većim serijama 4% (469 bolesnika) u toku 12 godina [51].

Plućna embolektomija je procedura kod pacijenata koji su životno ugroženi kada su sve druge terapijske intervencije neuspešne ili kada je antikoagulantna terapija kontraindikovana. Obavlja se uz pomoć kardiopulmonalnog by-passa tj. razvijena je i tehnika za perkutanu embolektomiju ili fragmentaciju tromboze tj. reolitička embolektomija, rotaciona embolektomija, usisavanje embolusa, tromb fragmentacija, ultrzvučna plus niske doze trombolitičke terpije. Deskriptivne retrospektivne studije su male, često sa izostajanjem efekta u dužem vremenskom periodu.

ZAKLJUČAK

Obzirom da je PE jedno od najčešćih i najaktuelnijih patoloških stanja pacijente sa bolom u grudima ili šokom, dispnejom ili šokom treba hospitalizovati u jedinice intenzivne nege, kao i pacijente kod kojih postoji sumnja da se radi o PE. Veće studije su potrebne da se odredi koja, ako ih ima, kateter tehnika je najefikasnija u poređenju sa alternativnim modalitetitma lečenja.

LITERATURA

1. Horlander Kt, ManninoDM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1978-1998; an analysis using multiple-cause mortality data. Arch Intern Med 2003; 163: 1711
2. Dismuke SE Wagner EH. Pulmonary embolism as a cause od death. The changig mortality in hospitalized patients. JAMA 1986;255: 2039
3. Dalen JE Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. Prog Cardiovasc Dis 1975; 17. 259
4. Anderson FA Jr, wheeler HB, goldberg RJ, et al. A population –based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Wercester DVT study. Arch Intern Med 1991; 151. 933
5. Carson J. Keley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. N Engl j Med 1992; 326: 1240
6. 6. DONALDSON GA, WILIAMS C; SCANNELL JG, SHAW RS. A reappraisal of the application of the Trendelenburg operation to massive fatal embolism. Report of a successuful pulmonary-artery thrombectomy using a cardiopulmonary bypass. N Engl J Med 1963; 268; 171
7. Rosendaal FR, Venous thrombosis: a multicausal disease. Lancet 1999; 353: 1167-1173
8. Anderson DR, Wells PS. D-dimer for the diagnosis of venous thromboembolism. Cur Opin Hematol 2000, 7: 296-301.
9. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, et al. Noninvasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. Lancet 1999;353:190-195.

10. Dde Grot MR, van Marwijik Kooy M, Pouwels JG, Engelage AH, Kupers BF, Buller HR. The use of a rapid D-dimer blood test in the diagnosis work-up for pulmonary embolism: a management study. Thromb Haemost 1999;82:1588-1592.
11. Ten Wolde M, Hagen PJ, MacGillavry MR. Et al. Noninvasive diagnostic work-up of patients with suspected pulmonary embolism; preliminary results of a menagement study. Thromb Haemost 2001;86:153.
12. Gottschalk A, Sostman HD, Coleman RE, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy in the PIOPED study.Part II. Evaluation of the scintigraphic criteria and interpretations. J Nucl Med 1993; 34: 1119-1126.
13. Sostman HD, Coleman RE, De Long DM, Newman GE, Paine S. Evaluation of revised criteria for ventilation-perfusion scintigraphy in patients with suspected pulmonary embolism. Radiology 1994; 193: 103-107.
14. Stein PD, Gottschalk A. Critical review of ventilation/perfusion lung scans in acute pulmonary embolism. Prog Cardiovasc Dis 1994; 37: 13-24.
15. Freeman LM, Krynyckyi B, Zuckier LS. Enhanced lung scan diagnosis of pulmonary embolism with the use of ancillary scintigraphic findings and clinical correlation. Semin Nucl Med 2001;31: 143-157.
16. 16..28. Corubs HF, Seitz JP, Larson RK, et al. Diagnostic usefulnes of lung SPECT in pulmonary thromboembolism: an otcome study. Nucl Med commun 1997: 18; 897-906.
17. Monreal M, Ruiz J, Fraile M, et al. Prospective study on the usefulness of lungscan in patients with deep vein thrombosis of the lower limbs. Thromb Haemost 2001; 85: 771-774.
18. Remy-Jardin M, RemiJ. Spiral CT angiography of the pulmonary circulation. Radiology 1999;212:615-636.
19. Jimenez D, Lobo JL, Monreal M, Remedio R, Otero R, Roger d.Yusen; Prognostic significance of multidetector computed tomography in normotensive patients with pulmonary embolism: rationale, methodology and reproducibility for the PROTECT study.Journal of Thrombosis and Thrombolysis aug. 2012. Volume 34, issue 2, pp 187-192
20. Jimenez D, et al. Prognostic significance of multidetector CT in normotensive patients with pulmonary embolism: results of the protect study.Thorax doi. 10.113.
21. Pruszzcyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial, Szulc M, Pacho R. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodinamically significant pulmonary embolism. Heart 2001;85:628-634.
22. Pruszzcyk P, Torbicki A, Pacho R, et al. Noninvasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism: transoesophageal echocardiography versus spiral CT. Chest 1997;112:722-728.
23. Ribeiro A, Lindmarker P Juhlin- Dannfelt A, Johnsson H, Lennar Jorfe,: Echocardiography doppler in pulmonary embolism. Right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. American haert J 1997; 134: 479-484
24. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camiti A, et al. Short- term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfuntion, Circulation 2000; 101: 2817-2822
25. van Beek EJ, Bakker AJ, Reekers JA. Pulmonary embolism. Interobserver agreement in the interpretation of conventional angiographic and DSA images in patients with non-diagnostic lung scan results. Radiology 1996; 198: 721-724.
26. Novelline RA,Baltarowich OH, Athanasoulis CA,Waltman AC, Greenfield AJ, McKusick KA. The clinical course of patients with suspected pulmonary embolism and a negative pulmonary arteriogram. Radiology 1978; 126:561-567.
27. Cheely R, McCartney WH, Perry JR, et al. The role of non-invasive tests versus pulmonary angiography in the diagnosis of pulmonary embolism. Am j Med 1981; 70: 17-22.
28. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. Ann Intern Med 1983; 98: 891-899.
29. Henry JW, Relyea B, Stein PD. Continuing risk of thromboembolism among patients with normal pulmonary angiograms. Chest 1995; 107:1375-1378.
30. van Beek EJ, Reekers JA, Batchelor DA, Brandjes DP, Buller HR. Feasibility, safety and clinical utility of angiography in suspected pulmonary embolism. Eur radiology 1996; 6: 415-419.
31. Malinovski, N.N. i Kozlov V.A: Antikoagulantna i trobolitička terapija u hirurgiji „Medicina“ Moskva 17, 1976
32. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Igalie N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady AJ, Ferreira D, Janssens U, Klepetko W, Mayer E, Remy-Jardian N, Bassand JP, ESC Commitet for Practic guidelines (CPG). Guidelines of the diagnosis and menagement of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J 2008; 29: 2276-2281
33. Scanchel O, Trinquart L, Colombet I, Durieux P, Huisman MU, Chatellier E, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction on patient with haemodinamically stable pulmonary embolism: a systematic review. Eur Heart J 2008; 29: 1569-1572
34. Wicki J, Perrier A, Perneger TV, Bounameaux H, Jound AF. Predicting adverse out come in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. Thromb Haemost 2000; 84: 548-552
35. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Duble TE, Perrica A, Cornul J, Roy PM, NEMJ. Derivation and validation of prognostic model for pulmonary embolism. Am J Respir. Crit care med 2005; 172: 1041-1046
36. Aujesky D, Roy PM, Le Manach CP, Verschuren F, Meyer G, Obrosky D, Stone RA, Cornuz J, Fine MJ. Validation of a model to predict adverse outcomes in patiens with pulmonary embolism Eur. Heart J 2006; 27: 476-481
37. Aujesky D, Perrier A, Roy PM, Stone RA, Cornuz J, Meyer G, Obrosky DS, Fine MJ. Validation of a clinical prognostic model to identifity low risk patients with pulmonary embolism J Intern Med 2007; 261: 597-604.

38. Jimenez D, Yusen RD, Otero RD, Otero R, Uresandi F, Mauffal D, Lasernz E, Conget F, Oribe M, Cabezudo MA, Diaz G: Prognostic models for seleccting patients with acute pulmonary embolism for initial out patient therapy chest 2007; 132: 24-30.
39. Choi KJ, et al. Prognostic implications of computed tomographic right ventricular dilation in patients with acute pulmonary embolism Thromb Res. 2013. Pii: S0049-3848(13)00556-2.
40. Vanni S, et al. Comparison of two prognostic models for acute pulmonary embolism; clinical vs. Right ventricular dysfunction-guided approach. J Thromb Haemost 2011; Oct,9(10): 1916.1923
41. Tapson VF. Acute pulmonary embolism: N Engl J Med 2008, 358: 1037
42. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the international Cooperative pulmonary Embolism registry (COOPER). Lancet 1999; 353:1386
43. Kearon C, Akl EA, Comerota Aj, et al. Antithrombotic therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicans Evidence- Based Clinical PracticeGuideines. Chest 2012; 141:e 419S.
44. Hyers T, Hull R, Weg J. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. Chest 1992; 102(Suppl 4): 408S.
45. Wheeler A, Jaquiss R, Newman j. Physician practices in the tretatment of pulmonary embolism and deep venous thrombosis. Arch Int Med 1988; 148:1321-6.
46. TapsonVF. Acute pulmonary embolism. N Engl J Med 2008;358-1037-52.
47. Goldhaber S. Evolving concept in thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Chest 1992; 101(Suppl 4):183S
48. Bookstein JJ, Fellmeth B, Roberts A et al. Pulse-spray pharmacomechanical thrombolysis: preliminary clinical results. Am Roentgenol 1989;152:671-21.
49. Wolfe M, Skibo L, Goldhaber S. Pulmonary embolic disease: diagnose, pathophysiologic aspect and treatment with thrombolytic therapy. Curr Prob Card 1933;18:585-61.
50. Goldhaber S, Haire W, Feldstein M et al. Ateplase versus heparin in acute pulmonary embolism randomised trial assessing right ventricular function and pulmonary perfusion. Lancet1993;341:507-11.
51. Greenfield I, Michna B. Twelve-year clinical expirience with the Greenfield vena cava filter. Surgery 1988;104:706-12.

ENGLISH

CLINICAL, DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC ASPECTS OF PULMONARY EMBOLISM

Mitić J.[1], Mihailović B.[2], Smilic Lj.[2], Marčetić Z.[2], Lazić S.[2], Biševac B.[2], Janković J.[3], Stalević Lj.[1], Odalović B.[2], Smilić T.[2]
[1] KBC Pristina in Gracanica
[2] Medical Faculty Prishtina in Kosovska Mitrovica
[3] KCS – Belgrade, Clinical of pulmology

SUMMARY
Pulmonary embolism (PE) and venous thromboembolism are two clinical manifestations of a single entity - venous thromboembolism. PE usually occurs through due thrombi from the lower veins, and in 10-15% of cases are due thrombus from upper veins or right heart failure. Significance is mainly determined by the frequency (1/1000 per year in the adult population; less in younger but significant increase with increasing age), the risk of mortality is important in acute and chronic diseases that are associated with this clinical manifestation. Acute pulmonary embolism is often fatal, with a mean annual mortality of about 30% in untreated. Many deaths occur because of recurrent PE within the first few hours after the initial event. In the nineteenth century, Virchow the mechanism of thromboembolism categorized into three groups: changes in the blood vessel wall, a reduction of blood flow (path) and changes in the composition of the blood (hypercoagulable, prothrombotic). Modern interpretation of the pathogenesis of thromboembolism, which is processed corresponds Virhovljevom concept. In general thromboembolic events can be a result of complications of individual risk factors as increased thrombotic potential.
Keywords: pulmonary embolism, vien thromboembolus